



# TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

## TRATTAMENTO SOPPRESSIVO DEI RECETTORI DELLA SOMATOSTATINA IN ONCOLOGIA

Paolo Manente

Unità Operativa di Oncologia Medica – Ospedale Civile  
Castelfranco Veneto

S. Vito al Tagliamento, 30 gennaio 2009

La somatostatina è un ormone polipeptidico presente in 2 forme (14 e 28 amminoacidi).

E' distribuito ubiquitariamente.

Ha elevata affinità per 5 differenti sottotipi di recettore sulla superficie cellulare.

# Proprietà della somatostatina:

- Inibisce la secrezione di vari ormoni
- Regola la motilità e la secrezione esocrina a livello intestinale

L'ormone naturale ha emivita breve (3')

I derivati sintetici presentano:

- Azione di breve durata (octreotide: deve essere somministrato più volte nella giornata)
- A lunga azione (Octreotide LAR, Lanreotide Autogel)

La somatostatina e i suoi analoghi sintetici sono utilizzati nel trattamento di numerose neoplasie e specificatamente nella terapia dei tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini rappresentano un gruppo di neoplasie eterogenee sia dal punto di vista morfologico che funzionale.

Derivano da ghiandole (ipofisi, paratiroidi, surreni, isole pancreatiche, tiroide...) e da cellule endocrine distribuite in tessuti prevalentemente del tratto digestivo e respiratorio.

Tutti i 5 recettori della somatostatina legano l'ormone naturale, mentre i derivati sintetici hanno un'affinità prevalente per i recettori 2 e 5.

I recettori attivati forniscono segnali che agiscono sull'inibizione dell'adenilciclasi, sull'attivazione della fosfatinosin-fosfatasi, nella modulazione dell'attività protein-chinasica dipendente dalla proteina G.

I tumori neuroendocrini pancreatici e del tratto  
digestivo esprimono usualmente più recettori,  
con prevalenza del recettore 2  
Altri tumori esprimono una varietà più ampia  
di sottotipi recettoriali.

E' ancora poco chiaro perché tumori istologicamente simili presentino una elevata variabilità di comportamento biologico. Per ottenere il massimo, è necessario un approccio multidisciplinare.

# Opzioni terapeutiche disponibili nel trattamento dei NETs:

- Chirurgia
- Terapia con somatostatina ed analoghi
- Alfa interferone
- Radioterapia metabolica
- Chemioembolizzazione

Nella maggior parte dei casi il trattamento ha una funzione palliativa

# Obiettivi del trattamento con analoghi della somatostatina

- Controllo dei sintomi
- Controllo della crescita neoplastica

# Azione degli analoghi della somatostatina

- Effetto citostatico
- Effetto citotossico (proapoptosico)
- Effetto antiangiogenetico

# Meccanismo antiproliferativo:

- Si è osservato una dissociazione tra effetto antitumorale e effetto antiormonale (Zatelli 2006)  
L'effetto antitumorale dell'octreotide sembra correlato al numero di recettori 5 mentre l'effetto antiormonale è correlato alla bassa espressione di recettori 2
- L'arresto della crescita cellulare è mediato da inibizione del segnale mitogenico delle chinasi stimolanti fattori di crescita, e anche inducendo l'apoptosi
- L'apoptosi è mediata dal blocco dei recettori 2 e 3

# Analoghi della somatostatina e angiogenesi

- La somatostatina inibisce la produzione e la secrezione di VEGF (Barrie 1993)
- Recettori della somatostatina sono stati dimostrati nei vasi del tumore in più neoplasie, e ciò non sembra correlato all'espressione del recettore nelle cellule del tumore (Reubi 1997)

Watson (2001) ha evidenziato la presenza, anche con tecnica radioisotopica, del recettore 2 nei vasi del tumore.

Il Pasireotide (inibitore di tutti i recettori della somatostatina) si è dimostrato in grado di inibire sia la proliferazione cellulare che la neo-angiogenesi negli adenomi ipofisari

# Trattamento dei NETs:

Rappresentano il 2% di tutti i tumori gastrointestinali.

L'uso terapeutico della somatostatina e degli analoghi data da oltre 25 anni.

Per i tumori neuroendocrini della mucosa gastrica c'è evidenza di buoni risultati associando l'inibitore della pompa protonica con l'analogo della somatostatina (Tomassetti 2005).

Esperienza di Fykse (2002): Pazienti trattati con octreotide LAR per 1 anno. Tutti sono risultati migliorati, con riduzione della gastrina e normalizzazione della cromograninaA.

In questo studio è riferita anche una riduzione della massa tumorale.

Esperienza di Tomassetti (2000): 3 pazienti con Z.E.S. trattati con Lanreotide e Ocreotide hanno avuto una significativa riduzione dei livelli di gastrina e non più evidenza di tumore.

**Trattamento dei NETs pancreatici e intestinali con l'analogo della somatostatina: si ottiene un elevato controllo dei sintomi (38-88%) e riduzione del 5-HIAA.**

Studio di O'Toole(2000):

33 pazienti trattati con octreotide 200ug x 3/die  
vs lanreotide 30mg ogni 10gg.

Miglioramento dei sintomi nel 54% dei pazienti  
con lanreotide e 68% con octreotide.

Non differenza nella qualità di vita e nella  
riduzione dell'escrezione di 5-IHAA.  
Gli stessi risultati sono riportati in uno studio di  
Rubin (1999).

Ruszniewski (2004):  
77 pazienti trattati con lanreotide autogel  
hanno ottenuto nel 50% il controllo dei  
sintomi, con riduzione di 5-HIAA e  
cromagranina A.

# Studio PROMID: confronto fra terapia con octreotide LAR vs Placebo.

Endpoint: TTP, RR, Controllo dei sintomi.

Sono stati arruolati 86 pts.

TTP: 14.3 mesi nel gruppo trattato con octreotide, vs 6 mesi.

A 6 mesi SD = 64% nel gruppo trattato, vs 37%.

Arnold R. et al. ASCO G.I. 2009

## Trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici funzionanti e non funzionanti.

I tumori non funzionanti sono circa 50%.

I tumori funzionanti sono rappresentati da insulinomi (25%), gastrinomi (15%), vipomi (10%); rari i glucagonomi e i somatostatinomi.

**Il trattamento con analogo della somatostatina  
ottiene il controllo dei sintomi in circa i 70-90%  
dei casi.**

**Una risposta completa o maggiore è descritta  
in meno del 10% dei pazienti mentre la  
stabilizzazione è descritta nel 24-  
57%(Plockringer 2004).**

Anche esperienze di autori diversi confermano la percentuale di stabilizzazioni intorno al 40-50%(Saltz 1993, Arnold 1996, Di Bartolomeo 1998).

Questo effetto può durare a lungo(2-60 mesi).  
La regressione tumorale è rara (2 su 38 pazienti nello studio di Di Bartolomeo).

L'effetto antiproliferativo sembra essere, almeno in parte, dose-correlato.

Eriksson(1997) descrive una più alta percentuale di risposte tumorali nei pazienti trattati con dosaggi elevati (70% in 19 pazienti trattati con 12mg/die di lanreotide)

Faiss(1999) descrive 7% di risposte obiettive e 36% di stabilizzazioni in 30 pazienti trattati con lanreotide 5mg/die. Le biopsie eseguite durante il trattamento con alti dosaggi hanno dimostrato apoptosi.

Frank(1999) riporta il ripristino della risposta clinica in pazienti non responsivi al solo analogo associando alfainterferone.

Kolby(2003) riporta un potenziamento della risposta associando alfainterferone, ma la sopravvivenza a 5 anni non viene modificata.

Una quota di tumori pancreatici non funzionanti può rispondere al trattamento con l'analogo della somatostatina.

## Analoghi della somatostatina e radioterapia metabolica.

Negli ultimi anni si è sviluppata la terapia radiometabolica combinando isotopi radioattivi (I101, Ittrium90, Lutetium177...) all'analogo della somatostatina.

Sembra che l'efficacia sia correlata alla quantità di recettori della somatostatina e alle dimensioni della neoplasia.

(Virgolini, 2000 "Mauritius Trial").

# CASO CLINICO: CA NEUROENDOCRINO

Paolo Manente

Unità Operativa di Oncologia Medica, Ospedale Civile,  
Castelfranco Veneto – TV

# B.M. 18.06.1935

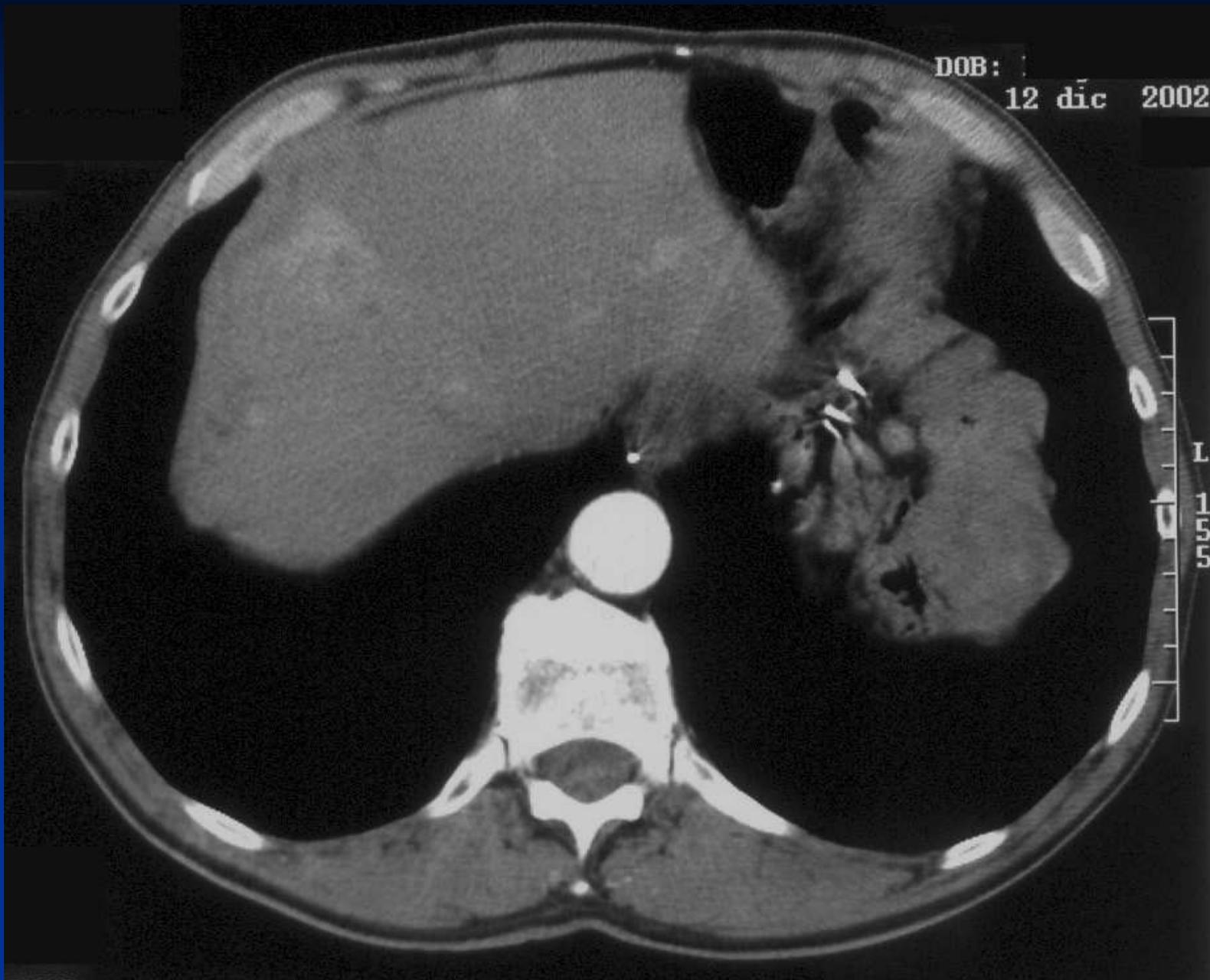
**14.08.2000** Gastrectomia totale e linfadenectomia per neoplasia gastrica.

**Istologia:** Adenocarcinoma gastrico, varietà tubulare, G2, infiltrante la parete gastrica a tutto spessore ed affiorante sulla superficie sierosa. Margini chirurgici indenni. Metastasi in 2 degli 11 linfonodi esaminati. Esente da metastasi i linfonodi a livello dell'arteria epatica, la milza, l'omento (pT3,N1,G2)

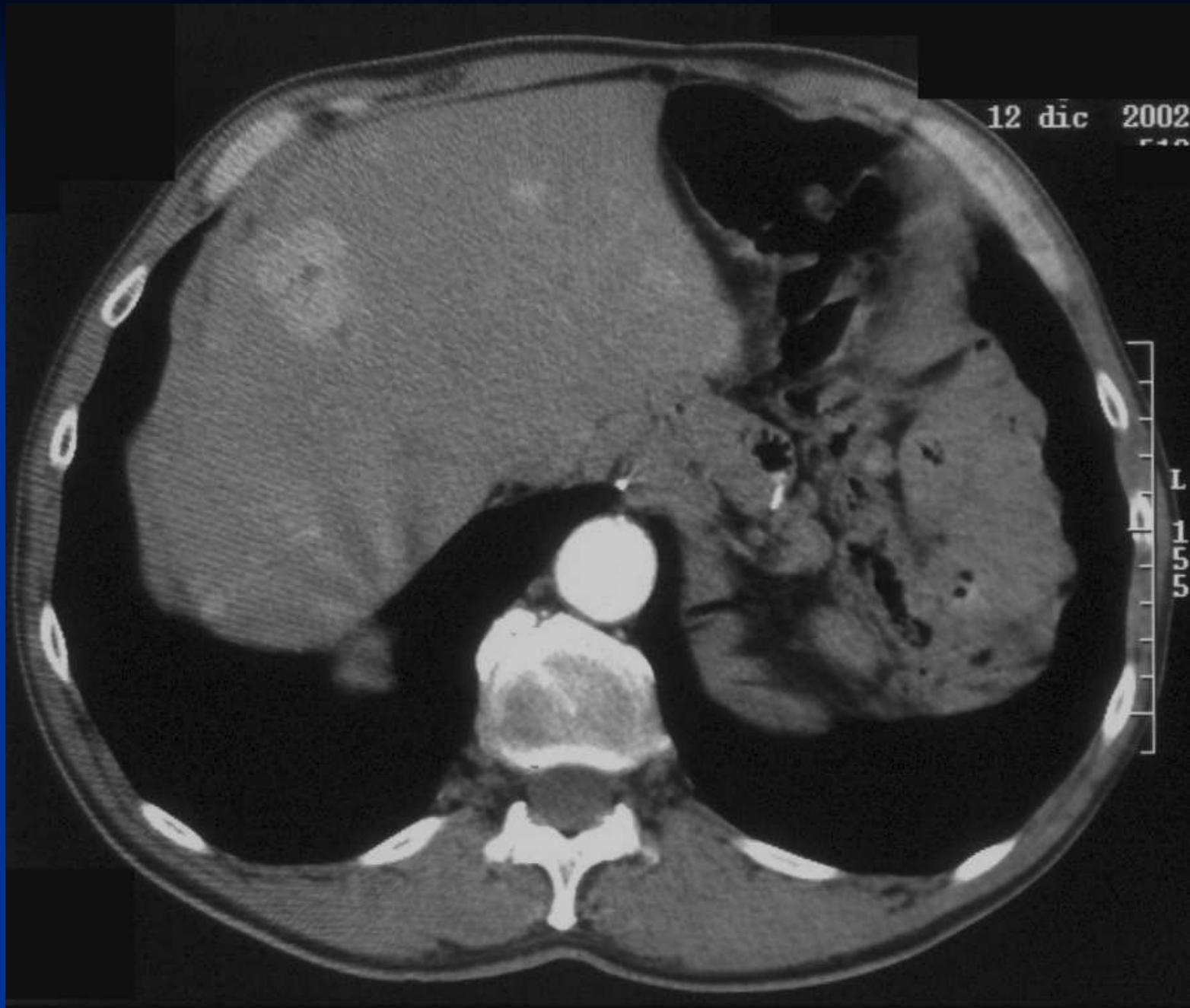
Gennaio 2002 TAC torace-addome completo: comparsa di lesioni al 4°, 5°, 6° segmento epatico, ipervascolarizzate in fase arteriosa.

Il Radiologo pone il sospetto che possa trattarsi di una forma neuroendocrina.

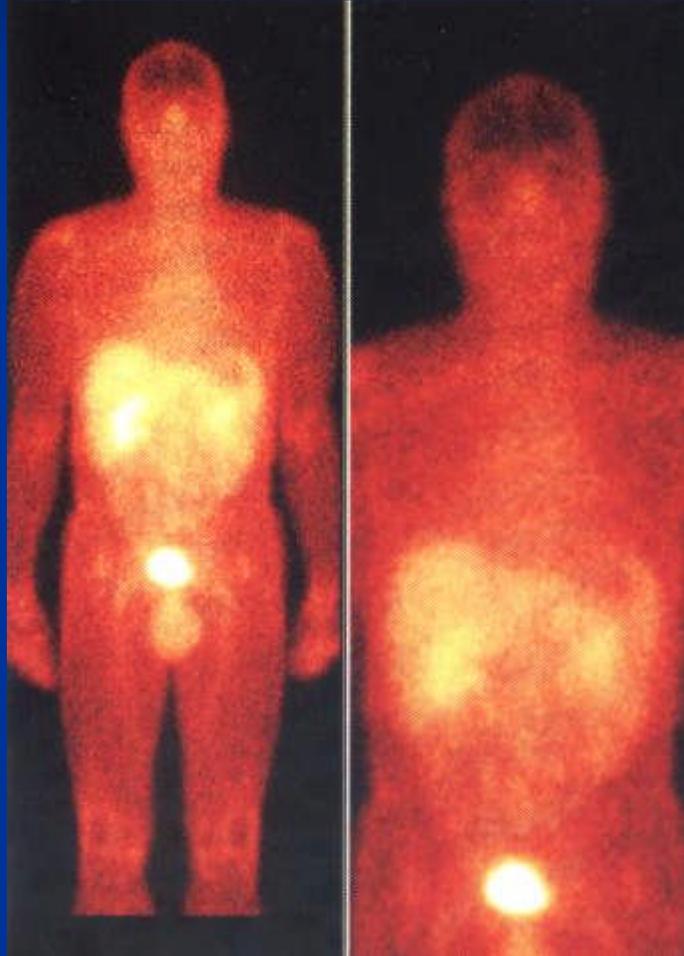
Revisione istologica: ca. neuroendocrino dello stomaco con positività immunohistochemica per anticorpi anti-sinaptofisina e cromogranina.







Octreoscan: disomogenea distribuzione dell'indicatore in ambito epatico, senza evidenza di aree nettamente ipercaptanti (uptake tra 2 e 3).



**Viene candidato a terapia loco-regionale con chemioembolizzazione.**

**07.03.02 1° seduta**

**12.12.02 2° seduta**

**26.05.03 3° seduta**

**20.05.04 4° seduta**

**Viene anche attivata terapia medica con Lanreotide L.A.**

ott. LISSI

# 00713  
MOLN 18 103  
38  
Nov 05 200  
18:01:2

agj = 1.00  
L: PKST:

FILE 4  
800  
FRAME = 18 / 2  
MASK =  
WWW: 2960 WL



ospedale Civile CASTELFRANCO VENETO  
Dott. LISSA

# 287074  
M. L. n. 18 103  
589  
May 05 2007  
18:01:28

Mag = 1.00  
FL: BKNT

FILE 4  
800  
FRAME = 12 / 2  
MASK =  
WWW: 2817WL



**09.09.04 TAC addome: invariate le lesioni a livello epatico, le maggiori con centro colliquativo; comparsa di adenopatia lomboaortica.**

**Si propone l'attivazione di chemioterapia.**

# PROBLEMI APERTI

- E' possibile identificare gli adenocarcinomi con aspetti di differenziazione neuroendocrina al momento della prima diagnosi?
- E' sufficiente il dosaggio della cromogranina?
- Octreoscan o Pet con octreotide marcato sono sempre necessarie prima della terapia con analogni della somatostatina?
- Trattamenti loco-regionali: quali? (embolizzazione; chemioembolizzazione?) Quante volte?
- Quale chemioterapia? (quella standard per l'organo da cui la neoplasia è originata o altro?)

E' possibile identificare gli adenocarcinomi con aspetti di differenziazione neuroendocrina al momento della prima diagnosi?

E' sufficiente il dosaggio della  
cromogranina?

Quale valore dare all'NSE?

**Octreoscan e PET con octreotide  
marcato sono sempre necessarie  
prima della terapia con analoghi  
della somatostatina?**

Trattamenti loco-regionali: quali?  
(embolizzazione;  
chemioembolizzazione).  
Quante volte?

Quale chemioterapia? Quella standard per l'organo da cui la neoplasia è originata o altro?

# Novità speculativa

E' noto che sottotipi di recettori della somatostatina e della dopamina possono formare omo o eterodimeri a livello della membrana cellulare.

Sono in corso studi con analoghi specifici per questi sottotipi recettoriali o con analoghi chimerici che si leghino ai recettori 2 e 5 della somatostatina e 2 della dopamina.

(Esperienze in corso con la DOPASTATINA )

# Considerazioni:

Pur presentando aspetti biologici ancora oscuri e una grande variabilità di tipi istologici, oggi l'approccio terapeutico ai NETs ha fatto qualche progresso.

Nuove conoscenze biologiche possono portare in un futuro non lontano alla disponibilità di nuove molecole.

E' indispensabile una maggiore integrazione tra Specialisti nella pianificazione terapeutica.

E' altresì necessario che questa patologia venga più valutata partendo da una corretta diagnosi.

