

Efficacia della terapia con analoghi della somatostatina sulla sopravvivenza e qualità di vita in una paziente *frail* con NET scarsamente differenziato delle vie biliari

Marco Ali¹, Antonino D'Agostino², Alfio Todaro², Andrea Girlando², Marcello Ferrara³, Rosanna Aiello¹

Abstract

We describe the case of a 71-year-old woman with poorly differentiated neuroendocrine tumor of third distal biliary duct and osteolytic metastasis. The patient was evaluated as a third stage of Balducci's criteria for the recognition of frailty. The patient received radiotherapy and octreotide LAR. This treatment allowed a good tumour progression rate (18 months), a good quality of life and a good survival (35 months). The case report describes the role of octreotide in the therapy of neuroendocrine tumours, and underlines the importance of a multidisciplinary management of cancer in frail patients.

Keywords: neuroendocrine tumours, chromogranin A, octreotide LAR, frailty
Efficacy of somatostatine analogues in survival and quality of life of a frail patient with poorly differentiated biliary neuroendocrine tumour
CMI 2010; 4(Suppl. 1): 9-14

CASO CLINICO

Il caso clinico in esame riguarda una donna di 71 anni in mediocri condizioni generali che, in seguito alla comparsa di ittero sclero-cutaneo e coliche addominali, viene ricoverata nel dicembre 2005 presso il reparto di Chirurgia Addominale del nostro Ospedale. Durante la degenza la paziente viene sottoposta a RM dell'addome e TC torace ed encefalo, con evidenza di lesioni focali epatiche e dilatazione delle vie biliari intraepatiche per stenosi serrata per 7 mm in regione intrapancreatica e metastasi polmonari. Esegue quindi una colangiografia retrograda endoscopica, senza che sia possibile incannulare la via biliare principale; le viene inoltre posizionato un drenaggio biliare trans-parieto-epatico. Successivamente si esegue biopsia epatica percutanea sulle lesioni nodulari presenti al IV e VIII segmento, il cui esito è «metastasi da carcinoma scarsamente differenziato a immunofenotipo neuroendocrino con neoplasia

ad architettura solido-cordonale, costituita da cellule epiteliorne, coese con nuclei rotondi anisocariocitici e ampi citoplasmici eosinofili».

In considerazione del referto istologico, la paziente è sottoposta a dosaggio della cromogranina A su siero e a scintigrafia globale corporea con ¹¹¹Indio-pentatreotide (octreoscan). La cromogranina A sierica risulta di 850 ng/ml; l'octreoscan evidenzia iperaccumuli di radiotracciante in sede epatica e polmonare.

La paziente è pertanto da considerarsi in stadio IV per metastasi polmonari

Perché descriviamo questo caso?

Per evidenziare l'importanza del corretto inquadramento diagnostico e terapeutico di una patologia neuroendocrina rara in un soggetto affetto da frailty che necessita di indagini diagnostiche e trattamenti adeguati

¹ Dipartimento di Oncologia Medica, Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania

² Dipartimento di Radioterapia, Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania

³ Dipartimento di Chirurgia, Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Catania

Disclosure

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

Corresponding author

Dottor Marco Ali
Humanitas Centro Catanese di Oncologia, Dipartimento di Oncologia Medica
Via V.E. Dabormida 64
95126 Catania
Tel.: 095/73390126
Fax: 095/73390637
e-mail: marcoali71@virgilio.it

ed epatiche, e inquadrabile come ECOG PS 3 (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*). Presenta inoltre diverse comorbidità: una cardiomiopatia post-ischemica con frazione di eiezione del 35%, un'ipertensione arteriosa in trattamento medico, un deficit della deambulazione per coxo-gonartrosi a marcata incidenza funzionale e uno stato depressivo di grado severo con ritiro sociale e con rifiuto della paziente a trattamenti medici reputati "aggressivi".

Prima di procedere al trattamento terapeutico si decide pertanto di eseguire una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM).

La VGM si compone di singoli questionari correlati a scale che indagano aspetti diversi dello stato generale del paziente anziano:

- lo **stato funzionale**, valutato dalla scala ADL (*Activities of Daily Living*) ideata da Katz. La scala ADL valuta l'abilità del soggetto a compiere le 6 attività quotidiane più semplici che presiedono alla cura di sé [1];

- la **comorbidità** (insieme delle malattie concomitanti al tumore) può essere valutata con la versione geriatrica della *Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-G)*, che tiene conto di tutte le malattie, suddivise per organo/apparato e graduate in severità da 1 (malattia ben controllata, non problematica) a 5 (condizione severa) [2];

- lo **stato umorale-affettivo**, e in particolare la sua componente depressiva, viene valutato dalla scala GDS (*Geriatric Depression Scale*). Si tratta di una scala, composta nella versione ridotta da 15 item, che indaga il ciclo sonno-veglia, la perdita di interesse nelle varie attività e di energia, i problemi nella concentrazione, i pensieri di morte, ecc. [3].

In Tabella I sono riportati gli esiti della valutazione della comorbidità della paziente calcolata secondo la scala CIRS-G.

La paziente viene pertanto inquadrata come *frail*, ossia nella III classe della classificazione della fragilità di Balducci (Tabella II) [4]. Ciò comporta un rischio potenziale di tossicità da chemioterapia o da terapia radiometabolica sproporzionato rispetto a

Tabella I

Valutazione delle comorbidità, dello stato funzionale e umorale-affettivo del paziente secondo la Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-G)[2]. La severità è valutata secondo una scala da 1 a 5, in cui:
 1 = assente
 2 = lieve
 3 = moderata
 4 = grave
 5 = molto grave

Organo	Patologia rilevata nella paziente	Punteggio CIRS-G
Patologie cardiache (solo cuore)	Cardiomiopatia dilatativa post-schemica con FE 35%	5
Ipertensione arteriosa	Ipertensione arteriosa (PA = 160/88 mmHg)	4
Patologie vascolari: sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico		1
Patologie respiratorie: polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe		1
Occhio, orecchio, naso, gola, laringe		1
Apparato gastrointestinale superiore: esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas	Gastropatia erosiva in esito a trattamento con FANS	2
Apparato gastrointestinale inferiore: intestino, ernie		1
Patologie epatiche: solo fegato		1
Patologie renali: solo rene		1
Altre patologie genito-urinarie: ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali		1
Sistema muscolo-scheletro-cuti: muscoli, scheletro, tegumenti	Deficit della deambulazione per coxo-gonartrosi a marcata incidenza funzionale	4
Patologie sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza	Vasculopatia cerebrale ischemico-ipertensiva	2
Patologie endocrine-metaboliche: include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici		1
Patologie psichiatriche-comportamentali: include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi	Stato depressivo di grado severo con ritiro sociale	3
Risultati		
<ul style="list-style-type: none"> • Indice di severità della comorbidità = 1,9 • Indice di comorbidità complessa = 4/14 		

Parametri VGM	Mortalità a 2 anni (%)	Indicazioni terapeutiche
Classe I: paziente <i>fit</i>	8-12	Stessa terapia dei pazienti più giovani
Classe II: paziente intermedio	16-25	T Trattamenti personalizzati o adattati, ad es. con riduzione di dose
Classe III: paziente <i>frail</i>	> 40	Sola terapia di supporto e palliazione

Tabella II

Le tre classi di pazienti anziani secondo Balducci [4]

ADL = *Activities of Daily Living*;
CIRS-G = *Cumulative Illness Rating Scale*;
VMG = Valutazione Multidimensionale Geriatrica

quanto ottenibile da queste terapie in termini di *clinical benefit*.

Pertanto, nel gennaio 2006, si avvia il trattamento di induzione con octreotide 0,1 mg, 1 f.sc x 3 volte al giorno per 15 giorni, seguito da somministrazione di octreotide LAR 20 mg im, 1 f. ogni 28 giorni, con prosecuzione per ulteriori 15 giorni di tale iniezione con octreotide 0,1 mg, 1 f.sc x 3 volte al giorno. Si imposta inoltre la terapia antalgica con fentanyl TTS 25 ng/ora e si provvede ad attivare l'assistenza domiciliare per pazienti oncologici operante sul territorio.

Progressivamente la sintomatologia addominale accusata dalla paziente si riduce, con recupero in circa tre mesi del peso corporeo perduto e netto miglioramento della qualità di vita.

In concomitanza con tali controlli (a partire da gennaio 2006), vengono tenuti sotto controllo i valori di cromogranina A: in Tabella III sono riassunti gli esiti di tali controlli e delle TC *total body* effettuate da gennaio a luglio 2007.

La paziente ha continuato ad effettuare follow-up di malattia con dosaggio di cromogranina A bimestrale e con TC *total body* semestrale senza significativi segni di progressione di malattia fino a luglio 2007. In questo periodo la donna viene rivalutata per intense algie dorsali. Viene effettuata una TC della colonna dorsale e lombare, che evidenzia una lesione osteolitica a carico della vertebra D1; per tale lesione viene eseguito trattamento radioterapico con erogazione di 20 Gy in 5 frazioni. Ad agosto il valore della cromogranina A aumenta a 282 ng/ml. Il controllo con indagine PET, eseguito nello stesso mese, evidenzia progressione di malattia polmonare bilaterale e linfonodale

sopraclaveare destra. Sulla base degli esiti della PET e dell'aumento dei valori di cromogranina A si provvede a incrementare la dose di octreotide LAR da 20 a 30 mg ogni 4 settimane. Detto incremento di dose comporta una sensibile riduzione, nei successivi controlli, sia dei valori plasmatici di cromogranina A (decremento del marcatore fino a valori di 87 ng/ml ad aprile 2008 e 88 ng/ml a giugno 2008; trend mantenuto anche in seguito), sia dei secondarismi polmonari e linfonodale sopraclaveare destra, con una riduzione quantificabile rispettivamente del 30 e del 50% secondo criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*).

Nel novembre 2007, in seguito ad algie a carico della gamba destra, si esegue Rx mirata che documenta lesione osteolitica del tratto prossimale della tibia destra, per la quale si somministrano 20 Gy in 5 frazioni.

Data del controllo	Cromogranina A (ng/ml)	TC <i>total body</i>
Gennaio 2006	850	-
Marzo 2006 (prima rivalutazione dall'inizio della somministrazione di octreotide LAR)	505 ng/ml	Stazionarietà di malattia
Maggio 2006	380 ng/ml	-
Giugno 2006		Stazionarietà di malattia
Luglio 2006	215 ng/ml	

La paziente è rivalutata fino a due settimane dall'*exitus* (avvenuto nel novembre 2008), presentandosi in accettabili condizioni generali e riferendo un valido compenso antalgico e una accettabile qualità di vita. L'ultima cromogranina A sierica risultava di 82 ng/ml e

Tabella III

Esiti dei controlli dei valori di cromogranina A e della TC *total body* effettuati dalla paziente da gennaio a luglio 2006

la TC *total body* mostrava stabilità di malattia in sede epatica e polmonare.

in molti distretti non è completamente conosciuta ed è sicuramente sottostimata [8].

Domande da porsi:

- Dinanzi a una progressione di malattia accertata con diagnostica strumentale è opportuno incrementare il dosaggio dell'analogo della somatostatina?
- L'approccio al paziente *frail* con tumore neuroendocrino deve tener conto delle comorbidità, dello stato funzionale e dello stato umorale affettivo per instaurare con sicurezza un trattamento terapeutico?

Si risponde affermativamente ad ambedue le domande

DISCUSSIONE

Il caso clinico esposto pone alcuni argomenti di discussione per le comorbidità presenti nella paziente, per le caratteristiche istologiche e infine per le metodiche di *imaging* eseguite e per le scelte terapeutiche impostate.

Caratteristiche istopatologiche delle neoplasie neuroendocrine

I tumori neuroendocrini derivano dal sistema neuroendocrino diffuso e comprendono cellule e organi che secernono un ampio numero di sostanze ormonali. Sono pertanto incluse sia alcune ghiandole endocrine, quali l'ipofisi, le paratiroidi e i surreni, così come isole di cellule endocrine presenti in altri tessuti ghiandolari (per esempio pancreas), sia cellule disseminate in altri organi, come il tratto digestivo o respiratorio, la tiroide o il timo.

Le cellule che appartengono al sistema neuroendocrino diffuso presentano un comune fenotipo, caratterizzato dalla simultanea espressione di marcatori cellulari endocrini (ad esempio la cromogranina A o la sinaptofisina) e di sostanze ormonali specifiche per ogni tipo di cellula (ad esempio serotonina, insulina, glucagone, ecc.) [5,6].

Le neoplasie che hanno origine dalle cellule di questo sistema sono dette neuroendocrine. I dati epidemiologici appartenenti a queste neoplasie sono tuttora scarsi, in particolare modo per quanto concerne i tumori non gastroenteropancreatici [7]. L'incidenza reale della differenziazione neuroendocrina

Diagnostica *in vivo*

Le indagini radiologiche ed endoscopiche indispensabili per stadiare e pervenire all'accertamento istologico di tutte le patologie neoplastiche trovano una loro importante collocazione anche nell'ambito dei tumori neuroendocrini [9].

Funzione del tutto precipua per questo campo è però svolta dall'insieme di metodiche per immagini che ricadono sotto la branca della Medicina Nucleare [10]. Le indagini medico-nucleari utilizzano molecole a tropismo specifico per il tessuto neuroendocrino (substrati metabolici, ligandi recettoriali) marcati con isotopi radioattivi che le rendono localizzabili e identificabili. L'*imaging* medico-nucleare consente lo studio dei fenomeni metabolici cellulari specifici *in vivo* con una relativa indipendenza dalle dimensioni delle lesioni, permette la scansione dell'intero organismo (*whole body scan*) e fornisce pertanto un sostanziale aiuto nella stadiazione del tumore.

La scintigrafia recettoriale con ¹¹¹Indio-pentatreotide (octreotide) è un'indagine che possiede elevata sensibilità nel riconoscimento di lesioni primitive e metastatiche le cui cellule esprimano recettori per la somatostatina [10,11]. Quest'ultima è un ormone proteico di 14 aminoacidi responsabile anche del controllo della proliferazione cellulare: l'impiego di questa molecola nella preparazione di farmaci e radiofarmaci è sostanzialmente impossibile a causa del suo tempo di emivita molto breve (circa 3 minuti).

Per ovviare all'impossibilità di utilizzare la somatostatina come tracciante, in medicina nucleare viene utilizzata octreotide, molecola peptidica di sintesi formata da 8 aminoacidi, che è l'analogo della somatostatina e presenta una valida resistenza ai processi di degradazione enzimatica e una considerevole attività biologica specifica.

I recettori per la somatostatina (SSTr) sono glicoproteine integrali di membrana accoppiate al sistema delle *G-proteins*: la loro attivazione determina l'inibizione dell'adenil-ciclastasi cellulare. Studi molecolari hanno rilevato l'esistenza di cinque sottotipi di recettori per la somatostatina: SSTr1, SSTr2, SSTr3, SSTr4 e SSTr5. In particolare gli SSTr2 si distinguono in SSTr2A e SSTr2B. I recettori SSTr2A, SSTr2B, SSTr3 e SSTr5 presentano elevata affinità per octreotide [12].

Gli analoghi della somatostatina

La positività recettoriale di membrana delle cellule delle neoplasie neuroendocrine viene valutata perché a tale caratteristica è legata la possibilità di utilizzare degli analoghi della somatostatina per ridurre i sintomi di queste neoplasie (soprattutto se secernenti) e controllare la proliferazione cellulare mediante il legame di queste sostanze con specifici recettori di superficie e l'inibizione di alcuni fattori di crescita (fra cui IGF-1 e EGF).

La risposta dei sintomi e spesso la risposta obiettiva del tumore alla somministrazione degli analoghi della somatostatina sono dose-dipendenti.

Octreotide in formulazione LAR, ovvero l'analogo della somatostatina coniugato a microsfele carrier, possiede una cinetica diversa da quella della somatostatina e rende possibile la somministrazione mensile dello stesso migliorando la *compliance* del paziente. Lo *steady-state* delle formulazioni LAR di octreotide viene raggiunto dopo tre somministrazioni, circa 50-70 giorni di terapia, anche se il *rescue* al bisogno con la formulazione sc per questo periodo è sufficiente al pieno controllo dei sintomi della malattia [12].

Per quanto concerne l'effetto del trattamento con octreotide sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti, uno studio prospettico di fase IV ha esaminato trattamento di prima linea con octreotide LAR dei tumori neuroendocrini in fase avanzata octreoscan-positivi eseguito su 21 pazienti. I risultati di questo trial hanno mostrato un tasso di risposta completa del dolore addominale del 38% associato a una risposta biochimica nel 50% dei pazienti trattati in assenza di alcun evento avverso maggiore [13]. Il recente studio di Arnold e colleghi ha invece evidenziato l'effetto di octreotide LAR nel controllo della progressione tumorale, evidenziandone l'efficacia in termini di TTP [14]. In accordo con i risultati di questi studi, nella paziente esaminata nel caso clinico qui descritto gli esiti sono stati positivi per quanto riguarda sia la progressione del tumore (18 mesi), sia la qualità di vita, sia la sopravvivenza (35 mesi).

ANALISI DEL CASO DESCRITTO E CONCLUSIONI

La paziente in esame apparteneva a un insieme di pazienti definiti "fragili" (*frail*),

ossia soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo psicologico e socio-economico. La paziente presentava inoltre una neoplasia piuttosto rara che solamente le indagini più complesse, quali l'analisi ultrastrutturale, la scintigrafia recettoriale e l'immunoistochimica, hanno consentito di definire compiutamente come neoplasia neuroendocrina non funzionante, permettendo così di pianificare la terapia più adatta.

Benché la neoplasia neuroendocrina presa in esame faccia parte di una quota ridotta dei carcinomi neuroendocrini e delle neoplasie in genere, occorre riconoscere che essa rientra in quella serie di tumori che vengono attualmente riconosciuti e trattati con un corretto iter diagnostico e terapeutico da un crescente numero di oncologi medici. L'integrazione delle competenze delle varie figure professionali, come quelle degli oncologi medici, dei medici nucleari e degli anatomo-patologi, nonché l'applicazione di metodiche immunoistochimiche, associate a tecniche di medicina nucleare sempre più avanzate, consentono oggi di porre diagnosi più circostanziate che sono il primo passo per scegliere la terapia e i follow-up più adatti al singolo paziente [10,11]. L'obiettivo principale nei pazienti *frail* deve essere il conseguimento di un *clinical benefit* compatibile, ove possibile, con un aumento delle percentuali di risposte obiettive e della sopravvivenza globale.

Nel caso esaminato la Valutazione Geriatrica Multidimensionale ha concorso a incrementare l'efficacia clinica dell'approccio terapeutico, ottenendo un *clinical benefit* e un tempo a progressione del tumore considerevole (18 mesi), senza una rimarchevole riduzione della QoL, e con una sopravvivenza di 35 mesi.

La risposta obiettiva mirata al controllo dei sintomi è stata confermata dalla riduzione, documentata dagli esiti della TC, dei secondarismi polmonari e linfonodale sovraclaveare destra dopo l'incremento del dosaggio di octreotide da 20 a 30 mg ogni 4 settimane, e dal decremento dei valori di cromogranina A plasmatica.

La buona tolleranza della paziente al trattamento con octreotide LAR e il controllo ottimale della sintomatologia hanno pertanto consentito di evidenziare l'utilità della VGM in età avanzata per la migliore pianificazione terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 130-7
2. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 94-9
3. Hickie C, Snowdon J. Depression scales for the elderly: GDS, Gilleard, Zung. *Clin Gerontologist* 1987; 6: 51
4. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5: 224-37
5. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. Abeloff's Clinical Oncology Fourth edition. Churchill Livingstone, 2008
6. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (a cura di). Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
7. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *QJ Nucl Med* 2000; 44: 13-21E
8. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Heidelberg: Springer, 2000
9. Wiedenmann B. Synaptophysin and chromogranin/secretogranins-widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1989; 58: 95-121
10. Chiti A, Bombardieri E. La diagnostica dei tumori neuroendocrini. *Tumori* 2000; 86: S9-S11
11. Eriksson B, Bergström M, Orlefors H, Sundin A, Oberg K, Långström B. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *QJ Nucl Med* 2000; 44: 68-76
12. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumors with somatostatin analogues: a review. *Digestion* 2000; 62: 84-91
13. Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, Mantovani W, Dalai I, Capelli P et al. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 1213 -21
14. Arnold R, Müller H, Schade-Brittinger C, Rinke A, Klose K, Barth P et al; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double blind, prospective, randomized study of 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: 4656-63