Journal Of HEALTH Science

Periodico Mensile

..... 2010

ANNO .. • NUMERO ..

Tumori a differenziazione neuroendocrina: implicazioni diagnostiche e terapeutiche

Cremona, 12 Febbraio 2010

A cura di

Fernando Cirillo

MB&CARE®

HEALTH AND SCIENCE PUBLISHING

Journal Of HEALTH Science
Periodico Mensile
..... 2010

Tumori a differenziazione neuroendocrina: implicazioni diagnostiche e terapeutiche

Cremona, 12 Febbraio 2010

A cura di
Fernando Cirillo

©Copyright 2010 MB&CARE
P.zza Dante 19/20 - 57100 Livorno - Tel. 0586-444141
Anno X Numero X ..... 2010 - Periodico mensile registrato al Tribunale di Livorno al n. 1/03 del 21/01/03
Direttore responsabile Dr. Emilio Polverino
Progetto grafico, videoimpaginazione e stampa a cura di MB & CARE s.r.l.
Ogni diritto di traduzione, riproduzione, memorizzazione elettronica, adattamento totale e parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilms e le copie fotostatiche) è riservato.
MB-10-1049

Questo JHS è tratto dal congresso

Tumori a differenziazione neuroendocrina: implicazioni diagnostiche e terapeutiche

tenutosi a Cremona il 12 Febbraio 2010 presso Palazzo Trecchi

Presidente Onorario:
Mario Martinotti

Presidente:
Fernando Cirillo

Segreteria Scientifica:
Carlo Carnaghi
Matteo Dalla Chiesa

Relatori e Moderatori:
Carlo Carnaghi - *Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano*
Fernando Cirillo - *AO Istituti Ospitalieri, Cremona*
Matteo Dalla Chiesa - *AO Istituti Ospitalieri, Cremona*
Vincenzo Deluca - *AO Istituti Ospitalieri, Cremona*
Luigi Dogliotti - *Ospedale S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino*
Nicola Fazio - *Istituto Europeo di Oncologia, Milano*
Diego Ferone - *Università degli Studi di Genova*
Franco Grimaldi - *Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine*
Stefan Lempereur - *Direttore Medico Europa, Ipsen, Parigi*
Mario Martinotti - *AO Istituti Ospitalieri, Cremona*
Mauro Papotti - *Ospedale S. Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino*
Alessandro Sciarra - *Università La Sapienza, Roma*
Enrico Solcia - *Policlinico San Matteo, Università degli Studi, Pavia*
Piergiorgio Spaggiari - *AO Istituti Ospitalieri, Cremona*

Obiettivi del Corso:
I tumori neuroendocrini sono neoplasie ormonali a bassa incidenza, comunemente conosciute come rare. La dimensione di questi tumori occupa oggi uno spazio di rilievo particolarmente per le forme ben differenziate, di più comune riscontro. La presenza di tumori epiteliali a differenziazione neuroendocrina pone nuove problematiche prevalentemente di tipo terapeutico. La mole di informazioni sulla biologia di questi tumori permette oggi di cercare un equilibrio fra le diverse opzioni terapeutiche: ormonale, chemioterapica, targeted therapy. Una nuova questione aperta che il Corso ha lo scopo di chiarire grazie all'intervento di esperti della materia.

Indice

Introduzione 5

Tumori a differenziazione neuroendocrina: il punto di vista del patologo 7
Mauro Papotti

La differenziazione neuroendocrina nel distretto digestivo 10
Nicola Fazio

La differenziazione neuroendocrina nel distretto respiratorio 12
Carlo Carnaghi

Gli altri distretti: testa-collo, timo, mammella, gonadi 14
Franco Grimaldi

Carcinoma prostatico castrazione-resistente e ormono-refrattario: ruolo del sistema neuroendocrino 17
Alessandro Sciarra

Le dopastatine ed il futuro della terapia dei tumori neuroendocrini 20
Diego Ferone

Introduzione

I tumori neuroendocrini sono neoplasie che, malgrado la loro bassa incidenza, rivestono ormai da anni un importante interesse scientifico. Che questi tumori siano proprio così rari non si direbbe, alla luce dei dati epidemiologici più recenti che Modlin ha pubblicato e che mostrano un incremento della patologia pari al 720% negli ultimi 30 anni. Certamente un forte contributo alla diagnosi è arrivato anche da quel progresso tecnologico che ci ha consentito in questi ultimi anni di aggiustare il tiro sulla diagnosi di questi tumori.

Il dato di fatto è che questi tumori ci sono, ed hanno costretto la nostra comunità scientifica a prenderne atto e ad occuparsene *in solido*.

Ce ne siamo occupati anche noi. In questi ultimi 20 anni il Polo *Tumori Ormonali Rari* di Cremona ha raccolto casistica, esperienza, pubblicazioni, creato un sito dedicato in rete, consolidato rapporti di collaborazione con gli esperti in materia su tutto il territorio nazionale. Dal 1996 ad oggi abbiamo organizzato corsi dedicati a questa materia con la presunzione di offrire ogni volta qualcosa di nuovo, di inesplorato. E siamo sicuri di essere riusciti nel nostro intento. Anche nel 2010, con questo corso intitolato "Tumori a differenziazione neuroendocrina: implicazioni diagnostiche e terapeutiche" abbiamo voluto presentare un aspetto ancora trascurato che riguarda il tumore epiteliale con differenziazione in senso neuroendocrino. I dati pubblicati sono veramente pochi e non tutti conducono alle stesse conclusioni. Eppure, conoscere la differenziazione di un tumore epiteliale potrebbe essere importante per gli aspetti prognostici della malattia: come importante e centrale è il ruolo dell'anatomo-patologo, a cui il clinico chiede quelle informazioni necessarie per una adeguata scelta terapeutica.

È rilevante per il clinico conoscere la differenziazione neuroendocrina di un tumore epiteliale? Io credo di sì. Credo sia importante per ridurre una soglia di confusione che gravita attorno a questi tumori, proprio per evitare di scegliere iniziative terapeutiche inutili quanto costose.

A Cremona hanno risposto al mio appello numerosi amici ed esperti in questo settore spinoso e stimolante al tempo stesso. Se siamo tornati a casa con qualche nuovo messaggio il merito è solo loro. Colgo allora l'occasione per ringraziarli ancora e con loro Ipsen che ha reso possibile il nostro corso e questa utile pubblicazione.

Fernando Cirillo
Dipartimento di Chirurgia Generale
UO di Chirurgia Generale
Polo Tumori Ormonali Rari
UOS di Chirurgia dei Tumori Rari
Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri
Cremona

Tumori a differenziazione neuroendocrina: il punto di vista del patologo

Mauro Papotti
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università di Torino
Anatomia Patologica, Orbassano

La definizione di tumori neuroendocrini è stata per lungo tempo dubbia e tuttora non vi è, sotto diversi aspetti, un accordo generale di ordine terminologico per distinguere le forme "non-neuroendocrine pure", "neuroendocrine pure" e "miste".

Per fare, per quanto possibile, chiarezza sotto questo profilo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), nella sua classificazione pubblicata nel 2000, ha distinto le seguenti quattro categorie di tipi istologici di tumore endocrino (Figura 1.1):

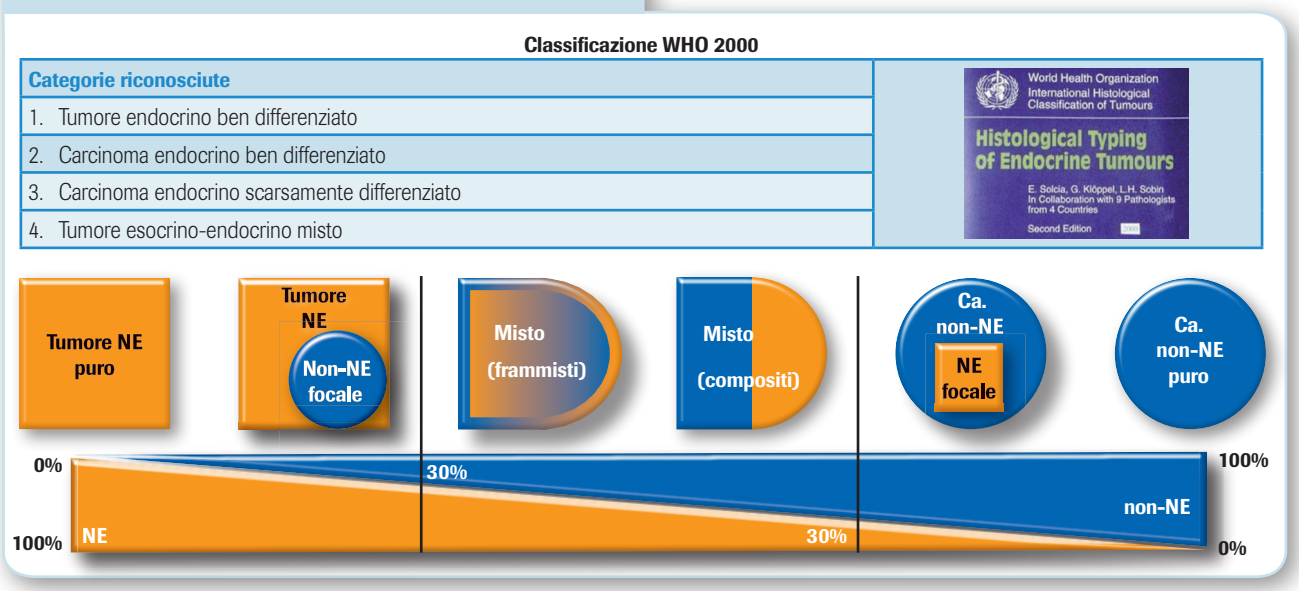
1. tumori endocrini ben differenziati
2. carcinomi endocrini ben differenziati
3. carcinomi endocrini scarsamente differenziati
4. tumori esocrini-endocrini misti (MEEC).

La quarta categoria riguarda le forme di tumore che non rientrano, dal punto di vista anatomopatologico, né nella sfera dei tumori esocrini "puri" né in quella dei tumori endocrini"puri", ma presentano, sia pure in quantità variabile, entrambe le componenti.

Tale definizione "qualitativa" di un tumore "misto" appare comunque non del tutto adeguata, in quanto secondo le attuali vedute scientifiche essa deve essere integrata con una definizione "quantitativa"; in altri termini, per definire un tumore come "misto", deve essere presente almeno il 30% di componente endocrina e il 30% di componente esocrina.

Ciò premesso, occorre tener conto del fatto che esistono dei tumori in cui la componente neuroendocrina, pur non raggiungendo la canonica quota del 30%, è comunque

Figura 1.1 Classificazione WHO 2000 dei tumori endocrini



presente sotto forma di aree "focali" nell'ambito della predominante componente esocrina.

La problematica dal punto di vista anatomopatologico è resa ancora più complessa dal fatto che la quantità di cellule neuroendocrine che è possibile identificare nei campioni di tessuto dipende anche dal grado di sensibilità della metodica utilizzata.

Dal punto di vista pratico, l'approccio alla diagnosi anatomopatologica prevede i seguenti step:

a. identificare le due componenti (endocrina ed esocrina) mediante valutazione morfologica ed indagine immunoistochimica;
b. classificare il tumore come carcinoma combinato o MEEC, se ambedue le componenti sono >30%, oppure come adenocarcinoma con differenziazione neuroendocrina (NE), se tale componente è <30%.

A proposito dell'origine dei tumori misti, vi sono attualmente due ipotesi:

- "differenziazione divergente", secondo cui alla base di questi tumori esistono due cloni cellulari, rispettivamente esocrino ed endocrino, che presentano una crescita tumorale contemporanea e indipendente;
- "effetto campo", secondo cui esisterebbe una qualche forma di influenza reciproca nella crescita dei due cloni cellulari.

Di recente, è stato postulato che sullo sviluppo di una componente neuroendocrina "focale" nell'ambito di un tumore a prevalente componente epiteliale possano avere una influenza anche la chemioterapia e/o la radioterapia precedentemente somministrate al paziente, che tenderebbero a selezionare i cloni a differenziazione neuroendocrina e/o a modularne la crescita.

La presenza di tumori a componente NE focale è stata dimostrata in vari organi, tra cui colon (Figura 1.2), stomaco, mammella e prostata.

Come si è detto, l'identificazione sul campione istologico di tale componente può essere influenzata quantitativamente dalla metodica immunoistochimica utilizzata; a tale riguardo, va ricordato che, anche se la cromogranina viene considerata come il marker più sensibile per la componente neuroendocrina (particolarmente in alcuni organi come la prostata), di recente sono state condotte numerose importanti ricerche con marker innovativi, come l'HASH-1(*Human homologue-1 of achaete-scute gene from Drosophila*).

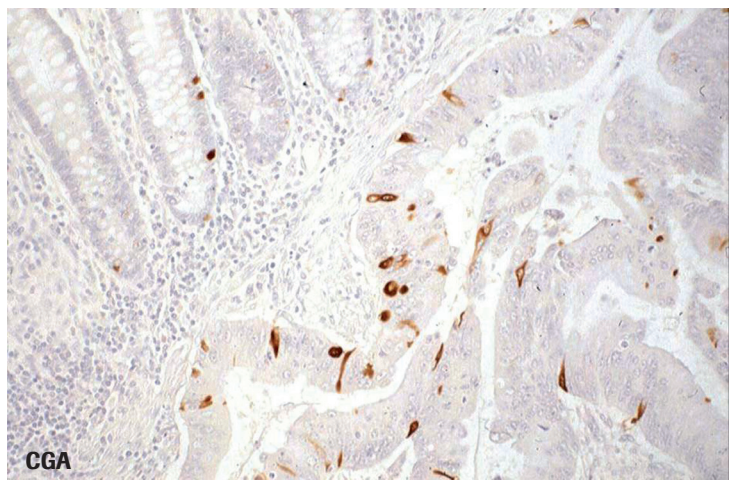
L'HASH-1 è un fattore di trascrizione che ha un ruolo critico nella differenziazione delle cellule neuroendocrine ed è stato identificato in vari tumori umani con componente NE, tra cui:

- carcinoma midollare della tiroide
- neuroblastoma
- carcinoma NE gastrointestinale
- carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC).

Per quanto riguarda in particolare il SCLC, si ritiene che questo gene possa rivestire, tramite la modulazione diretta delle "*stem cells*", un ruolo significativo nella crescita e nella differenziazione delle cellule tumorali.

Un importante quesito riguarda il significato biologico e clinico della presenza di aree focali neuroendocrine nell'ambito dei tumori epiteliali, ossia di quei tumori che possono essere denominati "carcinomi non-NE con differenziazione NE"; in altri termini, tale componente ha

Figura 1.2 Adenocarcinoma del colon con aree focali di differenziazione neuroendocrina



effettivamente un riflesso prognostico e richiede un approccio terapeutico diversificato?

Gli studi sinora condotti hanno dato risultati differenti in relazione agli organi interessati; pertanto, alla luce delle attuali conoscenze, la risposta al suddetto quesito non può essere univoca, ma deve essere bensì distinta per ciascun distretto, ossia:

- "no", per quanto riguarda i tumori della mammella e del colon-retto, in quanto la presenza di aree NE focali non sembra influenzare significativamente l'evoluzione della neoplasia e la prognosi.
- "sì", per quanto riguarda i tumori dello stomaco e prostata, in quanto la presenza di aree NE focali nei carcinomi insorti in tali organi si associa ad una aggressività maggiore e ad una prognosi più sfavorevole; in particolare, nei tumori della prostata, l'espressione tissutale di una componente NE (positività alla cromogranina alla biopsia effettuata al momento della diagnosi iniziale) si è dimostrata un fattore predittivo indipendente di ridotta sopravvivenza ed inoltre si associata ad una maggiore probabilità di resistenza alla terapia di deprivazione androgenica;
- "non è possibile dare una risposta definitiva" per quanto attiene ai tumori polmonari, a causa dei dati non univoci provenienti dagli studi sinora condotti.

In conclusione, dal momento che (almeno per alcuni organi) la presenza di aree focali di differenziazione neuroendocrina nell'ambito degli adenocarcinomi sembra avere una significativa influenza sotto il profilo dell'evoluzione neoplastica e della prognosi, risulta giustificata la ricerca di nuovi approcci terapeutici mirati al "target" rappresentato dalla componente NE di questi tumori.

La differenziazione neuroendocrina nel distretto digestivo

Nicola Fazio
Dipartimento di Oncologia Medica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Secondo la definizione del WHO (2000), i tumori misti esocrini/endocrini sono solamente quelli con quantità bilanciate di componente esocrina ed endocrina, nella stessa cellula (anficrini), in cellule separate e frammiste fra loro (combinati) o in parti di tumore separate (compositi).

Nella stessa classificazione, vi è una sorta di "area grigia" che riguarda i tumori che, pur essendo primariamente esocrini, mostrano una minoranza di cellule endocrine "disperse"; essi non venivano considerati nel contesto della suddetta classificazione, in quanto si riteneva che fosse improbabile che una tale limitata componente NE potesse influenzare la prognosi.

Tuttavia, negli ultimi anni si è andata consolidando l'opinione (suffragata da dati scientifici) che, almeno in alcuni casi, la differenziazione neuroendocrina nei tumori gastroenteropancreatici non primariamente endocrini possa in effetti influenzare la prognosi, a prescindere dal dato quantitativo della componente NE.

Si tratta di un argomento che viene reso particolarmente complesso da una serie di aspetti che possono risultare "fattori confondenti", tra cui in particolare i seguenti:

- l'epitelio colorettale normale può contenere fino al 2% di cellule neuroendocrine (Tabella 2.1); di conseguenza, spesso nel reperto anatomopatologico la presenza di una percentuale di aree NE al di sotto di questo cut-off può non venire segnalato e, pertanto, non essere portato alla valutazione del clinico;
- la modalità di identificazione immunoistochimica prescelta può influenzare la valutazione della percentuale di componente NE, dal momento che ciascuna metodica ha un differente grado di sensibilità;
- non è stato stabilito con certezza se la componente neuroendocrina e quella esocrina dei tumori provengano da un unico stipite cellulare, oppure da due cloni che si accrescono in maniera indipendente.
- Per quanto riguarda specificamente il distretto digestivo, gli studi clinici sinora condotti hanno dato risultati relativamente contraddittori; in parte ciò è dovuto al fatto che essi sono stati condotti su popolazioni di pazienti variegate e con gradi tumorali differenti. Tali differenze si riflettono sia sulla percentuale dei casi di carcinomi con differenziazione NE, sia sull'impatto prognostico di tale differenziazione.

Sembra che, almeno per alcuni tumori, la zona/organo dell'apparato gastrointestinale da essi interessata possa influire sul significato prognostico.

Ad esempio, per gli adenocarcinoidi dell'appendice, la presenza della componente NE sembra conferire un comportamento particolarmente aggressivo alla neoplasia, di cui va tenuto conto nell'iter diagnostico-terapeutico; in altri casi, come i tumori misti del pancreas, la progno-

Tabella 2.1 Possibili aspetti istologici dell'epitelio colo-rettale normale

WHO 2000, Solcia et al.
"Tumori misti esocrini/endocrini → solo quelli con quantità bilanciate di componente esocrina ed endocrina, nella stessa cellula (anficrini), in cellule separate e frammiste fra loro (combinati), in parti di tumore separate (compositi)"
"Tumori che sono primariamente esocrini, ma mostrano una minoranza di cellule endocrine disperse (che improbabilmente influenzeranno la loro prognosi) non devono essere considerati nel contesto della presente classificazione"

si risulta invece probabilmente correlata alla componente esocrina della neoplasia; per quanto riguarda gli adenocarcinomi colo-rettali, l'impatto sulla prognosi di una limitata componente NE è un aspetto ancora fortemente dibattuto. Oltre al distretto interessato, un ulteriore aspetto che va preso in considerazione è l'impatto della chemio/radioterapia sulla differenziazione NE del tumore.

È stato infatti segnalato che, in pazienti con adenocarcinoma esofago-gastrico, la presenza della differenziazione NE nel tumore residuo dopo chemio/radioterapia combinata (CRT) preoperatoria è associata ad una prognosi peggiore; analogamente, in pazienti con adenocarcinomi del retto, è stato riportato che la differenziazione NE aumenta sia dopo radioterapia (RT) che dopo CRT e la sua estensione risulta proporzionale al grado di risposta al trattamento.

Un aspetto fondamentale ai fini di un corretto approccio diagnostico-terapeutico del paziente con tumore a differenziazione NE è rappresentato da un adeguato "gioco di squadra" tra patologo e clinico, ossia da una armoniosa integrazione tra i risultati delle indagini anatomopatologiche (della cui qualità si rende garante il patologo), e la loro valutazione e inquadramento clinico nell'ambito del singolo caso (compito che spetta invece al clinico).

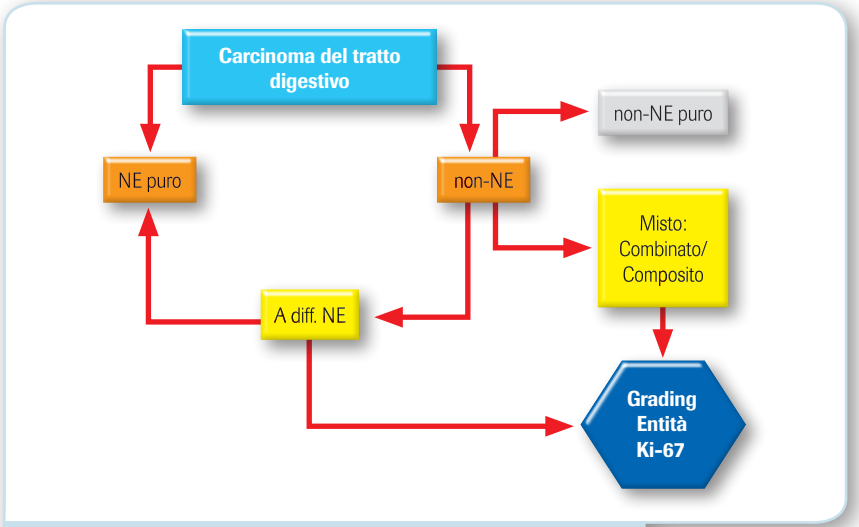


Figura 2.1 Strategia diagnostica nei tumori neuroendocrini (NE) "puri" e nelle forme miste

L'impostazione dell'approfondimento diagnostico e delle decisioni terapeutiche è differente a secondo delle caratteristiche del tumore (Figura 2.1).

Può essere in effetti utile a fini terapeutici che il clinico riceva dal patologo i dati quantitativi e qualitativi, in particolare il grading e la frazione proliferante (Ki-67), per quanto riguarda entrambe le componenti (NE e non-NE) della neoplasia; peraltro, tali informazioni vanno integrate e interpretate criticamente alla luce della conoscenza della storia del paziente e del giudizio clinico.

In tal modo, a seconda dei casi potrà essere presa eventualmente in considerazione l'utilizzazione dei presidi diagnostici (PET con Ga68/OctreoScan) e terapeutici (analogo della somatostatina) che sono precipuamente indicati nella gestione dei tumori con differenziazione neuroendocrina.

La differenziazione neuroendocrina nel distretto respiratorio

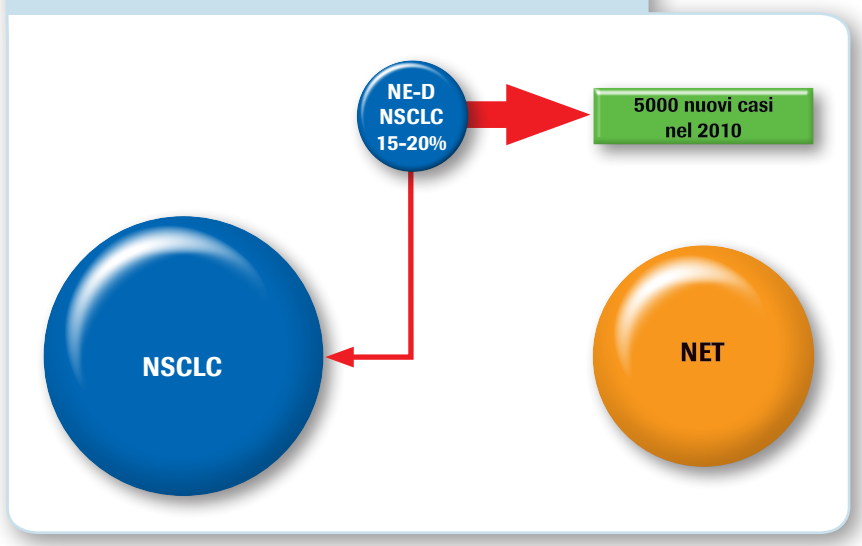
Carlo Carnaghi
Dipartimento di Oncologia e Ematologia - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
Servizio di Oncologia Medica - Istituto Clinico Humanitas Mater Domini - Castellanza (VA)

Il carcinoma polmonare, nelle sue varie forme, è un problema di salute pubblica particolarmente rilevante, sia per la sua frequenza (essendo al secondo posto tra i tumori maschili e al terzo tra quelli femminili in Italia), sia soprattutto per gli elevati tassi di mortalità ad esso correlati.
I carcinomi polmonari vengono tradizionalmente distinti in due grandi categorie:

- tumori non a piccole cellule (NSCLC), ad esempio, il carcinoma squamoso;
- tumori di tipo neuroendocrino (NET), ad esempio, il microcitoma.

Va tuttavia ricordato che esiste un'area di "sovrapposizione" tra queste due categorie, rappresentata dai NSCLC con differenziazione neuroendocrina (NE-D NSCLC), che costituiscono una quota minoritaria ma significativa (15-20%) degli NSCLC; si calcola che nel 2010 vi saranno nel nostro Paese circa 5000 nuove diagnosi di questo tipo di tumore (Figura 3.1)
Il primo riconoscimento "ufficiale" dell'esistenza di questo tipo di tumori è stato fornito dalla WHO nel 2000, che nell'ambito della classificazione dei tumori polmonari ha identificato la sotto-categoria di "*Non-small cell carcinomas with NE differentiation (NSCLC-NED)*", che sono stati così definiti: "I NSCLC-NED sono carcinomi polmonari che non mostrano la morfologia neuroendocrina (NE) alla microscopia ottica, ma mostrano la differenziazione NE all'esame immunoistochimico o ultrastrutturale".
Secondo la stessa WHO, l'immunoistochimica mostra la differenziazione NE nel 10-20% dei casi di carcinoma squamocellulare, adenocarcinoma o carcinoma a grandi cellule; tale differenziazione viene osservata più frequentemente negli adenocarcinomi.
A fronte del riscontro di una differenziazione neuroendocrina di un NSCLC, nascono alcuni interessanti quesiti clinici, sia di ordine diagnostico che terapeutico. In particolare, per quanto riguarda lo staging, è opportuno chiedersi se può essere presa in considerazione l'indagine con OctreoScan e il dosaggio di markers NE (Cromogranina, NSE); per quanto riguarda la terapia, può essere ipotizzata una differente sensibilità alla TC rispetto a NSCLC e si può prendere in considerazione l'utilizzo di specifici regimi terapeutici, che non sono invece utilizzati nelle forme "convenzionali" di carcinoma polmonare.
Quando la classificazione WHO è stata pubblicata, ossia 10 anni fa, l'opinione prevalente era che la dif-

Figura 3.1 Schematizzazione della classificazione dei tumori a differenziazione neuroendocrina del distretto respiratorio



ferenziazione NE (NE-D) non influisse significativamente sulla prognosi; tuttavia, gli studi allora disponibili presentavano evidenti limiti sia per quanto riguarda i limitati campioni arruolati che il disegno (retrospettivo e non prospettico).

Nei 10 anni trascorsi c'è stato un miglioramento metodologico degli studi, in particolare sotto i seguenti aspetti:

- Campioni statistici più numerosi
- Inquadramento della NE-D come fattore prognostico più che predittivo
- Realizzazione dei primi studi prospettici
- Maggiore standardizzazione dei marcatori per l'identificazione della NE-D (CGA e SNP)
- Inquadramento degli LCNEC come entità distinta.

Gli studi pubblicati nel periodo 2000-2010, pur con differenze legate ai criteri di valutazione adottati e al tipo di popolazioni arruolate, hanno confermato nella maggior parte dei casi che la positività della differenziazione neuroendocrina nei tumori polmonari non sembra influire in maniera significativa sulla prognosi, mentre non hanno dato informazioni conclusive sulla possibilità di predire una differente risposta terapeutica sulla base della presenza o meno della NE-D. Alcuni studi hanno focalizzato l'attenzione sui livelli circolanti di cromogranina come possibile fattore prognostico nei carcinomi polmonari con NE-D; non vi sono peraltro evidenze conclusive a sostegno di tale ipotesi, anche perché non sembra esservi alcuna correlazione tra concentrazioni tissutali di cromogranina e livelli sierici di questo marker.

In conclusione, i dati attualmente disponibili non consentono di attribuire all'identificazione di una differenzazione NE in un NSCLC una particolare importanza prognostica e non giustificano considerazioni cliniche distinte rispetto agli altri NSCLC.

Gli altri distretti: testa-collo, timo, mammella, gonadi

Franco Grimaldi
SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

La letteratura scientifica sugli aspetti epidemiologici dei tumori neuroendocrini (NET) è relativamente scarsa, in particolare per quanto riguarda le forme meno comuni. Tale carenza può essere spiegata alla luce di molteplici fattori, tra cui la relativa rarità di questi tumori, la loro frequente asintomaticità (che ne rende difficoltoso il riconoscimento diagnostico) ed ovviamente l'estrema distribuzione a livello di più distretti dell'organismo e la conseguente necessità di una gestione multidisciplinare.

Gli scarsi dati epidemiologici ed il basso tasso diagnostico di queste neoplasie comportano notevoli difficoltà anche dal punto di vista classificativo.

I NET "rari", ossia con una incidenza ≤1%, corrispondono a circa il 10-15% dei NET totali e pongono spesso notevoli difficoltà dal punto di vista della diagnosi differenziale, che risulta ancora più ardua rispetto alle neoplasie NE relativamente più "comuni", ossia quelle insorte in distretti quali il tratto gastrointestinale e respiratorio.

Le sedi di tali NET "rari" possono essere svariate.

Tra esse ricordiamo in particolare:

- testa/collo (orecchio medio, laringe, esofago)
- timo
- mammella
- gonadi (testicolo, ovaio).

Le neoplasie NE dell'orecchio in genere compaiono con sintomi aspecifici quali dolore e ipoacusia; nell'iter diagnostico sono comprese la risonanza magnetica (RM) e la Tomografia Computerizzata (CT), nonché marker specifici per la componente endocrina, quali la cromogranina (CgrA) e la NSE; la terapia prevede la resezione chirurgica e la prognosi è in genere buona.

Le neoplasie NE della laringe corrispondono circa all'1% delle neoplasie laringee e insorgono per lo più in maschi anziani e fumatori. La sintomatologia è quella tipica dei tumori laringei (disfagia, dolore, raucedine, dispnea); nell'iter diagnostico, oltre alla CT e alla RM, sono fondamentali le indagini di immunoistochimica (in particolare CgrA, cheratina, serotonina). La prognosi è sfavorevole, dal momento che la chemioterapia e la radioterapia in genere non sono efficaci.

I tumori NE dell'esofago corrispondono allo 0.05% dei tumori gastroesofagei e insorgono per lo più in maschi nella 6ª-7ª decade di vita. In genere sono localizzati nella parte distale dell'esofago e si manifestano con disfagia, calo ponderale, dolore, reflusso gastroesofageo. Possono avere vari istotipi e per la loro diagnosi sono necessari, oltre ai consueti esami strumentali (endoscopia, CT, RM), la ricerca di marker "specifici" quali NSE, VIP, serotonina. La prognosi dipende dallo stadio alla diagnosi e dall'istotipo tumorale.

Le neoplasie NE del timo rappresentano <3% dei NET totali e sembrano avere un legame con il fumo di sigaretta; spesso sono asintomatiche e al momento della diagnosi si presentano già metastatizzate nel 30% dei casi (Figura 4.1).

I tumori NE del timo possono essere a carattere sporadico, oppure insorgere nell'ambito della "sindrome da neoplasie endocrine multiple" MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*), anche se quest'ultima evenienza è infrequente (circa il 5% dei casi totali). Le forme sporadiche possono presentarsi con sintomi locali da compressione (tosse, dispnea, dolore toracico e sindrome della vena cava superiore) o con sindromi paraneoplastiche sistemiche. Tra queste ultime, si segnalano in particolare la sindrome di Cushing (circa 1/3 dei casi), nonché polimiosite, poliartropatie e miocardite; peraltro non è stata mai riportata, almeno in questo tipo di tumori sporadici del timo, l'associazione con sindrome da carcinoi-

de. Per quanto riguarda i tumori NE del timo che insorgono nell'ambito di una MEN-1, va ricordata in particolare la frequente associazione con adenoma delle paratiroidi (90%), gastrinoma (40%) e prolattinoma (20%), anche se sono possibili altre localizzazioni meno frequenti (carcinoidi bronchiali, insulinomi, ecc.).

Le neoplasie NE del timo si presentano alla RM come masse dai contorni policiclici, a margini irregolari, con possibile presenza di calcificazioni e assenza di aree cistiche; la conferma diagnostica richiede la scintigrafia con octreotide.

I tumori NE del timo mostrano elevata aggressività biologica, con spiccata invasività locale, e richiedono la terapia chirurgica; la timectomia estesa, eventualmente allargata, rappresenta la tecnica di scelta.

Per quanto riguarda la mammella, i tumori NE costituiscono una entità clinica rara, in prevalenza rappresentata da carcinoidi che, nella maggior parte dei casi, esprimono i recettori estrogenici; quasi sempre è colpito il sesso femminile, ma seppur raramente è stata riportata anche la possibile insorgenza nel maschio. Nelle varie casistiche, la fascia di età colpita da questi tumori è molto ampia (38-87 anni).

La manifestazione clinica iniziale è generalmente rappresentata, analogamente ai carcinomi "convenzionali", dalla presenza di una massa mammaria palpabile con linfadenopatia ascellare; raramente viene riportata come manifestazione di esordio la sindrome da carcinoide.

La diagnosi di tumore carcinoide della mammella richiede la ricerca di marker sufficientemente specifici, quali CEA sierico, CgrA, NSE.

Va tenuto conto, peraltro, il fatto che, oltre ai carcinoidi mammari "puri", esistono alcuni carcinomi mammari che esprimono una componente NE, come nel caso del "carcinoma neuroendocrino" e del "carcinoma a piccole cellule/a chicco d'avena (*Small cell/oat cell CA*)".

In presenza di una diagnosi istopatologica ed immunoistochimica di NET mammario scarsamente differenziato o di *Small cell/oat cell CA*, si deve escludere la presenza di una metastasi mammaria da carcinoide polmonare.

La terapia chirurgica delle neoplasie NE della mammella prevede la mastectomia.

Per quanto riguarda i tumori NE delle gonadi, la prevalenza è generalmente maggiore nella popolazione femminile; tra queste neoplasie, infatti, le più comuni sono i carcinomi a piccole cellule uterini e i carcinoidi ovarici.

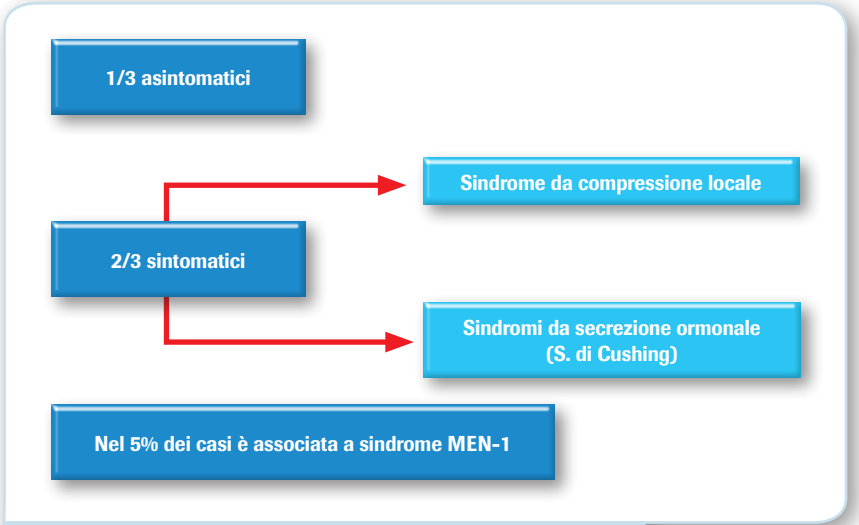


Figura 4.1 Caratteristiche dei tumori NE del timo

I carcinoidi ovarici primari si presentano generalmente come neoplasie monolaterali, a carattere mononodulare, non invasivo e con elementi teratomatosi all'esame istologico; clinicamente possono associarsi a sindrome da carcinoide (30% circa dei casi). Questi tumori presentano una prognosi relativamente benigna, al contrario delle metastasi ovariche dei carcinoidi gastroenteropancreatici (GEP), che hanno invece, in genere, un comportamento più aggressivo.

Per quanto riguarda l'apparato riproduttivo maschile, l'unica neoplasia endocrina di rilevanza clinica è il carcinoide del testicolo, che può presentarsi in tre forme: primario, associato a teratoma e metastatico.

Nel caso del carcinoide primario, l'origine del tumore è probabilmente da imputarsi alla possibilità delle cellule totipotenti di differenziarsi anche in senso NE.

I carcinoidi, che possono colpire un'ampia fascia di età (10-84 anni) insorgono prevalentemente a carico del testicolo sinistro, manifestandosi come una massa localizzata associata a gonfiore; la sindrome da carcinoide è rara.

Per distinguere tra carcinoide primario e metastatico, è indispensabile una indagine CT di torace, addome e pelvi. Va, inoltre, eseguita l'indagine OctreoScan e la ricerca dei marker specifici di neoplasia endocrina (CgrA, NSE).

Tabella 4.1. Caratteristiche del carcinoide del testicolo

Testicolo	
Clinica	• Testicolo sinistro • Massa localizzata, gonfiore • Rara sindrome da carcinoide • Carcinoide primario
Diagnosi	• CT, OctreoScan • CgrA, NSE
Terapia	• Orchiectomia

La terapia prevede l'orchiectomia (Tabella 4.1). In conclusione, per un corretto inquadramento diagnostico, la conoscenza dei tumori endocrini "rari" è fondamentale, soprattutto nel paziente con metastasi epatiche da sede primitiva sconosciuta.

Carcinoma prostatico castrazione-resistente e ormono-refrattario: ruolo del sistema neuroendocrino

Alessandro Sciarra
Dipartimento di Urologia "U. Bracci" - Università "La Sapienza", Roma

Il carcinoma prostatico è considerato come un tipico tumore androgeno-sensibile e di conseguenza la terapia di deprivazione androgenica (CAB) costituisce un caposaldo del suo trattamento. Tale approccio terapeutico, che in passato era limitato ai pazienti con metastasi, attualmente viene messo in atto in fasi più precoci, ossia già nel paziente che mostra progressione biochimica (aumento del PSA) dopo terapia primaria (chirurgica/radioterapica), indipendentemente dal riscontro di metastasi.

Uno dei problemi di maggiore impatto clinico è rappresentato dai pazienti che, dopo un certo periodo di terapia di deprivazione androgenica, diventano non più sensibili a tale trattamento.

A tale riguardo va fatta preliminarmente una distinzione terminologica tra:

- pazienti con "castrazione-resistenza": sono tutti coloro che presentano progressione della malattia pur avendo raggiunto livelli di testosterone tipici della castrazione chirurgica e farmacologica (50 mcg/dl o 1.7 nmol/l);
- pazienti con "ormono-refrattarietà": sono i casi in cui, dopo il riscontro di "castrazione-resistenza", si effettua una terapia ormonale "di seconda linea", senza peraltro riuscire ad evitare la progressione della malattia.

Il problema della ormono-refrattarietà è clinicamente importante, sia perché si associa ad una sopravvivenza mediana di 1 solo anno e ad una forte compromissione della qualità della vita, sia perché la chemioterapia nei tumori prostatici mostra in genere risultati insoddisfacenti.

Tra le possibili cause dell'ormono-refrattarietà, sempre maggiore interesse sta suscitando la differenziazione neuroendocrina (NE) del tumore, che potrebbe predisporre alla refrattarietà del carcinoma prostatico alla terapia di deprivazione androgenica.

La differenziazione NE è molto comune nell'ambito del tessuto di adenocarcinoma prostatico; in circa il 90% dei casi si riscontrano aree focali di differenziazione NE, mentre nel 10% dei casi tali aree sono a distribuzione diffusa.

Le cellule NE sarebbero in grado di favorire l'ormono-refrattarietà del carcinoma prostatico, in quanto secernono delle sostanze peptidiche che sono in grado di stimolare la crescita androgeno-indipendente delle cellule adenocarcinomatose circostanti e di ridurne l'apoptosi, nonché di stimolare l'angiogenesi (Figura 5.1).

Dal canto loro, le cellule NE non esprimono recettori androgenici, per cui non sono sensibili alla terapia di deprivazione androgenica, e hanno scarsa sensibilità agli agenti chemioterapici, in quanto presentano un basso potenziale di proliferazione.

La presenza di differenziazione NE è particolarmente frequente e importante nei carcinomi prostatici più indifferenziati, ossia quelli con alto Gleason score.

Il meccanismo alla base della differenziazione NE nel carcinoma prostatico non è del tutto noto, ma sembra che la stessa terapia di deprivazione androgenica, specie se somministrata secondo schemi continuativi e non intermittenti, possa selezionare i cloni di cellule NE, già normalmente presenti nel tessuto prostatico, e favorirne indirettamente la crescita.

A sostegno di tale ipotesi sta il riscontro di una correlazione tra impiego della terapia di deprivazione androgenica continuativa e aumento dei livelli di CgrA, noto marker della differenziazione NE.

A tale riguardo, va sottolineato come il riscontro di un aumento progressivo dei livelli sierici di CgrA sia un importante indizio di una differenziazione NE del tumore prostatico, in quanto fornisce informazioni complementari rispetto all'aumento dei livelli del PSA, che indicano la progressione della malattia tumorale.

La conferma diagnostica della differenziazione NE del tumore prostatico presenta anche interessanti risvolti dal punto di vista dell'approccio terapeutico al problema della ormono-refrattarietà.

Negli ultimi anni, in particolare, si è focalizzato l'interesse sulla terapia con analogo della somatostatina, allo scopo di indurre un blocco funzionale delle cellule NE, impedendone il rilascio di sostanze peptidiche, che sono in grado di favorire la crescita androgeno-indipendente del tumore prostatico.

I primi studi clinici condotti su pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, effettuati negli anni '90, prevedevano l'utilizzo di analoghi della somatostatina come monoterapia, dopo il fallimento delle precedenti terapie ormonali; in seguito, sono stati condotti anche studi con la terapia di associazione tra analogo della somatostatina e desametasone. Nell'insieme, i risultati di tali studi non sono stati particolarmente soddisfacenti dal punto di vista clinico.

Recentemente, il gruppo di Sciarra et al. ha condotto uno studio sui carcinomi prostatici ormono-refrattari con utilizzo di una terapia di associazione di nuova concezione, che

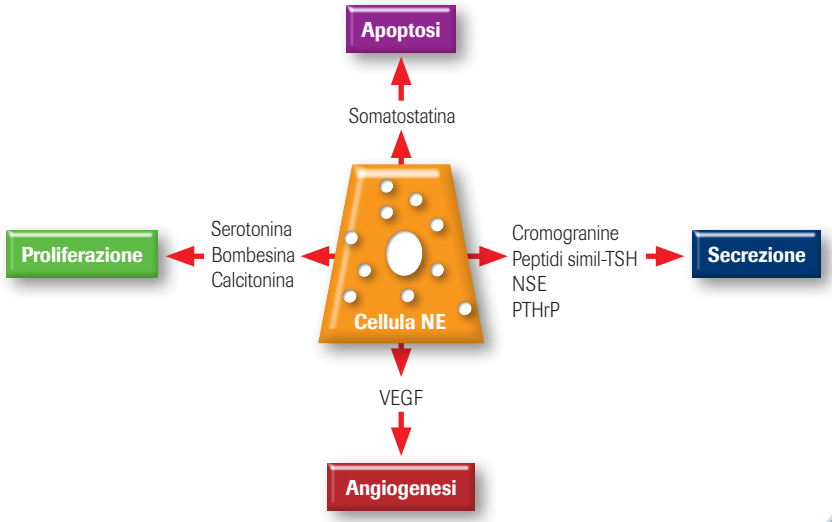
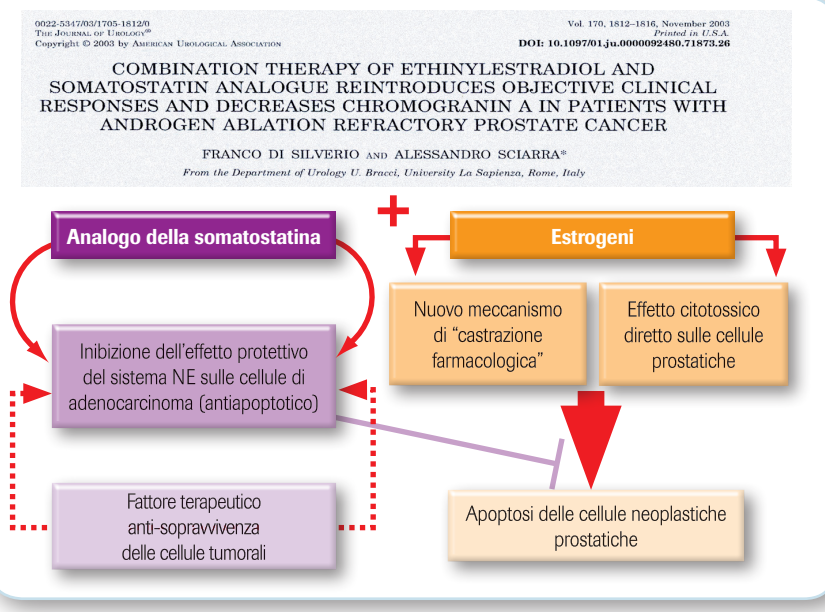


Figura 5.1. Attività delle cellule NE nel carcinoma prostatico

prevede l'utilizzo combinato di un analogo della somatostatina (lanreotide acetato) e di un estrogeno. Il razionale su cui si basa tale regime di combinazione è rappresentato dalla complementarietà di azione delle due classi di farmaci (Figura 5.2):

- l'analogo della somatostatina inibisce l'attività "antiapoptotica" delle cellule NE nei confronti delle cellule dell'adenocarcinoma, rendendole nuovamente sensibili ai farmaci citotossici;

Figura 5.2 Razionale dell'associazione tra analogo della somatostatina ed estrogeno nel trattamento del carcinoma prostatico ormono-refrattario



- l'estrogeno funge da nuovo meccanismo di "castrazione farmacologica" e ha un'azione citotossica diretta sulle cellule dell'adenocarcinoma, non più protette dall'azione antiapoptotica delle cellule.

Nello studio condotto da Sciarra et al. (2007) sono stati arruolati pazienti con carcinoma prostatico in stadio D3, che mostravano progressione della malattia malgrado una risposta iniziale alla CAB e che non avevano mostrato risposta alla sospensione degli antiandrogeni. I pazienti sono stati selezionati in base alla presenza di elevati livelli di CgrA (marker di attivazione neuroendocrina) e, previa discontinuazione della CAB, sono stati sottoposti a terapia di combinazione con lanreotide acetato 60 mg i.m. ogni 4 settimane più etinilestradiolo orale 1 mg/die.

Il follow-up dello studio ha previsto i seguenti controlli:

- testosterone sierico, CgrA e PSA (ogni mese)
- emocromo e test di funzionalità epatica (ogni mese)
- scintigrafia ossea (ogni 6 mesi)
- ECOG e punteggio di dolore osseo (ogni mese).

I risultati dello studio hanno mostrato che la terapia di combinazione con lanreotide acetato più estrogeno si associa ad una importante riduzione del PSA e ad una concomitante significativa riduzione ($p<0.0001$) dei livelli medi di CgrA. Al contrario, la recidiva nei pazienti sottoposti a questo regime di combinazione non si associa ad un aumento dei livelli di CgrA ($p=0.1728$), il che potrebbe indicare come la terapia con analogo della somatostatina mantenga, anche in questi pazienti, il controllo della componente NE, mentre vengono attivati dei meccanismi diversi di ormono-refrattarietà.

I punteggi ECOG e di dolore osseo sono risultati ridotti rispetto al basale, particolarmente nei pazienti con buona risposta al regime di combinazione (Figura 5.3).

La tollerabilità di tale regime è stata soddisfacente, senza evidenza di importanti eventi indesiderati cardiovascolari, renali o gastroenterologici.

Un risultato particolarmente importante riguarda la sopravvivenza media nei pazienti responder alla terapia di combinazione, che è stata di 24.2 mesi (contro una mediana di circa 1 anno generalmente riscontrata nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario).I risultati di questo studio, unitamente ad altri case-report in pazienti selezionati, stanno ad indicare che la terapia di combinazione con lanreotide acetato + estrogeno può avere interessanti prospettive nella gestione dei pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario.

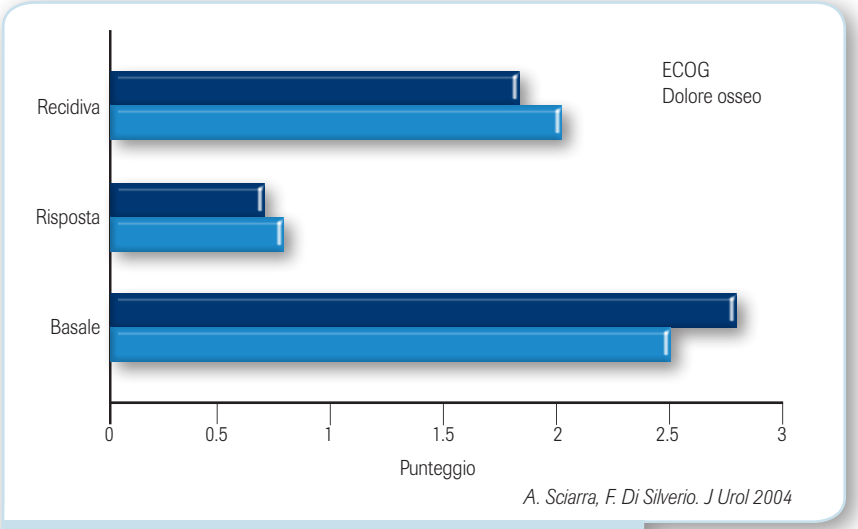


Figura 5.3. Risultati clinici (ECOG e punteggio di dolore osseo) nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario trattati con l'associazione lanreotide acetato + etinilestradiolo

Le dopastatine ed il futuro della terapia dei tumori neuroendocrini

Diego Ferone
Dipartimento di Scienze Endocrinologhe & Mediche - Università di Genova

La terapia con analoghi della somatostatina (SSA) nei tumori endocrini è molto efficace soprattutto per il controllo della sindrome paraneoplastica; in alcuni casi questi farmaci riescono anche ad ottenere la stabilizzazione della malattia. Tuttavia, nella letteratura scientifica sinora pubblicata l'efficacia degli SSA risulta alquanto variabile, per cui un notevole interesse è stato rivolto alla identificazione delle cause degli eventuali insuccessi terapeutici.

Tra le cause del possibile insuccesso di questi farmaci, sono annoverate le seguenti:

- down-regulation dei recettori della somatostatina (SSR)
- espressione eterogenea di SSR, e/o selezione di cloni cellulari SSR-negativi durante la terapia
- espressione di sottotipi di SSR a bassa affinità per il ligando.

Lo studio dei recettori della somatostatina (SSR) sulla membrana cellulare endocrina ha portato ad evidenziare che esistono cinque diversi sottotipi recettoriali (indicati convenzionalmente come SS1-SS2-SS3-SS4-SS5), accoppiati alla proteina G, che sono in possesso di attività di trasduzione del segnale e quindi in grado di regolare la funzionalità e la proliferazione cellulare. Gli SSA che si utilizzano attualmente in clinica (octreotide, lanreotide, vapreotide) agiscono prevalentemente sui sottotipi SS2, che, peraltro, sono quelli maggiormente espressi (circa l'80%), e non sugli altri sottotipi recettoriali, il che potrebbe avere un'influenza sulla loro attività farmacologica.

Va inoltre ricordato come sia stato dimostrato che sulla membrana delle cellule dei tumori neuroendocrini sono espressi, oltre ai recettori della somatostatina, anche quelli della dopamina (DA); anche per questo recettore esistono vari sottotipi, tra cui quello maggiormente espresso è il sottotipo 2 (DR2). Questo sottotipo recettoriale è stato studiato in diversi tumori a differenziazione neuroendocrina (ad esempio tumori endocrini polmonari e pancreatici); è stato dimostrato che esso è funzionante ed è espresso circa nell'80% dei casi.

Recentemente, è stata avanzata l'ipotesi che il concetto secondo cui ciascun singolo sottotipo recettoriale della somatostatina (SSR) o della dopamina (DR) controllerebbe una funzione biologica specifica, possa essere in realtà troppo semplicistico.

Le nuove conoscenze indicano infatti che esiste la possibilità del fenomeno di dimerizzazione dei recettori, cioè di una interazione "fisica" tra diversi recettori; in particolare, è stato dimostrato che i "recettori eterodimeri" si possono formare tra membri non correlati di differenti famiglie di recettori accoppiati alla proteina G, come gli SSR e i DR. Studi sperimentali hanno altresì dimostrato che questa dimerizzazione può associarsi ad una aumentata attività funzionale, in quanto i recettori di dopamina e somatostatina possono formare degli etero-oligomeri con aumentata attività funzionale.

L'analisi dell'espressione quantitativa dei recettori della dopamina e della somatostatina nei tumori neuroendocrini, oltre ad avere notevole interesse scientifico per la conoscenza dei meccanismi di crescita tumorale, apre anche nuove prospettive terapeutiche.

Il gruppo di Ferone et al., ad esempio, ha rilevato che l'associazione di lanreotide e un agente dopaminergico può avere buoni risultati nel trattamento dei tumori neuroendocrini, evitando fenomeni di tachifilassi recettoriale. Ci sono vari sistemi per studiare la presenza della dimerizzazione recettoriale. Ad esempio, in studi condotti mediante immunofluorescenza sono stati localizzati sia i recettori somatostatinergici SSTR 2 che quelli dopaminergici D2 su cellule tumorali in coltura e le immagini così ottenute sono state sovrapposte (*overlay*), dimostrando che sia i recettori SSTR2 che i DA D2 sono sono co-espressi sulle stesse membrane cellulari.

La dimerizzazione di recettori associati a proteine G, costitutivamente espressi nei modelli cellulari studiati, è già presente in condizioni basali. Il gruppo di Ferone, infatti, ha studiato il profilo recettoriale dei tumori a differenziazione neuroendocrina, ad esempio il carcinoma della prostata e del polmone; gli studi condotti indicano che la possibile formazione di eterodimeri recettoriali tra SSTR 2 e DA D2 e tra SSTR 5 e DR2, cui consegue aumentata interazione con i ligandi e potenziata trasduzione del segnale.

Vi è inoltre evidenza che alcuni ligandi, in particolare quelli che risultano in un maggior effetto anti-proliferativo, influiscono sulla formazione di dimeri sulla membrana cellulare (in alcuni casi aumentandone la formazione, in altri casi stabilizzandola).

La dimerizzazione sembra avere un ruolo cruciale sull'effetto antiproliferativo mediato dall'attivazione dei recettori della somatostatina e della dopamina, anche se sono necessari ulteriori studi per definire con maggiore chiarezza i meccanismi di cascata intracellulare che conseguono all'attivazione del dimero.

Il dimero è da considerarsi a tutti gli effetti una nuova entità fisiopatologica del sistema recettoriale somatostatina/dopamina. Inoltre, la sinergia somatostatina-dopamina apre nuove prospettive di carattere terapeutico, con l'introduzione di nuovi ligandi bi-specifici e di "composti chimerici"(Figura 6.1).

In particolare, sono attualmente condotti studi di fase II sulle dopastatine, composti chimerici che contengono in un'unica molecola elementi strutturali sia della somatostatina che della dopamina, e presentano una potente e selettiva capacità di *binding* per i DR e gli SSR.

In studi sperimentali è stato dimostrato che le dopastatine presentano una buona affinità per vari sottotipi recettoriali sia dopaminergici che somatostatinergici e sono in grado di esercitare una modulazione della trasduzione intracellulare. Le dopastatine inibiscono la produzione ormonale e presentano effetti antiproliferativi in vari tumori neuroendocrini. Nella tabella 6.1 sono riassunti i potenziali vantaggi nella terapia medica con dopastatine e panligandi, che potrebbero essere i "protagonisti" del futuro scenario terapeutico dei tumori a differenziazione neuroendocrina.

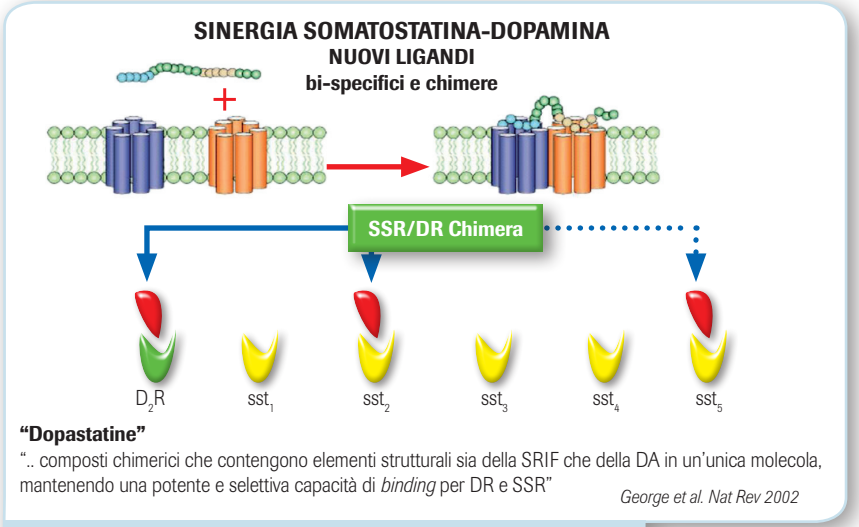


Figura 6.1. Il fenomeno della dimerizzazione dei recettori della somatostatina e della dopamina e sue implicazioni terapeutiche

Tabella 6.1 Potenziali vantaggi nella terapia medica con dopastatine e panligandi

• Maggiore efficacia, a dose più bassa
• Efficace monoterapia per una maggiore percentuale di pazienti acromegalici
• Soppressione multiormonale – GH e PRL
• Riduzione dei potenziali effetti indesiderati sul metabolismo glicidico
• Un (ipoteticamente) maggiore e più consistente effetto antitumorale
• Potenziali applicazioni oltre agli adenomi GH-secernenti
• NET che esprimono sia SSR che DR - Prolattinomi - Adenomi ACTH-Secernenti (Cushing) - Adenomi ipofisari non-funzionanti - Tumori gastroenteropancreatici (GEP)

Ipstyl 60•90•120 mg

Soluzione iniettabile

lanreotide

Riassunto delle caratteristiche del prodotto 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile. IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile. IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Lanreotide (I.N.N.) (come acetato) 60 mg * 90 mg * 120 mg *. *Ogni siringa pre-riempita contiene una soluzione sovrasatura di lanreotide acetato corrispondente a 24,6 mg di lanreotide base per 100 mg di soluzione, che assicura la somministrazione rispettivamente di 60 mg, 90 mg e 120 mg di lanreotide base. Per gli eccipienti, vedi paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile. Soluzione sovrasatura bianca, traslucida e viscosa in una siringa preriempita, pronta per l'uso. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** 4.1.1 Trattamento dell'acromegalia e dei pazienti nei quali la secrezione dell'ormone della crescita (GH) non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o a radioterapia. 4.1.2 Trattamento dei sintomi clinici dei tumori neuroendocrini. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** *Posologia* IPSTYL soluzione iniettabile è disponibile in siringa pre-riempita pronta per l'uso e contenente 60 mg, 90 mg o 120 mg di lanreotide acetato. *Acromegalia* Nei pazienti di prima diagnosi il trattamento può essere iniziato con IPSTYL soluzione iniettabile somministrato ogni 28 giorni al dosaggio più appropriato stabilito in base al quadro clinico. Successivamente la posologia deve essere individualizzata sulla base della risposta ottenuta (da valutare in termini di riduzione della sintomatologia e/o riduzione dei livelli di GH e/o IGF-1). Il monitoraggio dei sintomi, dei livelli di GH e di IGF-1 deve essere effettuato secondo quanto ritenuto indicato da un punto di vista clinico. Se si ottiene il completo controllo della malattia (nadir del GH dopo carico orale di glucosio inferiore a 1 ng/ml, livelli di IGF-1 circolanti normali per età e sesso), la posologia può essere modificata utilizzando un dosaggio più basso od aumentando gli intervalli fra le somministrazioni. Qualora non si ottenga la risposta desiderata, la posologia può essere modificata aumentando la dose o riducendo gli intervalli fra le somministrazioni. Nei pazienti in terapia con IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile è possibile proseguire il trattamento con IPSTYL soluzione iniettabile ad esempio secondo il seguente schema: - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 14 giorni a IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile ogni 28 giorni; - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 10 giorni a IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile ogni 28 giorni; - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile ogni 28 giorni. La posologia può anche essere adattata mantenendo costante la dose di IPSTYL soluzione iniettabile e variando l'intervallo fra le somministrazioni ad esempio secondo il seguente schema: -da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 14 giorni a IPSTYL soluzione iniettabile 120 mg ogni 56 giorni; - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 10 giorni a IPSTYL soluzione iniettabile 120 mg ogni 42 giorni; - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 7 giorni a IPSTYL soluzione iniettabile 120 mg ogni 28 giorni. *Tumori neuroendocrini* Il trattamento può essere iniziato con IPSTYL soluzione iniettabile somministrato ogni 28 giorni al dosaggio più appropriato stabilito in base al quadro clinico. Successivamente la posologia deve essere individualizzata modificando le dosi o l'intervallo fra le somministrazioni in base al grado di riduzione dei sintomi ottenuto, alle variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei marcatori di origine tumorale ed alla tollerabilità del trattamento. Nei pazienti in terapia con IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile è possibile proseguire il trattamento con IPSTYL soluzione iniettabile secondo il seguente schema: - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 14 giorni a IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile ogni 28 giorni; - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 10 giorni a IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile ogni 28 giorni; - da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile ogni 28 giorni. Modo di somministrazione IPSTYL soluzione iniettabile deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea profonda nella natica. L'ago deve essere introdotto per l'intera lunghezza, perpendicolarmente alla superficie della pelle. Dopo l'iniezione non frizionare o massaggiare l'area sede di iniezione. Poiché non esistono esperienze e/o dati clinici relativi alla somministrazione di lanreotide nei bambini, l'uso di IPSTYL soluzione iniettabile nei bambini è sconsigliato. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità verso lanreotide o peptidi ad esso correlati. Generalmente controindicato in gravidanza ed allattamento (vedi 4.6). **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso** Gli studi di farmacologia condotti nell'animale e nell'uomo hanno dimostrato che lanreotide, analogamente alla somatostatina e ai suoi analoghi, possiede attività inibitoria sulla secrezione di insulina e glucagone. Pertanto, nei pazienti diabetici il trattamento con IPSTYL soluzione iniettabile può determinare una lieve e transitoria alterazione dei livelli plasmatici di glucosio. In questi pazienti il valore della glicemia dovrà essere controllato attentamente per valutare la necessità di un eventuale adattamento della terapia anti-diabetica. Nei pazienti acromegalici trattati con lanreotide è stata osservata una lieve diminuzione della funzione tiroidea; casi di ipotiroidismo clinicamente manifesti sono comunque rari (<1%). Pertanto, qualora indicato da un punto di vista clinico, dovrebbero essere effettuate analisi sulla funzionalità della tiroide. Lanreotide può ridurre la motilità della colecisti e si suggerisce pertanto l'esecuzione di una ecografia della medesima all'inizio del trattamento ed, in seguito, quando clinicamente indicato. L'eventuale comparsa di calcoli biliari è generalmente asintomatica. Calcoli associati a sintomatologia clinica dovrebbero essere trattati secondo prassi medica. Alterazioni della funzionalità epatica e renale: pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale mostrano una ridotta clearance plasmatica totale di lanreotide, con un conseguente aumento della sua emivita e dell'AUC. Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica sono stati osservati un aumento del volume di distribuzione e del tempo medio di permanenza del farmaco, ma non modificazioni dei valori di clearance totale o AUC. I pazienti anziani mostrano un'emivita e un tempo medio di permanenza prolungati rispetto ai soggetti giovani e sani. Grazie all'ampio indice terapeutico di lanreotide, in tali circostanze non occorre modificare la dose. Poiché la somatostatina ed i suoi analoghi possono determinare una modesta riduzione della frequenza cardiaca, particolare cautela deve essere posta nei pazienti che presentino un documentato allungamento dell'intervallo QT congenito, conseguente ad una terapia concomitante o a squilibri elettrolitici. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** La somministrazione concomitante di lanreotide e ciclosporina può determinare una riduzione dei livelli plasmatici di quest'ultima. Pertanto, i livelli plasmatici di ciclosporina devono essere controllati nei pazienti in terapia con entrambi i farmaci. Interazioni con farmaci ad elevata affinità di legame con le proteine plasmatiche sono improbabili dato il moderato grado di legame di lanreotide alle proteine sieriche (percentuale media di legame del 78%). **4.6 Gravidanza e allattamento** Studi condotti sull'animale con dosi sino a 33 volte maggiori di quelle usate nell'uomo non hanno rivelato alcun rischio per il feto ma non vi sono studi adeguati in donne durante la gravidanza. Dal momento che gli studi di riproduzione condotti nell'animale non sempre sono predittivi per l'uomo, lanreotide deve essere utilizzato in gravidanza solo se assolutamente necessario. Sei casi di gravidanza ed uno di sospetta gravidanza sono stati riportati in pazienti trattate con lanreotide. Quattro gravidanze sono state portate a termine con bambini sani. Una paziente acromegalica ha partorito prematuramente a causa di complicanze materne. Una seconda paziente acromegalica ha abortito spontaneamente nel primo trimestre. Un'altra paziente affetta da acromegalia ha presentato un sospetto aborto spontaneo. Non risulta possibile stabilire un rapporto causa effetto tra lanreotide e questi eventi. Non vi sono informazioni disponibili sulla presenza di lanreotide nel latte materno. IPSTYL soluzione iniettabile deve essere usato in gravidanza e durante l'allattamento soltanto in caso di assoluta necessità e sotto il diretto controllo del medico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** La terapia con IPSTYL soluzione iniettabile non compromette la capacità di guidare autoveicoli e di

usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Tollerabilità clinica Gli effetti collaterali correlati a IPSTYL soluzione iniettabile, rilevati durante gli studi clinici, sono sovrapponibili a quelli osservati con le altre formulazioni a rilascio prolungato di lanreotide ed interessano prevalentemente il tratto gastrointestinale. Nel corso degli studi clinici con IPSTYL soluzione iniettabile in pazienti acromegalici, l'80% dei pazienti ha riportato almeno un evento avverso. Più del 50% di questi eventi avversi sono stati classificati come disturbi del tratto gastro-intestinale. Gli eventi avversi più comuni riportati sono diarrea, dolori addominali e nausea. Queste reazioni sono generalmente di lieve entità e transitorie. *Effetti indesiderati molto frequenti* I seguenti effetti indesiderati si riscontrano in più del 10% dei pazienti: diarrea, dolori addominali e nausea. *Effetti indesiderati comuni* I seguenti effetti indesiderati si verificano in più del 5% ma in meno del 10% dei pazienti: costipazione, flatulenza, nausea, colelitiasi, rilievo di fango biliare. *Effetti indesiderati meno comuni* I seguenti effetti indesiderati si riscontrano nell'1% - 5% dei pazienti: astenia, spossatezza, iperbilirubinemia. *Effetti indesiderati rari* I seguenti effetti indesiderati si verificano in meno dell'1% dei pazienti: dolore nella sede di iniezione, noduli cutanei, vampate di calore, dolori alle gambe, malessere, cefalea, tenesmo, vomito, tollerabilità alterata al glucosio, iperglicemia, diminuzione della libido, sonnolenza, prurito, aumento della sudorazione, reazioni cutanee (non specificate). Tollerabilità locale Dopo la somministrazione di IPSTYL soluzione iniettabile mediante iniezione sottocutanea profonda nella natica sono stati osservati nella sede d'iniezione: dolore, arrossamento, prurito e indurimento, riportati dopo 30 minuti dall'iniezione, nell'8%, 5%, 5% e 19% dei pazienti rispettivamente. Dopo 3 somministrazioni questi sintomi sono stati riportati nel 6%, 2%, 3% e 9% dei pazienti o meno. In tutti i casi, i sintomi sono stati considerati lievi. **4.9 Sovradosaggio** Nel corso degli studi clinici, lanreotide è stato somministrato fino a dosi di 15 mg al giorno senza la comparsa di eventi avversi gravi correlabili al trattamento. L'esperienza nell'uomo di episodi di sovradosaggio con lanreotide è limitata ad un solo caso, non confermato. In caso di sovradosaggio, è indicato il trattamento sintomatico dei disturbi osservati. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Classificazione farmacoterapeutica: Ormone anticrescita. Codice ATC: H01CB03. Lanreotide è un octapeptide analogo della somatostatina naturale. Come la somatostatina naturale, lanreotide è un peptide inibitore di numerose funzioni endocrine, neuroendocrine, esocrine e paracrine. Presenta una elevata affinità di legame per i recettori 2, 3 e 5 della somatostatina, ed una ridotta affinità per i recettori 1 e 4. L'attività a livello dei recettori 2 e 5 della somatostatina è considerata il meccanismo principale responsabile per l'inibizione del GH. Lanreotide, come la somatostatina, possiede una generale azione antisecretoria esocrina. Inibisce la secrezione basale di motilina, del peptide inibitore gastrico e del polipeptide pancreatico, ma non possiede un effetto significativo sulla stimolazione della secrezione di gastrina e secretina in condizioni di digiuno. Lanreotide inibisce in modo marcato l'aumento indotto dal pasto sia del flusso di sangue nell'arteria mesenterica superiore sia del flusso venoso portale. Lanreotide inibisce in modo significativo la secrezione di acqua, sodio, potassio e cloro indotta dalle prostaglandine E1 a livello del digiuno. Nei pazienti acromegalici trattati a lungo termine lanreotide riduce i livelli di prolattina. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** I parametri farmacocinetici di lanreotide ottenuti dopo somministrazione endovenosa in volontari sani indicano che vi è una limitata distribuzione extravascolare, con un volume di distribuzione allo steady-state di 13 l. La clearance totale è stata stimata in 20 l/h, l'emivita fase terminale in 2.5 ore ed il tempo medio di residenza (mean residence time) in 0.68 ore. Dopo una singola iniezione sottocutanea di Lanreotide 60 mg, soluzione iniettabile in volontari sani, è stata misurata una concentrazione sierica di picco massimo (Cmax) di 4.2 ± 1.9 ng/ml a 8 ore dalla somministrazione, e successivamente una fase di lenta diminuzione delle concentrazioni caratterizzata da un'apparente emivita di eliminazione di 27 ± 18 giorni con un tempo medio di residenza (MRT) di 39 ± 19 giorni. La biodisponibilità assoluta era 83 ± 34%. Dopo una singola iniezione intramuscolare di Lanreotide 60 mg, soluzione iniettabile in volontari sani, è stata misurata una concentrazione sierica di picco massimo (Cmax) di 6.8 ± 3 ng/ml a 15 ore dalla somministrazione, e successivamente una fase di lenta diminuzione delle concentrazioni caratterizzata da un'apparente emivita di eliminazione di 23 ± 9 giorni con un tempo medio di residenza (MRT) di 23 ± 11 giorni. La biodisponibilità assoluta era 79 ± 10%. Dopo una singola iniezione sottocutanea di Lanreotide 90 mg, soluzione iniettabile in volontari sani, è stata misurata una concentrazione sierica di picco massimo (Cmax) di 8.3 ± 4.9 ng/ml a 12 ore dalla somministrazione, e successivamente una fase di lenta diminuzione delle concentrazioni caratterizzata da un'apparente emivita di eliminazione di 35 ± 17 giorni con un tempo medio di residenza (MRT) di 42 ± 23 giorni. La biodisponibilità assoluta era 78 ± 25%. Dopo una singola iniezione intramuscolare di Lanreotide 90 mg, soluzione iniettabile in volontari sani, è stata misurata una concentrazione sierica di picco massimo (Cmax) di 9.8 ± 5 ng/ml a 10 ore dalla somministrazione, e successivamente una fase di lenta diminuzione delle concentrazioni caratterizzata da un'apparente emivita di eliminazione di 26 ± 4 giorni con un tempo medio di residenza (MRT) di 31 ± 16 giorni. La biodisponibilità assoluta era 58 ± 10%. Dopo una singola iniezione sottocutanea di Lanreotide 120 mg, soluzione iniettabile in volontari sani, è stata misurata una concentrazione sierica di picco massimo (Cmax) di 6.8 ± 3.6 ng/ml a 7 ore dalla somministrazione, e successivamente una fase di lenta diminuzione delle concentrazioni caratterizzata da un'apparente emivita di eliminazione di 34 ± 13 giorni con un tempo medio di residenza (MRT) di 45 ± 19 giorni. La biodisponibilità assoluta era 81 ± 24%. Dopo una singola iniezione intramuscolare di Lanreotide 120 mg, soluzione iniettabile in volontari sani, è stata misurata una concentrazione sierica di picco massimo (Cmax) di 12.8 ± 7 ng/ml a 16 ore dalla somministrazione, e successivamente una fase di lenta diminuzione delle concentrazioni caratterizzata da un'apparente emivita di eliminazione di 28 ± 6 giorni con un tempo medio di residenza (MRT) di 29 ± 3 giorni. La biodisponibilità assoluta era 55 ± 10% assimilabile ad una cinetica log-lineare di primo ordine. I livelli sierici di valle di lanreotide ottenuti dopo tre iniezioni sottocutanee profonde di Lanreotide 60, 90 o 120 mg, soluzione iniettabile somministrate ogni 28 giorni erano simili alle concentrazioni di valle allo steady-state ottenute in pazienti acromegalici precedentemente trattati con somministrazioni intramuscolari di lanreotide microparticolato a rilascio prolungato 30 mg somministrate rispettivamente ogni 14, 10 o 7 giorni. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Studi in vitro e di tossicologia animale non hanno evidenziato una potenziale tossicità specifica di lanreotide. Gli effetti osservati sono da correlare all'azione farmacologica di lanreotide sul sistema endocrino. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Acqua p.p.i. **6.2 Incompatibilità** Non applicabile. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Conservare nella confezione originale ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero). Non congelare. Il prodotto può rimanere a temperatura inferiore a 25°C per 24 ore prima dell'iniezione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** IPSTYL soluzione iniettabile viene fornito in una siringa pre-riempita in polipropilene con ago in acciaio inossidabile. Ogni siringa pre-riempita è contenuta in una busta in nylon/polietilene/alluminio laminato. Confezione da una dose singola di 60 mg contenuta in una siringa da 0,3 ml dotata di ago (1,2 mm x 20 mm). Confezione da una dose singola di 90 mg contenuta in una siringa da 0,3 ml dotata di ago (1,2 mm x 20 mm). Confezione da una dose singola di 120 mg contenuta in una siringa da 0,5 ml dotata di ago (1,4 mm x 20 mm). **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione** La soluzione iniettabile nella siringa pre-riempita è pronta per l'uso. Per singola somministrazione da effettuare immediatamente dopo l'apertura. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** IPSEN S.p.A. - Via A. Figino 16 - 20156 Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile: 029399110 IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile: 029399122 IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile: 029399134 **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 3/12/2004 (90 e 120 mg)-18/01/2005 (60 mg). Rinnovo: 10/05/2006. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 01/10/2007.

Medicinale soggetto a prescrizione medica
Rimborsabile in classe A, Nota 40
Prezzo al pubblico:
IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile € 1.054,63
IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile € 1.138,28
IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile € 1.138,28

IPSEN
Innovation for patient care

Depositato presso AIFA in data 06/06/2007

ANALOGO DELLA SOMATOSTATINA PER UNA TERAPIA DI 3ª GENERAZIONE...

...PRONTO ALL'USO

Ipstyl 60•90•120 mg

Soluzione iniettabile

lanreotide

ISBN 88-902384-0-2
978-88-902384-0-6

Depositato presso l'AIFA in data ../../....

ATG101753