
LE DOMANDE PIÙ FREQUENTI
SUL MANAGEMENT DEI TUMORI
NEUROENDOCRINI (NETs)

Supplemento della rivista



Reg. Trib. Napoli n. 64 del 7-10-2005

LE DOMANDE PIÙ FREQUENTI SUL MANAGEMENT DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NETs)

Responsabile scientifico

Fernando Cirillo

*Dipartimento di Chirurgia Generale, Unità Operativa di Chirurgia Generale
Polo Tumori Ormonali Rari, Chirurgia dei Tumori Ormonali Rari
Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri
Cremona*

Board scientifico

Lisa Bodei, Giovanni Paganelli

*Divisione di Medicina Nucleare
Istituto Europeo di Oncologia
Milano*

Davide Campana, Monica Cevenini, Elena Guidetti

*Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Bologna*

Alberto Falchetti

*Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze
AOU Careggi SOD Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo
Firenze*

Nicola Fazio

*Dipartimento di Medicina, Unità Tumori Digestivi Superiori e Neuroendocrini
Istituto Europeo di Oncologia
Milano*

Marco Volante

*Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Ospedale San Luigi
Università di Torino, Orbassano
Torino*

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

Stampa su carta con certificazione FSC (Forest Stewardship Council)
e con inchiostri vegetali.

ISBN 978-88-95180-43-4

© 2011 LingoMed

Milano - Firenze - Napoli

www.lingomed.it

LingoMed è un logo di Lingo Communications s.r.l.

INTRODUZIONE

Fernando Cirillo

I tumori neuroendocrini sono neoplasie ormonali a bassa incidenza che rivestono ormai da anni un crescente interesse scientifico. Dati epidemiologici recenti pubblicati negli Stati Uniti mostrano un numero di casi in considerevole incremento, dove un forte contributo alla diagnosi è arrivato sicuramente dall'imaging medico-nucleare e dalle indagini di laboratorio, col risultato di nuove e sempre più complete informazioni. Né si deve disconoscere il ruolo della somatostatina e dei suoi analoghi i quali, dopo l'entrata in commercio ormai più di 20 anni fa, hanno creato un vero e proprio indotto favorevole non solo per la terapia, ma hanno finito per esercitare una crescente curiosità verso una famiglia di tumori che diversamente sarebbe rimasta in una nicchia di interesse elitario.

Col tempo sono nati in Italia e all'estero gruppi spontanei confinati negli Istituti di ricerca, o allargati alla sfera provinciale o regionale, fino a raggiungere interesse corporativo se pensiamo, solo a titolo di esempio, all'esperienza di ENETS (European NeuroEndocrine Tumor Society) o a quella americana di NANETS (North American NeuroEndocrine Tumor Society). In questo modo, gradualmente, i tumori neuroendocrini sono diventati di pubblico interesse.

In questi ultimi anni abbiamo visto organizzare eventi scientifici dedicati a questo argomento; nel contempo sono stati versati fiumi di inchiostro con lo scopo di chiarire aspetti che di volta in volta potevano riguardare il timing diagnostico piuttosto che la corretta strategia terapeutica. Termini come PET o come cromogranina, o altri più recenti e di fantasia che si identificano in alcune molecole biologiche, sono col tempo diventati familiari nella nostra pratica clinica.

Dopo oltre 20 anni di studi, sui tumori neuroendocrini sappiamo molto ma non sappiamo ancora tutto. Ne abbiamo la conferma dalle richieste di informazione e di chiarimento che ciascuno di noi riceve su aspetti della materia il più delle volte ancora da definire. Aspetti mai ovvi, che rappresentano bene l'interesse e la curiosità che circonda questa patologia.

Per questo motivo si è pensato ad una piccola pubblicazione che periodicamente raccolga i dubbi, le curiosità, le informazioni e i chiarimenti che ancora necessitano questi tumori. Un servizio, crediamo, utile per quegli specialisti che trasversalmente ogni giorno vengono a contatto con questa patologia. A questo progetto hanno aderito alcuni amici ed Esperti nella materia che ringrazio per il prezioso contributo.

Il nostro obiettivo è di poter contribuire a dare risposte utili con lo scopo di facilitare scelte spesso difficili nella gestione di una famiglia di tumori le cui conoscenze sono in continua evoluzione.

IL RUOLO DEL PATOLOGO NELLA DIAGNOSI DI TUMORE NEUROENDOCRINO

Carcinoidi del colon: inquadramento istopatologico e timing terapeutico

Alberto Falchetti

I carcinoidi del colon rappresentano circa il 5% dei tumori carcinoidi e lo 0,3% dei tumori del colon. Il cieco è interessato più di frequente, e il 75% dei carcinoidi del colon si presenta nel colon ascendente. I carcinoidi appartengono ad un gruppo di neoplasie noto come i tumori neuroendocrini (NET), gruppo di neoplasie rare derivate da cellule neuroendocrine intercalate all'interno del sistema gastrointestinale e in tutto il corpo (1-3).

I NET sono ben noti per la produzione di varie sindromi ormonali e per il loro corso clinico indolente nella maggior parte dei pazienti. La maggior parte di tali tumori, infatti, sono clinicamente silenti, anche se possono presentarsi come una massa palpabile, causare dolore o ostruzione intestinale, perdita di peso o, raramente, determinare una perforazione intestinale. La cosiddetta sindrome da carcinoide si verifica quando il carico umorale supera la capacità epatica e polmonare di metabolizzare la serotonina, per opera delle monoamino-ossidasi (MAO). La maggior parte dei pazienti con sindrome da carcinoide presenta metastasi al fegato di un carcinoide intestinale.

Tumori carcinoidi possono, raramente, essere presenti in un contesto di forme familiari, in particolare nel contesto della sindrome della Neoplasia Endocrina Multipla di tipo I (MEN1) dove, tuttavia, sono quasi esclusivamente localizzati a livello dell'intestino anteriore o "foregut" (carcinoide timico, bronchiale e gastrico di tipo II). Peraltro, questi tipi di carcinoidi associati a MEN1 hanno maggiore potenziale per la malattia metastatica rispetto alle forme non sindromiche degli stessi tumori (4-6).

Per quanto concerne il carcinoide gastrico, sia esso di tipo I o di tipo II, promettenti applicazioni terapeutiche degli analoghi della somatostatina (SSA) sono state riportate in letteratura (7, 8), mentre non vi sono dati consistenti per altre localizzazioni. È doveroso ricordare che, anche se SSA a lunga durata d'azione possono controllare l'iperfunzione secretoria associata a sindrome da carcinoide, il rischio di progressione maligna del tumore stesso non cambia (9).

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340 (11): 858-68.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
3. Maroun J, Kocha W, Kvolts L, et al. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumors. Part 1: The gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol* 2006; 13 (2): 67-76.
4. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, et al. Pathogenesis of ECL cell tumors in humans. *Yale J Biol Med* 1998; 71: 273-84.
5. Gibril F, Reynolds JC, Lubensky IA, et al. Ability of somatostatin receptor scintigraphy to identify patients with gastric carcinoids: a prospective study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1646-56.
6. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in MEN1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2603-9.
7. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000 Aug 24; 343 (8): 551-4.
8. Campana D, Nori F, Pezzilli R, et al. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer* Mar 2008; 15 (1): 337-42.
9. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid – a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003; 42: 672-92.

Nicola Fazio

I carcinoidi del colon sono piuttosto rari. Rappresentano non più del 7-8% di tutti i NET (1). La maggior parte di essi origina dall'appendice (midgut), mentre pochi sono veri "hindgut" (cioè originanti dall'intestino posteriore, ovvero colon trasverso, discendente e sigma). La classificazione alla quale ci si deve riferire non è quella embriologica (foregut, midgut, hindgut), ma quella morfologica OMS 2010 (2), che distingue neoplasie neuroendocrine ben differenziate (grado basso ed intermedio) da neoplasie neuroendocrine scarsamente differenziate (alto grado).

La stadiazione deve riferirsi al TNM-AJCC del 2010 (3). I “carcinoidi” del colon hanno la peggiore percentuale di sopravvivenza a 5 anni tra tutti i carcinomi neuroendocrini del tubo digerente (4). Non esistono studi che abbiano valutato l’efficacia di una terapia adiuvante dopo asportazione di un tumore neuroendocrino del colon in stadio localmente avanzato.

Negli alti gradi (piccole cellule, grandi cellule, indifferenziati) si può discutere col paziente, come scelta personalizzata e ponderandone i rischi/benefici, l’eventualità di una chemioterapia adiuvante con platino ed etoposide. Nella malattia resecabile radicalmente la chirurgia resettiva è la terapia di scelta. Nella malattia avanzata le opzioni di terapia medica vanno discusse in ambito multidisciplinare e alla luce delle caratteristiche biologiche del tumore (in primis differenziazione e indice di proliferazione) e cliniche del paziente.

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. Tumors of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. IARC Press, Lyon, 2010.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. *Springer*; New York 2010.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after ‘carcinoid’: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.

Marco Volante

I cosiddetti “carcinoidi” o, come indicato nella più recente classificazione WHO dei tumori del tratto digerente, le “neoplasie neuroendocrine” del colon rappresentano uno spettro di lesioni morfologicamente sovrapponibili a quanto presente nel restante tratto digerente ma con alcune peculiarità biologiche e di comportamento clinico.

La più recente **classificazione WHO** del 2010 dei tumori del tratto digerente (1) propone per queste neoplasie lo schema unificante che si applica anche alle altre sedi del distretto gastro-entero-pancreatico, e che comprende due tipi sostanzialmente di lesioni:

- a) i **tumori neuroendocrini (NET)**, rappresentati da forme ben differenziate, ad architettura organoide/trabecolare con scarsa atipia citologica e relativamente basso indice mitotico/proliferativo. È molto importante osservare come, rispetto alla classificazione precedente del 2000, non siano più considerati strumenti di classificazione la dimensione e l’estensione della neoplasia, e non siano più riconosciute le forme a comportamento biologico benigno, incerto o i carcinomi ben differenziati, tutti inclusi in questo gruppo senza distinzione terminologica. Nello specifico della localizzazione colica, i tumori neuroendocrini sono più frequentemente localizzati in sede distale, hanno più frequentemente un diametro ed una estensione limitati ed un comportamento biologico per lo più indolente. Raramente producono serotonina e spesso sono negativi per il più comune marcatore tessutale neuroendocrino, la cromogranina A, motivo per cui in presenza di sospetto di tale neoplasia è consigliabile l’utilizzo di più marcatori neuroendocrini per confermare la diagnosi.
- b) I **carcinomi neuroendocrini**, rappresentati da forme aggressive caratterizzate da perdita dell’architettura organoide, con aspetti di crescita per lo più solida o poco coesa con necrosi evidente, spesso confluyente, atipia citologica marcata e costantemente elevato indice mitotico/proliferativo. Questo gruppo comprende le lesioni che nella precedente classificazione WHO del 2000 erano chiamati carcinomi endocrini scarsamente differenziati, e sono distinte la forma a piccole e quella a grandi cellule. Se nel distretto ileale sono estremamente rari, il loro riscontro è relativamente più frequente nel distretto colico, soprattutto a livello del colon destro.

Come passo diagnostico patologico successivo, sulla base di linee guida recentemente proposte dalla European Neuroendocrine Tumor Society, per tutte le lesioni neuroendocrine del colon deve essere applicato un **grading istopatologico** basato sulla conta mitotica e sull’indice proliferativo (G1, G2 e G3, con valori di cut-off di 2 e 20 in 2 mm² per le mitosi, e 3 e 20% per il Ki-67).

Risulta evidente come i “carcinomi neuroendocrini” siano G3 quasi per definizione, mentre i “tumori neuroendocrini” possano essere G1 o G2 sebbene raramente possano rientrare anche nel gruppo G3. Inoltre, per le neoplasie neuroendocrine del colon, similmente agli altri del distretto gastro-entero-pancreatico è previsto uno stadio TNM secondo il più recente sistema dell’AJCC pubblicato alla fine del 2009.

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. Tumors of the Digestive System. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. IARC Press, Lyon, 2010.

I “carcinoidi” del colon (<1% di tutti i tumori del colon) presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli appendicolari, con una sopravvivenza globale a 5 anni in circa il 60% dei casi. Le localizzazioni più aggressive sono a carico del colon destro (carcinomi neuroendocrini), con un rischio significativo di lesioni multifocali nella sede primitiva del tumore. Le forme invece ben differenziate (tumori neuroendocrini) sono prevalentemente distali con un comportamento biologico di solito indolente. È stata osservata l’associazione nel 10% dei casi con l’adenocarcinoma (1).

Per esperienza personale, la chirurgia radicale e curativa per il carcinoma neuroendocrino del colon destro è possibile solo in casi sporadici, perché questi tumori, al momento della diagnosi, giungono al chirurgo già in forma localmente avanzata, cosa che impedisce un trattamento chirurgico oncologicamente completo. La diagnosi è dunque tardiva poiché l’ampio lume del colon destro consente la crescita indisturbata del tumore con il manifestarsi di fenomeni occlusivi solo in fase avanzata preceduti da coliche addominali e talvolta calo ponderale che portano al ritardo diagnostico, ponendo la diagnosi differenziale fra l’adenocarcinoma del grosso intestino, il morbo di Crohn, la malattia da colon irritabile ed anche la cronicizzazione di un processo flogistico appendicolare.

Frequenti sono le metastasi linfonodali e l’infiltrazione perineurale e perivascolare della radice del mesentere in grado di determinare fenomeni di tipo infartuale per lesioni >2 cm. La presenza di metastasi epatiche è la condizione indispensabile per il manifestarsi della sindrome da carcinoide nella malattia funzionante. Nei casi invece di tumore neuroendocrino ben differenziato, a localizzazione distale, a struttura pedunculata e con diametro <2 cm, è possibile l’asportazione in sicurezza con metodica endoscopica seguita da uno stretto follow-up (2).

1. Sutton R, Doran HE, Williams EM, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10 (4): 469-81.
2. Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i Tumori Neuroendocrini del tratto Gastro-Entero-Pancreatico (GEP). Chirurgia del tumore primitivo. *Alleanza Contro il Cancro* 2009; 124-34.

Fernando Cirillo

Esistono i tumori neuroendocrini “primitivi” del fegato?

Marco Volante

L’esistenza dei tumori neuroendocrini primitivi del fegato è sempre stata un argomento a lungo dibattuto. La presenza di neoplasie neuroendocrine in sede epatica, soprattutto ben differenziate, in assenza di altra lesione clinicamente o radiologicamente apparente, è un riscontro relativamente frequente se si considera che sulla base di database americani fino al 10% delle neoplasie neuroendocrine è a primitività sconosciuta e che il fegato è la sede più frequente di metastasi da parte di neoplasie neuroendocrine gastro-entero-pancreatiche, dopo quella linfonodale. L’esistenza di una forma o di uno spettro di tumori neuroendocrini primitivi del fegato è contrastata da alcuni Autori sulla base sostanzialmente di due fattori: il primo è che, a differenza delle vie biliari extraepatiche, è molto controversa la reale presenza di cellule neuroendocrine a livello delle vie biliari intra-epatiche, e quindi non sarebbe presente il potenziale precursore per tali neoplasie; il secondo fattore è che molti dei casi riportati in letteratura presentano follow-up relativamente corti, motivo per cui non appare spesso convincente l’esclusione di sedi primitive alternative. Tuttavia, una revisione della letteratura comprende circa un centinaio di tumori neuroendocrini primitivi epatici fino ad ora presentati (la prima descrizione datata nel 1958 ad opera di Edmondson) (1), per un’incidenza stimata attorno allo 0,3% nel totale delle neoplasie neuroendocrine. Le caratteristiche cliniche dei tumori neuroendocrini considerati primitivi epatici non presenta peculiarità significativamente diverse rispetto ai tumori neuroendocrini gastrointestinali (2). Non si osserva una differenza in termini di sesso, mentre l’età media di insorgenza è relativamente precoce, attorno ai 45 anni, con un range molto ampio (8-83 anni). I sintomi di esordio sono per lo più aspecifici, quali dolore addominale e perdita di peso. Inaspettatamente, solo nel 5% dei casi sono presenti sintomi riconducibili alla sindrome da carcinoide. Sebbene non esista una specifica classificazione per i tumori neuroendocrini primitivi del fegato, tutti i casi riportati fino ad ora in letteratura sono riconducibili a forme ben differenziate, seppur spesso la descrizione patologica della lesione riportata sia carente. Le procedure diagnostiche non differiscono da quanto generalmente messo in atto nel sospetto di un tumore neuroendocrino, e la biopsia epatica resta la procedura diagnostica essenziale per una diagnosi differenziale soprattutto con l’epato-

carcinoma o con lesioni metastatiche al fegato di natura non neuroendocrina. In tal senso, un corretto approccio all'utilizzo di marcatori immunohistochimici di fenotipo neuroendocrino risulta fondamentale.

La differenziazione dei tumori neuroendocrini primitivi epatici o metastatici al fegato è invece morfologicamente e immunofenotipicamente difficile, se non impossibile, e la classificazione delle forme primitive epatiche è fondata essenzialmente su criteri clinici, ovvero sull'esclusione di altre primitività su base clinico-radiologica e sulla base di un attento ed adeguato follow-up, in considerazione delle caratteristiche di lenta crescita della maggior parte dei tumori neuroendocrini gastrointestinali che spesso rende evidente la presenza di una lesione primitiva intestinale occulta anche dopo molti mesi dal riconoscimento della lesione epatica. Da un punto di vista terapeutico, la chirurgia se possibile è il trattamento di prima scelta, mentre le terapie sistemiche sono per lo più sovrapponibili a quanto a disposizione per le neoplasie neuroendocrine gastrointestinali, e comprendono l'impiego di analoghi della somatostatina, alpha-interferon o agenti chemioterapici quali 5-fluorouracile e streptozotocina. La scarsa numerosità di casi riportati in letteratura e l'assenza di studi specifici di confronto con altri tumori neuroendocrini rende difficile avere informazioni sulla prognosi dei tumori neuroendocrini primitivi del fegato; le sopravvivenze a 5 anni riportate sono attorno al 20% (3), sebbene vi siano casi descritti con sopravvivenze libere da malattia fino a 18 anni (4).

1. Edmondson HA. Tumor of the liver and intra-hepatic bile duct. In: AFIP Atlas of Tumor Pathology, section 7, fascicle 25, Washington 1958; 105-9.
2. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. *World J Surg* 2005; 29: 92-101.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
4. Metha DC, Warner RR, Parnes I, et al. An 18-year follow-up of primary hepatic carcinoid with carcinoid syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 60-2.

Quanto l'anatomopatologo è preciso e analitico nella valutazione della componente neuroendocrina nelle neoplasie ad istologia mista?

Marco Volante

Innanzitutto è importante definire cosa si intende per neoplasia ad istologia mista. Vi sono due situazioni principali, qui di seguito discusse.

La prima corrisponde ai cosiddetti carcinomi misti esocrini ed endocrini, definiti nella recente classificazione WHO dei tumori gastrointestinali come carcinomi misti adeno-neuroendocrini (1), che possono in realtà originare in numerosi altri organi e tessuti compresi la tiroide (carcinomi misti midollari/follicolari), il polmone (ove vengono chiamati carcinomi combinati e considerati variante del carcinoma di piccole cellule o neuroendocrino di grandi cellule) e l'apparato genitourinario. Il riconoscimento di queste forme è su base morfologica, con l'identificazione su colorazione convenzionale in ematossilina ed eosina delle due componenti tumorali, una neuroendocrina ed una esocrina, più comunemente di tipo adenocarcinoma, evidenza che deve poi essere corredata dell'appropriato profilo fenotipico mediante l'utilizzo di marcatori immunohistochimici che sottolineino le due componenti tumorali (2). La percentuale minima di ciascuna delle due componenti requisito per la definizione di tali forme non è ben codificata, sebbene nel tratto gastroenterico sia stata stabilita arbitrariamente una soglia pari al 30% (1). La precisione del patologo risulta pertanto in tali forme dall'accurata valutazione morfologica del tessuto in esame e dal corretto utilizzo dei marcatori immunohistochimici. Tali lesioni sono di raro riscontro, ma sebbene le loro caratteristiche biologiche e cliniche non siano state ad oggi ben codificate, si ritiene rilevante il loro corretto riconoscimento.

La seconda situazione invece corrisponde al fenomeno della cosiddetta differenziazione divergente neuroendocrina in tumori non neuroendocrini. Questo fenomeno, più comune in carcinomi di tipo ghiandolare, è anch'esso molto diffuso in vari organi e tessuti (tratto gastroenterico, polmone, mammella, sistema urogenitale) e rappresenta un fenomeno più frequente di quanto generalmente considerato, risultante ad esempio nel gruppo dei carcinomi polmonari non tipo a piccole cellule pari al 20% circa dei casi. A differenza dei carcinomi misti, la sola valutazione morfologica mediante colorazione convenzionale in ematossilina ed eosina non consente di identificare queste forme, che sono invece definite esclusivamente dall'evidenziazione in cellule tumorali morfologicamente non neuroendocrine di un fenotipo neuroendocrino, principalmente mediante tecniche di immunohistochimica, ma talora di microscopia elettronica o di biologia molecolare (3). La quota di cellule a fenotipo neuroendocrino di solito non supera il 20% della popolazione tumorale com-

plessiva, sebbene questa percentuale, così come la percentuale complessiva di casi che possono presentare questa caratteristica, sia largamente influenzata dalla sensibilità intrinseca della metodica di analisi (ad esempio di biologia molecolare o immunoistochimica). È implicito nella definizione di tali forme che l'aspetto morfologico del tumore di per sé non consente di riconoscere tali forme, che non possono essere identificate se non utilizzando in cieco marcatori immunoistochimici neuroendocrini. Tuttavia, sebbene – come detto – queste forme rappresentino un sottogruppo consistente di carcinomi di varie sedi, il significato biologico e clinico di questo fenomeno è ampiamente dibattuto e controverso e pertanto non è considerato ad oggi rilevante nella pratica diagnostica ricercare in ogni campione di (adeno)carcinoma la presenza della positività immunoistochimica per marcatori neuroendocrini allo scopo di riconoscere tali forme neoplastiche. L'unica eccezione è rappresentata, secondo la nostra personale esperienza, dall'adenocarcinoma prostatico, sulla base di evidenze di letteratura che associano lo sviluppo di un fenotipo neuroendocrino all'insorgenza di androgeno-resistenza (4).

In questo specifico ambito, la ricerca immunoistochimica della presenza di un fenotipo neuroendocrino in adenocarcinomi prostatici in terapia anti-androgenica è talora richiesta dal medico clinico come informazione aggiuntiva.

1. Rindi G, Arnold R, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: World Health Organization Classification Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics. IARC Press, Lyon Edited by Bosman FT, and Co., 2010; 13-14.
2. Volante M, Righi L, Asioli S, et al. Goblet cell carcinoids and other mixed neuroendocrine/nonneuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1: S61-S69.
3. Volante M, Rindi G, Papotti M. The grey zone between pure (neuro)endocrine and non-(neuro)endocrine tumours: a comment on concepts and classification of mixed exocrine-endocrine neoplasms. *Virchows Arch* 2006; 449: 499-506.
4. Berruti A, Bollito E, Cracco CM, et al. The prognostic role of immunohistochemical chromogranin a expression in prostate cancer patients is significantly modified by androgen-deprivation therapy. *Prostate* 2010; 70: 718-26.

PERCORSI DIAGNOSTICI: IMAGING RADIOLOGICO E MEDICO-NUCLEARE

Come posizionare gli esami di imaging nei pazienti con tumori neuroendocrini?

Lisa Bodei, Giovanni Paganelli

I tumori neuroendocrini, in particolare quelli del tratto gastro-entero-pancreatico, sono tumori che mostrano generalmente una crescita lenta, rimangono spesso silenti per molti anni e vengono riconosciuti quando sono oramai metastatici, solitamente al fegato.

La localizzazione del tumore e la determinazione del bilancio di estensione della malattia sono passi essenziali per impostare un corretto iter terapeutico e per il successivo follow-up.

Un'attenzione particolare merita quindi la diagnostica medico-nucleare dal momento che, a partire dalla fine degli anni '80, la disponibilità di analoghi radiomarcanti della somatostatina, ha consentito lo sviluppo di approcci diagnostici innovativi per lo studio dei tumori neuroendocrini. La scintigrafia recettoriale con ¹¹¹In-pentetreotide o OctreoScan® ha dimostrato, infatti, un elevato grado di accuratezza diagnostica ed un significativo impatto sulla gestione dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini (1).

Generalmente, le tecniche radiologiche, come la TC o la RM, sono utili nella localizzazione del tumore primitivo, in particolare se questo non è clinicamente funzionante, mentre l'imaging medico-nucleare è più utile nella valutazione dell'estensione della malattia, nella stadiazione e nella scelta della terapia. Nei tumori funzionanti le tecniche di scintigrafia recettoriale possono consentire la localizzazione del tumore primitivo quando questo è posto in siti inusuali, come ad esempio il miocardio, o in aree difficilmente analizzabili, come la regione mesenterica o i bronchi periferici (2).

La base biomolecolare dell'utilizzo degli analoghi radiomarcanti della somatostatina nella diagnosi dei tumori neuroendocrini sta nella sovra-espressione dei recettori della somatostatina, in particolare il sottotipo 2, sulla membrana delle cellule tumorali.

La scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide, validata per oltre 10 anni in molte migliaia di pazienti, si è dimostrata una tecnica relativamente semplice, non invasiva, senza effetti collaterali per il paziente, con un vantaggioso rapporto costo-efficacia, un'elevata sensibilità nell'evidenziazione dei tumori neuroendocrini che sovra-esprimono i recettori di tipo 2 della somatostatina. Questa

metodica ha dimostrato una sensibilità per la rilevazione dei cosiddetti carcinoidi compresa tra 85 e 95%. La sensibilità di rilevazione dei tumori neuroendocrini che secernono gastrina, VIP, glucagone e di quelli non clinicamente funzionanti varia dal 75 al 100%. Per gli insulinomi è tuttavia inferiore, con una sensibilità del 50-60%, a causa della bassa espressione del recettore 2 della somatostatina, tipico di questi tumori.

Il confronto con altre metodiche di imaging radiologico, quali la TC e l'ecografia è favorevole, almeno negli studi effettuati prima del 2000 e mostra, ad esempio nei carcinoidi, una maggior sensibilità della scintigrafia recettoriale con valori di 79% verso un 43% della TC. La scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide si è dimostrata in grado di modificare la gestione terapeutica dei pazienti in una percentuale variabile, a seconda degli studi, dal 21 al 53% dei pazienti (3-6). A questo proposito, gli studi suggeriscono un ruolo integrato dell'imaging morfologico e di quello funzionale scintigrafico nella gestione ottimale del paziente affetto da tumore neuroendocrino. Dopo il 2000, con l'avvento delle metodiche radiologiche di nuova generazione, la RM con mdc in fase arteriosa seguita dalla TC spirale con mdc trifasica hanno dimostrato sensibilità diagnostiche superiori a quelle di ^{111}In -pentetreotide per la rilevazione delle frequentissime metastasi epatiche da tumore neuroendocrino. Il ruolo di ^{111}In -pentetreotide, dal punto di vista della sensibilità diagnostica, si è quindi ridimensionato a causa della bassa risoluzione spaziale. Tuttavia, bisogna sottolineare come ^{111}In -pentetreotide sia in grado di esplorare il corpo intero e, soprattutto, di dare indicazioni terapeutiche alla terapia con analoghi freddi e radiomarcanti della somatostatina (7, 8).

Ad oggi la risoluzione spaziale rappresenta il maggior fattore limitante nell'uso della scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide nell'approccio diagnostico ai tumori neuroendocrini. In questo panorama la PET recettoriale con ^{68}Ga -DOTA-octreotide sta assumendo un ruolo sempre più importante. Tuttavia, è doveroso ricordare che un esame con ^{111}In -pentetreotide tecnicamente corretto, dal punto di vista dell'acquisizione scintigrafica, fornisce tuttora un'elevata sensibilità diagnostica e informazioni preziose per la successiva impostazione terapeutica.

Attualmente i ^{68}Ga -DOTA-peptidi sono impiegati per la stadiazione, la ri-stadiazione dopo terapia, l'identificazione della sede del primitivo occulto in pazienti con metastasi neuroendocrine accertate e la selezione di pazienti candidati alla terapia con analoghi della somatostatina. Attualmente, i ^{68}Ga -DOTA-peptidi più utilizzati sono il ^{68}Ga -DOTA-TOC, il ^{68}Ga -DOTA-NOC ed il ^{68}Ga -DOTA-TATE (9).

Diversi studi hanno riportato un'elevata accuratezza diagnostica dei ^{68}Ga -DOTA-peptidi per la valutazione di lesioni NET ben differenziate, con valori di sensibilità e specificità superiori all'OctreoScan® e alla TC. Lo studio che ha riguardato 84 pazienti con tumori neuroendocrini ha documentato una sensibilità della PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC superiore (97%) rispetto alla TC (61%) ed all'OctreoScan® (52%) per l'identificazione di lesioni neuroendocrine, soprattutto di quelle piccole a livello linfonodale ed osseo (10). Diversi studi hanno inoltre riportato come i ^{68}Ga -DOTA-peptidi siano particolarmente utili per l'identificazione di lesioni neuroendocrine a livello linfonodale, osseo ed epatico, per l'identificazione del tumore primitivo ignoto in pazienti con metastasi neuroendocrine accertate e in casi di lesioni a localizzazione inusuale. Recentemente è stato dimostrato l'impatto clinico delle informazioni fornite dalla PET con ^{68}Ga -DOTA-NOC in un campione di 90 pazienti affetti da tumori neuroendocrini. In circa la metà di questi le informazioni fornite dalla PET hanno determinato una modificazione della terapia, principalmente, e anche dello stadio della malattia (11).

1. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-Phe1]- and [^{123}I -Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993 Aug; 20 (8): 716-31.
2. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (11 Suppl International): 132-6.
3. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995 Apr; 36 (4): 542-9.
4. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (OctreoScan). *Semin Nucl Med* 1995 Jul; 25 (3): 251-61.
5. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998 Oct; 25 (10): 1396-403.
6. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with ^{111}In -pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 Nov; 59 (5): 565-73.
7. Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, et al. Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* 2003; 68 (2-3): 80-5. Epub 2003 Oct 24.
8. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005 Jan 1; 23 (1): 70-8.

9. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 Oct; 37 (10): 2004-10.
10. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. [68Ga]DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007 Apr; 48 (4): 508-18.
11. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010 May; 51 (5): 669-73.

RUOLO DELLA CROMOGRANINA NELLA DIAGNOSI, STADIAZIONE E FOLLOW-UP DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

In quale situazione, oltre che per i tumori neuroendocrini, si può verificare un aumento plasmatico della cromogranina A? Quanto incide il trattamento con un inibitore di pompa protonica? Esiste un valore cut-off di tale marcatore indicativo di tumore neuroendocrino?

Davide Campana, Monica Cevenini, Elena Guidetti

La cromogranina A (CgA) è una glicoproteina acida di 49 kDa presente in notevole quantità nei granuli secretori delle cellule neuroendocrine. Numerosi studi hanno evidenziato come le concentrazioni sieriche e/o plasmatiche di tale peptide rappresentino un utile marcatore di tumore endocrino con una sensibilità ed una specificità variabile tra il 27 e l'81% (1).

Esistono numerose condizioni patologiche non neoplastiche in cui è possibile osservare un incremento dei livelli circolanti di CgA, tra queste le più importanti sono:

- *Gastrite cronica atrofica (GCA)*
Nei pazienti affetti da GCA osserviamo, a seguito della riduzione delle cellule parietali gastriche, un progressivo incremento del pH gastrico. Tale situazione determina un incremento dei livelli circolanti di gastrina ed una conseguente iperplasia delle cellule ECL del corpo-fondo gastrico. L'aumento della CgA circolante è risultato essere correlato con la presenza ed il tipo (lineare o micronodulare) di iperplasia delle cellule ECL del corpo-fondo gastrico (2).
- *Inibitori di pompa protonica (PPI)*
Il ruolo dei PPI sull'incremento di tale marcatore tumorale è stato valutato da numerosi Autori. In particolare, in uno studio prospettico pubblicato nel 1999, Sanduleanu, et al. hanno evidenziato una correlazione diretta tra durata della terapia con PPI ed i livelli sierici di gastrina e di cromogranina A (3). Gli stessi Autori hanno indagato la correlazione tra la terapia con inibitori di pompa protonica, la presenza di infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), l'iperplasia delle cellule ECL del corpo-fondo gastrico ed i livelli sierici di CgA e gastrina. I risultati di tale studio hanno evidenziato come i livelli circolanti di CgA siano più elevati nei pazienti in terapia con PPI rispetto ai soggetti di controllo ed ai pazienti in terapia con H2-antagonisti. In particolare l'incremento della CgA è risultato essere correlato con la presenza ed il tipo (lineare o micronodulare) di iperplasia delle cellule ECL del corpo-fondo gastrico (indotta dall'ipergastrinemia) e la presenza o meno di infezione da *H. pylori* (4).
- *Insufficienza renale cronica*
La CgA si accumula nel plasma dei pazienti con insufficienza renale poiché tale marcatore viene eliminato a livello renale ed ha un'emivita relativamente lunga. La concentrazione di CgA aumenta con il crescere della creatinina e dipende dall'entità di insufficienza renale potendo raggiungere livelli paragonabili a quelli riscontrabili nelle neoplasie endocrine (5).
- *Patologie cardiovascolari*
Elevati livelli di CgA sono stati riportati in pazienti con ipertensione arteriosa (6), insufficienza cardiaca (7) e nella sindrome coronarica acuta (8).
- *Patologie neoplastiche*
Nell'ambito della patologia neoplastica la CgA si innalza non solamente nei tumori endocrini ma anche in altre neoplasie quali il tumore della prostata (ove sembra rivestire un ruolo prognostico negativo), il microcitoma polmonare, l'epatocarcinoma (83% dei casi) e, più raramente, nell'adenocarcinoma del colon, della mammella e del pancreas (1).

- *Altro*

Elevati livelli di CgA sono stati riscontrati in numerose altre condizioni patologiche tumorali e non, tra le quali è importante ricordare l'epatite cronica (20%), la pancreatite cronica (20%), la cirrosi epatica (50%), le malattie infiammatorie croniche intestinali (50%) e le malattie infiammatorie sistemiche (1).

Per quanto riguarda l'esistenza di un cut-off indicativo di tumore neuroendocrino, in una Nostra esperienza, pubblicata nel 2007 su *Journal of Clinical Oncology*, abbiamo dosato la CgA plasmatica (kit ELISA) in 238 pazienti con tumore endocrino, 42 pazienti con gastrite cronica atrofica e 48 soggetti sani.

Il raffronto, tramite curve ROC, dei differenti gruppi di pazienti ci ha consentito di valutare sia il range di best cut-off con la più alta sensibilità e specificità, sia il range di best cut-off a più alta specificità. In particolare confrontando pazienti con patologia neoplastica e pazienti senza patologia neoplastica abbiamo evidenziato come un cut-off range di 84-87 U/l ha presentato una specificità del 95% nella diagnosi di tumore neuroendocrino (9).

1. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010 Sep; 17 (9): 2427-43.
2. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 443-8.
3. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, et al. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Feb; 13 (2): 145-53.
4. Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001 Sep; 31 (9): 802-11.
5. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990; 37: 955-64.
6. Takiyyuddin MA, Cervenka JH, Sullivan PA, et al. Is physiologic sympathoadrenal catecholamine release exocytotic in humans? *Circulation* 1990; 81: 185-95.
7. Larsen AI, Helle KB, Christensen M, et al. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 127: 117-20.
8. Omland T, Dickstein K, Syversen U. Association between plasma chromogranin A concentration and long-term mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 114: 25-30.
9. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007 May 20; 25 (15): 1967-73.

Alberto Falchetti

La cromogranina A (CgA), polipeptide di 439 aminoacidi con peso molecolare di 49 kDa, è stata identificata nei sistemi endocrino e nervoso. Suoi livelli plasmatici marcatamente elevati sono stati osservati quindi in pazienti con tumori neuroendocrini, come il feocromocitoma e i carcinoidi. L'applicazione clinica delle misurazioni plasmatiche di CgA è stata, pertanto, finora limitata alla diagnosi e il follow-up dei pazienti con tali tumori. Le concentrazioni di CgA possono essere elevate anche in altre condizioni, come le malattie del fegato, malattie infiammatorie intestinali, insufficienza renale, lo stress ed in presenza di trattamento cronico con inibitori di pompa protonica (1). Queste possibili cause di livelli elevati di CgA dovrebbero essere sempre considerate quando si interpretano i risultati dei test. Tuttavia, i livelli circolanti di CgA correlano strettamente anche con un aumento dell'attività simpatica sia della midollare surrenale che delle terminazioni nervose periferiche (2-4), suggerendo che la CgA circolante possa integrare i segnali neuroendocrini da varie fonti e quindi rappresentare un indice di attività neuroendocrina globale. È stata recentemente dimostrata, inoltre, la produzione di CgA da parte del miocardio umano in soggetti con cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica (5) ed il suo incremento è parallelo alla gravità clinica e la prognosi in pazienti sia con insufficienza cardiaca cronica che post-infarto (6, 7).

Tuttavia, l'utilità diagnostica di questo marcatore è ancora fonte di discussione. Uno studio osservazionale multicentrico italiano del 2007 ha valutato i livelli di CgA in pazienti con NET del tratto gastro-entero-pancreatico, sia con metodica IRMA che ELISA con una loro buona correlazione. I valori soglia per la diagnosi e la presenza di metastasi sono stati riconosciuti grazie alla curva ROC. L'analisi ROC ha identificato un cut-off di 53 ng/ml per IRMA e 16 U/l per ELISA come discriminante tra controlli e pazienti con malattia attiva (sensibilità 71,3 e 84%, specificità 71 e 85% rispettivamente). Metastasi erano presenti in quei pazienti, con livelli di CgA significativamente più elevati rispetto ai pazienti senza metastasi. Sempre l'analisi ROC ha identificato un valore soglia di 146 ng/ml per IRMA e 67,3 U/l per ELISA come discriminante tra pazienti con e senza metastasi (sensibilità 57 e 63,3%, specificità 55,6 e 71,4% rispettivamente) (8). È doveroso specificare che, tuttavia, non esiste ancora un consenso generale in merito a ciò.

1. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: Is It a Useful Marker of Neuroendocrine Tumors? *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25 (15): 1967-73.
2. Cryer PE, Wortsman J, Shah SD, et al. Plasma chromogranin A as a marker of sympathochromaffin activity in humans. *Am J Physiol* 1991; 260: E243-E246.
3. Dimsdale JE, O'Connor DT, Ziegler M, et al. Chromogranin A correlates with norepinephrine release rate. *Life Sci* 1992; 51: 519-25.
4. Takiyuddin MA, Cervenkova JH, Sullivan PA, et al. Is physiologic sympathoadrenal catecholamine release exocytotic in humans? *Circulation* 1990; 81: 185-95.
5. Pieroni M, Corti A, Tota B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J* 2007; 28: 1117-27.
6. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, et al. Chromogranin A in heart failure: a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002; 23: 967-74.
7. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152: 927e1-927e6.
8. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14 (2): 473-82.

Le cromogranine appartengono ad una famiglia "allargata" di proteine acide diversamente rappresentate nel nostro organismo. Di queste, per l'impiego nell'ambito dei tumori neuroendocrini, ci interessa solo la cromogranina A. La ricerca plasmatica della cromogranina A è ubiquitariamente considerata specifica e sensibile per la malattia neuroendocrina con percentuali variabili fino allo 80% dei casi (1).

Questo interessante marcatore presenta però una serie di problemi di non poca importanza a cominciare dal costo. Nonostante questo, la cromogranina A suscita la curiosità di medico e paziente come dimostrato dalle numerose richieste di chiarimenti sul ruolo di questo marcatore nella diagnosi dei tumori neuroendocrini che giungono periodicamente sul portale dedicato www.neuroendocrini.it. Una quota superiore al 20% distribuita quasi equamente fra medici e pazienti desidera informazioni più dettagliate su questa proteina, vuole sapere in particolare se e quale rapporto esiste fra diarrea e cromogranina A e fra tumore neuroendocrino e diarrea. La domanda più frequente che si riscontra è: – Ho la diarrea, e il mio medico mi ha fatto fare l'esame per la cromogranina che è risultata elevata: ho un carcinoma? – o ancora – Ho la cromogranina elevata nel sangue, e il mio medico mi ha fatto fare l'OctreoScan® che è risultato positivo: ho un carcinoma? –.

Così, in modo riduttivo rischia di prendere piede la logica di questa diabolica equazione:

DIARREA : CROMOGRANINA A = OCTREOSCAN : TUMORE NEUROENDOCRINO

In questo modo, tutti i pazienti con diarrea (Da quanto tempo? Quante scariche al giorno? Sono state escluse altre patologie diarrogeniche?) saranno destinati ad eseguire un dosaggio della cromogranina A plasmatica (magari come esame di primo livello), e se i valori fossero alterati, OctreoScan® potrebbe diventare obbligatorio.

Ma l'equazione di cui sopra in clinica non è sempre riproducibile, dal momento che il dosaggio plasmatico di cromogranina A, come ben spiegato dagli Esperti più sopra, soffre per una lunga serie di falsi positivi che il clinico deve conoscere.

Completa il quadro il costo elevato delle metodiche di imaging medico-nucleare, ma anche il grado di expertise nella loro gestione a cominciare dalla preparazione del paziente per finire con la lettura delle immagini. Non è dunque così difficile incorrere nel rischio di acquisire immagini artefatte che possano condurre a diagnosi dubbie. E se è vero che OctreoScan® è in grado di modificare l'approccio terapeutico ai tumori neuroendocrini in una percentuale di casi oscillante fra il 21-47% (2-5), è anche vero che il clinico ha bisogno di acquisire informazioni diagnostiche chiare dalle quali poter decidere la migliore strategia terapeutica senza ulteriori ritardi e costi aggiuntivi.

1. Cirillo F, Bottini A, Lima G, et al. Plasma, Serum and Tissue Assay of Chromogranin A in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours. *Bulgarian Society of Endocrinology* 2003; 3 (2): 75-8.
2. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997; 112: 335-47.
3. Cadiot G, Bonnaud G, Lebtahi R, et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1997; 41: 107-14.
4. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Nucl Med* 1997; 38: 853-8.
5. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396-403.

ALGORITMO TERAPEUTICO

Qual è il timing migliore per l'inserimento del trattamento radiometabolico?*Lisa Bodei, Giovanni Paganelli*

La terapia radiorecettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina consiste nella somministrazione sistemica di un analogo della somatostatina, un octreotide modificato e opportunamente radiomarcato. La base biomolecolare di questa terapia consiste nell'irradiazione selettiva delle cellule tumorali, da parte della radioattività trasportata all'interno della cellula tumorale, in seguito all'internalizzazione del complesso formato dal recettore della somatostatina e dal radio-analogo. Il trattamento con questo radiopeptide viene frazionato in cicli successivi fino al raggiungimento della quantità massima somministrabile, in grado di irradiare efficacemente il tumore, ma senza superare la soglia di tolleranza degli organi sani che vengono in contatto con questa sostanza, in particolare i reni. I pazienti candidabili alla terapia radiorecettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina sono quelli che presentano lesioni tumorali, ad esempio di tipo carcinoidale, che sovra-esprimono i recettori della somatostatina. In oltre 15 anni di sperimentazioni, la terapia radiometabolica recettoriale ha dimostrato di possedere efficacia, in termini di riduzione volumetrica tumorale, con risposte obiettive fino al 30% dei pazienti trattati, di miglioramento dei sintomi e della qualità di vita, di riduzione dei biomarcatori e, non ultimo, di impatto sulla sopravvivenza. La terapia radiorecettoriale si è dimostrata in grado di produrre un miglioramento netto della qualità di vita e dei sintomi correlati alla malattia in più del 70% dei pazienti trattati. Diversamente da tutte le altre terapie utilizzate nei tumori neuroendocrini, la terapia radiorecettoriale con ^{90}Y -DOTA-TOC e ^{177}Lu -DOTA-TATE riporta un tempo mediano alla progressione durevole, superiore a 30 mesi (1-3). È stato inoltre dimostrato che i pazienti che effettuano questa terapia e ne ricavano una stabilizzazione o una risposta obiettiva (che rappresentano circa il 75% dei pazienti trattati) acquistano un impatto notevole e significativo sulla sopravvivenza, con un guadagno che è stato stimato come variabile dai 40 ai 72 mesi rispetto a tutte le altre terapie disponibili (4). Per questo la terapia radiorecettoriale viene attualmente considerata dai maggiori esperti mondiali di tumori neuroendocrini (*European NeuroEndocrine Tumour Society* e *North American NeuroEndocrine Tumor Society*) come parte integrante e fondamentale (in quanto non esiste una terapia equivalente dal punto di vista dell'efficacia e della tollerabilità) del trattamento dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini, in particolare del tratto gastro-enteropancreatico, tanto da essere inserita come "standard of care" negli algoritmi terapeutici (5-6). Dopo 15 anni di impiego della terapia radiorecettoriale nei tumori neuroendocrini, si può affermare che, da un punto di vista del profilo di sicurezza, questo trattamento è generalmente ben tollerato e sicuro. Gli effetti collaterali acuti sono di solito lievi: alcuni sono correlati alla co-somministrazione di aminoacidi, quali la nausea o, più raramente, il vomito, facilmente controllabili con la terapia medica, altri sono correlati al radiopeptide, quali l'astenia. Più raramente, in seguito alla somministrazione di ^{177}Lu -DOTA-TATE, può manifestarsi un lieve aumento del ricambio fisiologico del capillizio (mai un'alopecia). Eccezionalmente si può verificare l'esacerbazione di una sindrome clinica nei tumori funzionanti.

Gli effetti cronici e permanenti sugli organi bersaglio, in particolare i reni e il midollo osseo, sono generalmente assenti o di lieve entità, se vengono prese le opportune precauzioni.

I pazienti candidabili alla terapia radiorecettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina, sono quelli che presentano lesioni tumorali che sovra-esprimono i recettori della somatostatina. Tra i criteri di inclusione, la presenza di recettori funzionanti, cioè a dire in grado di internalizzare il complesso recettore-radioligando e trattenere così la radioattività all'interno della cellula, è fondamentale per una terapia efficace. Per accedere alla fase terapeutica, infatti, i pazienti devono essere selezionati in base alle immagini diagnostiche della scintigrafia OctreoScan® (o più recentemente della PET recettoriale con octreotide marcato con Gallio-68) che debbono mostrare un'adeguata captazione (quindi un'adeguata espressione di recettori di tipo 2, 5 e 3) a livello delle sedi tumorali (almeno uguale a quella fisiologica del fegato sano), che lasci prevedere quindi una bassa dose ai tessuti sani e un'elevata dose al tumore. La scintigrafia convenzionale (o la PET recettoriale) è attualmente il metodo più accurato per verificare la presenza di una sovra-espressione di recettori funzionanti. La metodica scintigrafica *in vivo* è, infatti, da preferire a quelle di ricerca immunostochimica dei recettori (che raffigura invece la

situazione al momento del campionamento biotico e in una parte ristretta del tumore), in quanto permette di valutare la densità di recettori al momento attuale e la loro capacità di internalizzazione (1).

La terapia radiorecettoriale viene generalmente somministrata nei tumori neuroendocrini metastatici o non operabili, localmente avanzati, soprattutto quelli del tratto gastro-entero-pancreatico, classificati, secondo la recente classificazione WHO 2010, come G1 o G2 (ben o moderatamente differenziati, a seconda dell'indice di proliferazione, Ki67), sia che siano funzionanti che non funzionanti. Generalmente la terapia viene indicata dopo una progressione "precoce" alla terapia con gli analoghi della somatostatina o nella malattia inoperabile (3). Quando è possibile, è bene far precedere la terapia radiorecettoriale da una citoriduzione, effettuata con mezzi chirurgici o di radiologia interventistica, quali la (chemio)embolizzazione, allo scopo di trattare con la radioterapia recettoriale le lesioni più piccole possibili. In questa situazione la terapia radiorecettoriale ha lo scopo di controllare l'eventuale sindrome endocrina associata, di controllare la crescita tumorale o, addirittura, di portare all'eradicazione del tumore. Solitamente, però, la terapia radiorecettoriale viene somministrata in un contesto clinico nel quale vi è l'impossibilità di effettuare un trattamento chirurgico o di radiologia interventistica loco-regionale. In questo caso la somministrazione della terapia radiorecettoriale ha lo scopo di controllare l'eventuale sindrome endocrina associata, di controllare la crescita tumorale o anche, auspicabilmente, di indurre una citoriduzione tale da portare le lesioni entro i parametri di operabilità o di fattibilità del trattamento loco-regionale. Il ruolo della terapia radiorecettoriale nei tumori neuroendocrini aggressive (scarsamente differenziati e/o con indici di proliferazione elevate) è tuttora da stabilire mediante studi appositamente diretti.

1. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009 Apr; 32 (4): 360-9.
2. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA] 0 -Tyr3-Octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 2004; 7: 1038-46.
3. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17: R53-R73.
4. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu -DOTA 0 ,Tyr3] Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-30.
5. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220-6.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9 (1): 61-72.

Nicola Fazio

Al momento, sebbene sia chiaro che la terapia radiorecettoriale (PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy) con ^{90}Y -DOTA-TOC o con ^{177}Lu -DOTA-TATE abbia un ruolo nel trattamento dei pazienti con tumore neuroendocrino avanzato di basso grado esprimente i recettori della somatostatina alla scintigrafia con octreotide (OctreoScan[®]) o alla PET con Gallio-68, molti punti restano non chiari. Tra questi il "timing", cioè il momento in cui questa terapia va inserita nel contesto della strategia di trattamento globale.

I due gruppi al mondo con la maggiore esperienza in questo campo, quello di Rotterdam (Krenning, et al.) e quello di Milano-IEO (Paganelli, et al.), sulla base della revisione retrospettiva delle loro casistiche (1, 2) hanno concluso che tre elementi andrebbero considerati per stabilire il "timing" della PRRT:

- a) la discussione multidisciplinare del caso;
- b) una precedente riduzione della quantità di malattia (debulking) con chirurgia e/o radiologia interventistica (ad esempio chemio-embolizzazione);
- c) una considerazione della PRRT in un tempo più precoce rispetto a quanto avviene di norma. Infatti, dopo che la malattia è stata ridotta e le lesioni sono diventate più piccole la PRRT ha maggiore probabilità di efficacia, poiché gli isotopi utilizzati hanno una profondità di irradiazione limitata. Inoltre, se la PRRT viene introdotta in terapia più precocemente, la sua tossicità sarà inferiore per il numero limitato di trattamenti ricevuti in precedenza.

1. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 78-88.
2. Bodei L, et al. PRRT in entero-pancreatic NETs: a multidisciplinary approach at the European Institute of Oncology. IEO NET Study Group, ENETS 2008, poster session.

Non si possono che condividere le tesi riportate da Lisa Bodei e Nicola Fazio. La percentuale di risposte obiettive, il miglioramento della qualità di vita dei pazienti e un impatto favorevole sulla sopravvivenza dimostrano che il trattamento radiometabolico nelle neoplasie neuroendocrine avanzate a basso grado di malignità può essere considerato come una sorta di “standard of care”, a maggior ragione se preceduto da metodiche chirurgiche/radiologico-interventistiche di debulking. Vanno però considerati alcuni aspetti di non poco conto che nel nostro Paese possono costituire un problema:

- *tagli alla spesa sanitaria possono configurarsi come un limite all'utilizzo di risorse che in altri Paesi rientrano invece a pieno titolo negli algoritmi terapeutici, specie per le patologie neoplastiche di “nicchia”. L'analisi dei costi e dei relativi benefici nel nostro Paese sta perdendo gradualmente l'aspetto della monetizzazione, lasciando invece spazio al concetto di “opportunità” per l'impiego di risorse in relazione all'offerta;*
- *tutto ciò diventa ancora più vero se consideriamo l'Italia come uno “stivale” lungo e stretto dove le opportunità di diagnosi e di cura differiscono tra nord e sud per ripetibilità, ubiquitarità e logistica. Pochi sono i Centri in grado di garantire una diagnosi e una terapia medico-nucleare “ad alta tecnologia” (si pensi solo all'esiguo numero di riferimenti dove in Italia sia possibile eseguire un esame con ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi) con la conseguenza di flussi migratori di pazienti alla ricerca di certezze;*
- *non di minore importanza l'expertise. La curva di apprendimento in questo particolare settore non è di breve durata, è irta su un versante e ripida dall'altro, ha un costo rilevante. È scontato ricordare che solo in pochi Centri si concentrano tutte quelle condizioni indispensabili per acquisire esperienza.*

La soluzione a questi problemi non è quella di una resa incondizionata alla mancanza di risorse. Dobbiamo difendere l'opinione che fare cultura nelle patologie di “nicchia” sia il momento più importante per fornire quelle informazioni di base sufficienti a indirizzare verso una diagnostica e una strategia terapeutica corrette. Solo in questo modo è possibile un risparmio e l'investimento di nuove risorse per una medicina alla portata di tutti.

Fernando Cirillo

Quale trattamento effettuare dopo terapia con analoghi della somatostatina in caso di progressione di malattia?

Nicola Fazio

Quale terapia effettuare in caso di progressione di malattia durante o dopo l'analogo della somatostatina dipende da una serie di fattori. Vanno considerati: le caratteristiche biologiche del tumore (grado di differenziazione, indice di proliferazione), la sede primitiva del tumore e l'estensione delle metastasi (ad esempio metastasi epatiche grossolane suscettibili di debulking o metastasi ossee piccole e diffuse), la potenziale tossicità delle terapie ipotizzate in relazione alla comorbidità del paziente, l'impatto logistico della nuova cura, la presenza o meno di sperimentazioni cliniche in corso e, non ultimo, l'obiettivo principale della terapia (ad esempio, controllo della sindrome, controllo della crescita tumorale, possibile futura chirurgia).

Considerando che si tratta di tumori esprimenti i recettori della somatostatina, sicuramente la terapia radiorecettoriale va considerata clinicamente nel contesto terapeutico globale e valutata tecnicamente alla luce del grado di captazione di OctreoScan® o della PET con Gallio-68. Se è possibile citoreducere la malattia (eseguire il cosiddetto “debulking”) sarà probabilmente meglio rimandare la terapia radiorecettoriale a dopo la citoreduzione. Se invece si è di fronte ad un tumore che progredisce in maniera evidente, con caratteristiche biologiche intermedie (ad esempio, indice di proliferazione tra 5 e 20%), senza possibilità di debulking e ad origine pancreatico, si possono considerare sunitinib o everolimus, i due farmaci a bersaglio molecolare che hanno mostrato efficacia in recentissimi studi randomizzati di fase III (1, 2). Everolimus può essere considerato anche nei tumori neuroendocrini funzionanti non pancreatici (3).

1. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) May 2010; 28 (15): Suppl 4031.
2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). ESMO 2010; abstracts LBA9.
3. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide lar vs placebo + octreotide lar in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). ESMO 2010; abstracts LBA8.

TERAPIA CON ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA

Esistono evidenze cliniche a favore di un'associazione tra chemioterapici ed analoghi della somatostatina nei carcinomi neuroendocrini in stadio avanzato?

Alberto Falchetti

Per quanto riguarda le forme familiari di carcinomi neuroendocrini quali quelle associate a MEN1, 11 soggetti affetti da tale sindrome, e che presentavano metastasi da gastrinomi duodenali o un loro sviluppo durante il follow-up, sono stati trattati con analoghi della somatostatina (63,6%) e la chemioterapia (27,3%). Tale trattamento non chirurgico sembrava stabilizzare la malattia (1).

In sintesi, quando la chirurgia è controversa o non è possibile, le cure mediche dei tumori endocrini del pancreas nella MEN1, come nella forma non-sindromica degli stessi tumori, possono includere gli analoghi della somatostatina, la chemioterapia, e l'interferone alfa. Gli analoghi della somatostatina possono migliorare i sintomi e fornire un effetto antiproliferativo. La chemioterapia è indicata quando i tumori tendono a crescere. L'interferone alfa produce una risposta sintomatica nel 40-60% dei pazienti, una risposta biochimica nel 30-60%, e riduzione del tumore nel 10-15% (2, 3). Tuttavia, sono necessari ulteriori e più ampi studi.

1. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P, et al. Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1668-76.
2. Libe R, Chanson P. Endocrine tumors of the pancreas (EPTs) in multiple endocrine neoplasia (MEN1): up-date on prognostic factors, diagnostic procedures and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68 Suppl 1: 1-8.
3. Falchetti A, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005 Aug 31 [updated 2010 Mar 2].

Nicola Fazio

Un'evidenza clinica importante è quella pubblicata da Brizzi, et al. (1), del gruppo di Orbassano. Gli Autori hanno trattato 29 pazienti con tumore neuroendocrino avanzato con un'associazione di octreotide LAR 20 mg e fluorouracile in infusione continua 2000 mg/m²/die, ottenendo il 24% di risposte parziali (secondo i criteri RECIST) ed il 70% di stabilità di malattia. Nel 60% dei casi hanno ottenuto un beneficio sui sintomi e nel 48% una riduzione della cromogranina A circolante. Il tempo mediano alla progressione è risultato di 23 mesi. Considerando i risultati ottenuti con i soli analoghi della somatostatina (studio PROMID) i dati evidenziati da Brizzi, et al. devono essere tenuti in considerazione, anche se non è possibile trarre conclusioni assolute, trattandosi di una popolazione di tumori eterogenea in termini di sede primitiva e di pre-trattamento.

1. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. *BMC Cancer* 2009; 3: 388.

Esiste *cross-resistenza* tra octreotide LAR e lanreotide?

Fernando Cirillo

Octreotide e lanreotide sono i due analoghi della somatostatina maggiormente impiegati nel trattamento dei tumori neuroendocrini.

Queste due molecole differiscono fra loro per potenza, selettività e stabilità di legame per i noti 5 sottotipi recettoriali per la somatostatina (SSTR_{1,2,3,4,5}) espressi in modo non uniforme dalla maggior parte delle cellule neuroendocrine, con differenti caratteristiche di clearance e la conseguente necessità di un impiego a dosi differenti o con somministrazioni più ravvicinate (1).

In due lavori diversi, sono riportate esperienze con l'associazione alternata di octreotide e lanreotide per un totale di 13 pazienti affetti da carcinoma neuroendocrino ben differenziato metastatico, a dosi e regimi differenti: 12 di questi trattati con lanreotide Autogel® 120 mg (giorno 1) seguito da octreotide LAR 30 mg (giorno 60) ogni 90 giorni; 1 di questi trattato invece con octreotide LAR 30 mg (giorno 1) seguito da lanreotide PR 60 mg (giorno 14) (2, 3). Nei due lavori descritti non vengono segnalati aspetti clinici compatibili con una resistenza crociata fra le due molecole in studio, al contrario vengono riportate risposte dalle quali si può dedurre un impatto favorevole sul tumore con questo tipo di alternanza terapeutica.

Allo stato attuale delle conoscenze di biologia molecolare recettoriale non credo sia possibile assolutizzare delle conclusioni. Certamente l'esperienza con i farmaci cosiddetti chimerici potrà aggiungere qualche nuova informazione sulla competitività di queste ed altre molecole in ambito recettoriale per la terapia dei tumori neuroendocrini.

1. Kutz K, Nuesch E, Rosenthaler J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986; 119: 65-72.
2. Cirillo F. Treatment of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours with somatostatin analogues: a personal case series and review of the literature. *Eur J Oncol* 2006; 11 (1): 57-64.
3. Scola A, Koussis H, Cirillo F, et al. Alternating lanreotide and octreotide in the treatment of metastatic Neuroendocrine tumors (NETs). *Ann Oncology* 2008; 19 (9): G 41.

LA CHEMIOTERAPIA E LA TERAPIA RADIOMETABOLICA

Quale chemioterapia nei “carcinoidi”?

Alberto Falchetti

Nei pochi studi esistenti, riguardanti le forme familiari di carcinoidi associati alla sindrome MEN1, la chemioterapia, generalmente proposta, è una combinazione di streptozotocina (STZ) e 5-fluorouracile (5-FU) o doxorubicina, ed è indicata quando i tumori tendono a crescere. Altro approccio è rappresentato dall'impiego d'interferone alfa (IFN- α) che stimola il sistema immunitario, blocca le cellule tumorali nella fase G1/S del ciclo cellulare, inibisce la sintesi delle proteine e degli ormoni ed inibisce l'angiogenesi (1, 2).

1. Libe R, Chanson P. Endocrine tumors of the pancreas (EPTs) in multiple endocrine neoplasia (MEN1): up-date on prognostic factors, diagnostic procedures and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68 Suppl 1: 1-8.
2. Falchetti A, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005 Aug 31 [updated 2010 Mar 2].

Nicola Fazio

La chemioterapia convenzionale (cioè la somministrazione ciclica della massima dose tollerata) è stata usata da sempre nei tumori neuroendocrini. Tuttavia, mentre il suo ruolo è abbastanza consolidato nei tumori neuroendocrini di alto grado, lo è molto meno in quelli di basso/intermedio grado.

I NET di alto grado vengono assimilati per comportamento clinico al microcitoma polmonare e, pertanto, trattati con una combinazione di cisplatino ed etoposide.

Gli studi a sostegno di tale combinazione sono pochi e relativamente datati (1-3), ma ritenuti dai più sufficienti a giustificare l'uso di tale terapia in ogni tipo di tumore neuroendocrino di alto grado (ad esempio scarsamente differenziato, indifferenziato, a piccole cellule, a grandi cellule, con Ki67 maggiore del 20%). L'uso del carboplatino al posto del cisplatino potrebbe essere considerato (4).

Anche alcuni tumori neuroendocrini di basso grado (soprattutto quelli moderatamente differenziati ed a primitività pancreatica) potrebbero beneficiare della chemioterapia convenzionale. Tra i vari regimi di combinazione usati risultano interessanti quelli contenenti temozolomide (5) e quelli contenenti oxaliplatino (6). Va ricordato che in Italia né temozolomide né oxaliplatino sono registrati per i tumori neuroendocrini.

Il fluorouracile in infusione continua protratta potrebbe essere valutato in associazione all'analogo della somatostatina (7) nei tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico di basso grado. L'infusione continua protratta di fluorouracile rappresenta, tuttavia, una maniera diversa di somministrare la chemioterapia, che può essere definita “metronomica”.

La chemioterapia metronomica si differenzia dalla chemioterapia convenzionale per il fatto che, piuttosto che alla “massima dose tollerata”, punta alla “regolarità della somministrazione dei farmaci” e ciò in genere viene ottenuto usando dosi di farmaco molto basse (8).

1. Mityr E, Baudin E, Ducreaux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-5.
2. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-32.
3. Fjallskog MLH, Granberg DPH, Welin SLW, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001; 92 (5): 1101-07.
4. Di Meglio G, Massacesi C, Radice D, et al. Carboplatin with etoposide in patients with extrapulmonary “aggressive” neuroendocrine carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15 (suppl e13072).
5. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-Line Chemotherapy With Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas. *Cancer* 2011; 15: 268-75.
6. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 637-42.
7. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. *BMC Cancer* 2009; 3: 388.
8. Squadroni M, Di Meglio G, Spada F, et al. Metronomic capecitabine in advanced well or moderately differentiated neuroendocrine carcinomas. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* May 2010; 28 (15): suppl e13130.

In un testo ormai datato di oncologia pratica, al capitolo dedicato al trattamento del “carcinoide maligno” e del “carcinoma delle isole pancreatiche”, in una nota iniziale si legge: considerare l’uso dell’analogo della somatostatina (...) prima di cominciare la chemioterapia nel carcinoide (1). Era il 1993, e forse nessuno si sarebbe aspettato che sedici anni dopo, con la pubblicazione dello studio PROMID il trattamento con analoghi della somatostatina sarebbe diventato lo standard nella terapia dei tumori neuroendocrini digestivi a basso grado di malignità, localmente avanzati o metastatici e non suscettibili di trattamento chirurgico (2). Solo in caso di progressione della malattia, dopo trattamento con analogo della somatostatina, è giustificato passare alle associazioni chemioterapiche (streptozotocina associata di volta in volta a 5-fluorouracile, ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino, dacarbazina, epirubicina, metotrexato) con risposte riportate sempre molto modeste (una media approssimativa inferiore al 20% sia per i carcinoide intestinali che per i tumori endocrini del pancreas) (3). Di sicuro, il trattamento chemioterapico offre vantaggi nel tumore metastatico di alto grado come più sopra riportato, con risposte consistenti anche se non durature.

1. Fischer DS, Tish Knobf M, Durivage HJ. Carcinoide maligno e carcinoma delle isole pancreatiche. In: Chemioterapia antitumorale – Manuale pratico (Fischer DS et al, eds). Traduzione italiana a cura della Masson editrice, Milano 1993: 429-30.
2. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (28): 4656-63.
3. Cirillo F. Trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In: I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici – Manuale di diagnosi e trattamento. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 3ª edizione 2001: 308-9.

Fernando Cirillo

Quale può essere l’utilizzo della radioterapia nei tumori neuroendocrini?

Nicola Fazio

La radioterapia a fasci esterni non è così diffusa nei tumori neuroendocrini. Per lo più viene indicata a scopo curativo nei carcinomi a cellule di Merkel in fase adjuvante negli stadi localmente avanzati (1) e nei carcinomi neuroendocrini di alto grado, soprattutto polmonari, localmente avanzati in combinazione con la chemioterapia (2). Talora si ricorre, come in altri tipi di neoplasie, ad indicazioni palliative, su sedi specifiche, soprattutto ossee ed encefaliche. La radioterapia recettoriale con radioisotopi, invece, trova larga applicazione nei tumori neuroendocrini, per il controllo dei sintomi e della crescita neoplastica.

1. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al. A Comprehensive Review of the Treatment of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 624-36.
2. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 1: 5-21.

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 *

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.
Formulazione semi solida di colore bianco-giallo pallido.

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 in siringa pre-riempita 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 e 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 a rilascio prolungato ogni 14 giorni a IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato ogni 10 giorni a IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita 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 ogni 14 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 56 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 10 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 42 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 28 giorni.

Tumori neuroendocrini

Il trattamento può essere iniziato con IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita 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 a rilascio prolungato è possibile proseguire il trattamento con IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita secondo il seguente schema:

- da IPSTYL 30 mg ogni 14 giorni a IPSTYL 60 mg ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 10 giorni a IPSTYL 90 mg ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 28 giorni.

Alterata funzionalità renale e/o epatica

I pazienti con alterata funzionalità renale o epatica non necessitano adeguamento di dosaggio grazie all'ampia finestra terapeutica del lanreotide (vedi sezione 5.2).

Pazienti anziani

I pazienti anziani non necessitano adeguamento di dosaggio grazie all'ampia finestra terapeutica di lanreotide (vedi sezione 5.2).

* Ogni siringa pre-riempita contiene una soluzione sovrasatura di lanreotide acetato corrispondente a 0,246 mg di lanreotide base per mg di soluzione, che assicura la somministrazione rispettivamente di 60 mg, 90 mg e 120 mg di lanreotide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Popolazione pediatrica

L'uso di IPSTYL non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea profonda nel quadrante superiore esterno della natica. In caso di autosomministrazione, l'iniezione deve essere eseguita nella parte superiore esterna della coscia. Quale che sia la sede, la pelle non deve essere sollevata e l'ago deve essere introdotto rapidamente per l'intera lunghezza, perpendicolarmente alla superficie cutanea.

La sede di iniezione deve essere alternata tra il lato destro e sinistro. Dopo l'iniezione non frizionare o massaggiare l'area sede di iniezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai peptidi correlati alla somatostatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lanreotide può ridurre la motilità della colecisti e portare alla formazione di calcoli biliari; è necessario quindi monitorare periodicamente i pazienti.

Studi farmacologici sugli animali e sull'uomo hanno mostrato che lanreotide, come la somatostatina ed altri analoghi della somatostatina, inibisce la secrezione dell'insulina e del glucagone.

Nei pazienti trattati con lanreotide si può verificare quindi ipoglicemia o iperglicemia. I livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati quando si inizia il trattamento con lanreotide o quando la dose viene modificata e, se necessario, qualsiasi trattamento anti-diabetico deve essere adattato. Sono state osservate lievi diminuzioni della funzionalità tiroidea durante il trattamento con lanreotide nei pazienti acromegalici, sebbene l'ipotiroidismo clinico sia raro. Test sulla funzionalità tiroidea sono raccomandati quando clinicamente indicati. Nei pazienti senza preesistenti problemi cardiaci, lanreotide può portare ad una diminuzione della frequenza cardiaca, senza necessariamente raggiungere la soglia della bradicardia.

Nei pazienti affetti da patologie cardiache prima del trattamento con lanreotide, si può verificare bradicardia sinusale. È necessario prestare attenzione quando si inizia il trattamento con lanreotide nei pazienti con bradicardia (vedere sezione 4.5).

Nei pazienti con tumori carcinoidi, non bisogna prescrivere lanreotide prima di avere escluso la presenza di tumore intestinale ostruttivo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli effetti farmacologici a livello gastrointestinale di lanreotide, possono portare ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di farmaci co-somministrati, inclusa la ciclosporina. La somministrazione concomitante di ciclosporina con lanreotide può diminuire la biodisponibilità relativa alla ciclosporina e quindi potrebbe essere necessario un aggiustamento nella dose di quest'ultima per mantenerne i livelli terapeutici. Interazioni con farmaci fortemente legati alle proteine plasmatiche sono improbabili in considerazione del moderato legame del lanreotide alle proteine.

Dati limitati provenienti da pubblicazioni indicano che la somministrazione concomitante degli analoghi della somatostatina e bromocriptina, potrebbe aumentare la disponibilità di quest'ultima.

La somministrazione concomitante con farmaci che inducono bradicardia (ad esempio beta bloccanti) può avere un effetto aggiuntivo alla debole riduzione della frequenza cardiaca associata a lanreotide. Potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di tali farmaci.

I limitati dati disponibili provenienti da pubblicazioni, indicano che gli analoghi della somatostatina possono ridurre la clearance metabolica dei composti noti per essere metabolizzati dagli enzimi del citocromo P 450, probabilmente a causa della soppressione dell'ormone della crescita. Dal momento che non si può escludere che lanreotide abbia questi effetti, devono essere utilizzati con cautela anche altri farmaci, metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e che hanno un indice terapeutico basso (es. quinidina, terfenadina).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati non clinici

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni associati al lanreotide durante l'organogenesi. Nel ratto femmina è stata osservata una ridotta fertilità a causa dell'inibizione della secrezione del GH con dosi più elevate rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo.

Dati clinici

I dati su un numero limitato di donne in stato di gravidanza esposte al farmaco, indicano che non si sono verificati effetti indesiderati dovuti al lanreotide sulla gravidanza o sulla salute del feto/del neonato. Ad oggi, non sono disponibili ulteriori dati epidemiologici. Poiché gli studi sugli animali non sempre sono predittivi della risposta nell'uomo, lanreotide deve essere somministrato alle donne in gravidanza solo se strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano, è necessario prestare attenzione quando viene somministrato lanreotide in donne che stanno allattando al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nonostante non siano stati stabiliti gli effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari, con l'uso di Ipstyl soluzione iniettabile sono stati riportati casi di vertigini. Se un paziente ne soffre, non deve guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati da pazienti affetti da acromegalia e trattati, in studi clinici, con lanreotide, sono elencati nella tabella sotto riportata, nella corrispondente classificazione sistemica organica ed in accordo alla seguente classificazione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$; $< 1/100$). In seguito al trattamento con lanreotide, le più comuni reazioni avverse attese correlate al farmaco, sono: disturbi gastrointestinali (quelli più comunemente riportati sono diarrea e dolore addominale, di solito di grado lieve o moderato e transitorio), colelitiasi (spesso asintomatica) e reazioni al sito di iniezione (dolore, noduli ed indurimento).

Il profilo degli effetti indesiderati per le altre indicazioni è simile.

Classificazione sistemica organica	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dei valori di ALAT, valori anomali di ASAT e ALAT, aumento della bilirubina e del glucosio plasmatici, aumento dell'emoglobina glicosilata, perdita di peso	Aumento dei valori di ASAT, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, valori anomali di bilirubina, diminuzione del sodio plasmatico
<i>Patologie cardiache</i>		Bradycardia sinusale	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Vertigini, mal di testa	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, perdita di feci, dolore addominale	Nausea, vomito, costipazione, flatulenza, distensione addominale, disturbi addominali, dispepsia	Feci chiare
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Alopecia, ipotricosi	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Ipoglicemia	Diabete mellito, iperglicemia
<i>Patologie vascolari</i>			Vampate di calore
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Fatica, reazioni al sito di iniezione (dolore, massa, indurimento, nodulo, prurito)	Astenia
<i>Patologie epatobiliari</i>	Colelitiasi	Dilatazione biliare	
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Insomnia

Esperienza sulla sicurezza post-marketing

L'esperienza sulla sicurezza dopo la commercializzazione non ha identificato altre informazioni rilevanti, se non occasionali segnalazioni di pancreatiti.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, è indicato il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria 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 un'elevata affinità di legame per i recettori umani della somatostatina (SSTR) 2 e 5 ed una ridotta affinità di legame per i recettori umani SSTR1, 3 e 4. L'attività a livello dei recettori umani SSTR2 e 5 è il meccanismo principale ritenuto responsabile dell'inibizione del GH. Lanreotide, come la somatostatina, possiede una generale azione anti-secreatoria 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. 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. Il lanreotide è nettamente più attivo della somatostatina naturale e presenta una durata d'azione notevolmente più protratta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli intrinseci parametri farmacocinetici di lanreotide dopo la somministrazione intravenosa in volontari sani indicano una distribuzione extravascolare limitata con un volume di distribuzione allo steady-state di 16,1 L. La clearance totale era di 23,7 l/h, l'emivita della fase terminale in 1,14 ore ed il tempo medio di residenza di 0,68 ore. Negli studi sulla valutazione dell'escrezione, meno del 5% del lanreotide risultava escreto nell'urina e meno dello 0,5% rimaneva invariato nelle feci, indicando quindi una certa escrezione biliare. Dopo la somministrazione sottocutanea profonda di Ipstyl 60 mg, 90 mg, 120 mg soluzione iniettabile in volontari sani, la concentrazione di lanreotide aumenta in modo da raggiungere la concentrazione media massima nel siero di 4,25 - 8,39 e 6,79 ng/ml. Questi valori di C_{max} sono raggiunti durante il primo giorno dopo la somministrazione a 8, 12 e 7 ore (valori mediani). Dal picco dei livelli sierici di lanreotide, le concentrazioni diminuiscono lentamente seguendo una cinetica di primo ordine con un'emivita di eliminazione finale di 23,3 - 27,4 e 30,1 giorni rispettivamente e 4 settimane dopo la somministrazione i livelli medi sierici di lanreotide erano 0,9 - 1,11 e 1,69 ng/ml rispettivamente. La biodisponibilità assoluta era di 73,4 - 69,0 e 78,4%.

Dopo la somministrazione sottocutanea profonda di Ipstyl 60 mg, 90 mg e 120 mg in pazienti acromegalici, la concentrazione di lanreotide aumenta fino a raggiungere in media un massimo livello di concentrazione di 1,6 - 3,5 e 3,1 ng/ml. Questi valori di C_{max} sono raggiunti durante il primo giorno dopo la somministrazione a 6,6 e 24 ore. Dal picco dei livelli sierici di lanreotide le concentrazioni si riducono lentamente seguendo una cinetica di primo ordine e 4 settimane dopo la somministrazione i livelli medi sierici di lanreotide sono di 0,7 - 1,0 e 1,4 ng/ml, rispettivamente. I livelli di lanreotide sierici allo steady-state sono raggiunti, in media dopo 4 iniezioni ogni 4 settimane. Dopo la somministrazione ripetuta ogni 4 settimane i valori medi di C_{max} allo steady-state erano di 3,8 - 5,7 e 7,7 ng/ml per 60 mg, 90 mg, 120 mg rispettivamente; la media dei valori di C_{min} ottenuti sono di 1,8 - 2,5 e 3,8 ng/ml. L'indice di fluttuazione per le concentrazioni picco-valle è risultato moderato e compreso tra 81% e 108%. Profili farmacocinetici di rilascio lineare sono stati osservati dopo la somministrazione sottocutanea profonda di Ipstyl 60 mg, 90 mg, 120 mg in pazienti acromegalici.

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.

Alterata funzionalità renale/epatica

I soggetti con grave alterazione della funzionalità renale presentano una diminuzione di circa 2 volte della clearance sierica totale di lanreotide con un conseguente aumento dell'emivita e della AUC.

Nei soggetti con alterazione da moderata a grave della funzionalità epatica, è stata osservata una riduzione della clearance (30%). Il volume di distribuzione ed il tempo medio di residenza risultano aumentati nei soggetti con insufficienza epatica, a qualsiasi livello di gravità. Non è necessario tuttavia modificare la dose di inizio terapia nei pazienti con alterata funzionalità renale o epatica poichè ci si aspetta che le concentrazioni sieriche di lanreotide in queste popolazioni siano ampiamente nel range di concentrazioni sieriche tollerate con sicurezza nei soggetti sani.

Pazienti anziani

I soggetti anziani presentano un aumento dell'emivita e del tempo medio di residenza rispetto a quanto osservato nei giovani soggetti sani.

Non è necessario tuttavia modificare la dose di inizio terapia nei pazienti anziani poichè ci si aspetta che le concentrazioni sieriche di lanreotide in questa popolazione siano ampiamente nel range di concentrazioni sieriche tollerate con sicurezza nei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di dosaggio biologico per carcinogenesi eseguiti nei ratti e nei topi, non sono state osservate modificazioni neoplastiche con dosi più elevate rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo. Un aumento dell'incidenza di tumori sottocutanei è stato osservato ai siti di iniezione e probabilmente è dovuto alla maggiore frequenza di somministrazione della dose negli animali (giornaliera) rispetto al dosaggio mensile negli uomini, quindi potrebbe non essere clinicamente rilevante. Nei test in vitro ed in vivo, in batterie standard, lanreotide non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua p.p.i., Acido acetico glaciale (per regolare il PH).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni. Dopo l'apertura della busta laminata di protezione, il prodotto deve essere somministrato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C e 8 °C) nella confezione originale. 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 trasparente dotata di un sistema automatico di sicurezza, di un ago (acciaio inossidabile), di una guaina di plastica per l'ago (LDPE) e di un tappo di gomma dello stantuffo (gomma di bromobutile). Ogni siringa pre-riempita è contenuta in una busta laminata in polietilene teraftalato/alluminio/ polietilene laminato ed in una scatola di cartone. Confezione da una dose singola di 60 mg contenuta in una siringa da 0,5 ml dotata di un sistema automatico di sicurezza e di ago (1,2 mm x 20 mm). Confezione da una dose singola di 90 mg contenuta in una siringa da 0,5 ml dotata di un sistema automatico di sicurezza e 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 un sistema automatico di sicurezza e di ago (1,2 mm x 20 mm).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile nella siringa pre-riempita è pronta per l'uso.

Per singola somministrazione da effettuare immediatamente dopo l'apertura. È importante che la somministrazione del prodotto venga effettuata esattamente seguendo le istruzioni riportate nel foglio illustrativo.

Non utilizzare se la busta laminata è danneggiata o aperta.

Eventuale prodotto fuoriuscito o inutilizzato deve essere smaltito in accordo con la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IPSEN S.p.A. - Via A. Figino 16 - 20156 Milano - Italia

Tel. 02 392241

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

Data di prima autorizzazione: 3/12/2004 (90 e 120 mg) - 18/01/2005 (60 mg).

Data ultimo rinnovo: 31/01/2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione ALFA del 24/01/2011.

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

