

# Terapia protratta con octreotide LAR nel carcinoma neuroendocrino a larghe cellule del polmone

Caso clinico

Alfredo Butera<sup>1</sup>

## Abstract

*In this article we report a case of a patient with large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the lung. Patients with LCNEC usually have poor prognosis and the benefit of adjuvant chemotherapy for these patients has not been fully established. This case suggests that octreotide LAR, a somatostatin analogue (SSA), can be useful in the treatment of neuroendocrine carcinoma also as maintenance therapy in association with chemotherapy. Further studies, regarding individual tumour biological behaviour and SSAs optimal dosage, could be useful to optimise treatment and to add new insights into the mechanisms of action and the role of SSAs in the therapy of NETs.*

**Keywords:** octreotide LAR, large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the lung  
*Long lasting octreotide LAR therapy in large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the lung*  
*CMI 2010; 4(Suppl. 1): 15-18*

<sup>1</sup> U.O.C di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Giovanni di Dio, Agrigento

## CASO CLINICO

Il paziente che si presenta alla nostra osservazione è un uomo di 63 anni, con diploma di scuola media superiore, pensionato della pubblica amministrazione, fumatore di circa 20 sigarette al dì e padre di tre figli. Ha normali abitudini alimentari e non presenta disturbi alle normali funzioni fisiologiche.

All'anamnesi patologica remota emergono i seguenti dati:

- da 10 anni è portatore di un aneurisma dell'aorta addominale sottorenale e dell'arteria iliaca comune destra;
- soffre di diabete mellito da cinque anni; è in trattamento con ipoglicemizzanti orali.

Nel dicembre 2003, per il persistere di algie alla base dell'emitorace di destra, il paziente esegue una Rx del torace che evidenzia una neoformazione, di sospetta natura neoplastica, alla base del polmone di destra.

Una TC del 22 dicembre 2003 riporta il seguente referto: «Nel lobo polmonare infe-

riore di destra formazione espansiva solida, disomogenea, a margini policiclici, con diametri di circa 6,5 x 7 cm che si addossa alla pleura margino costale posteriore senza versamento pleurico [...]. Alcuni linfonodi di circa 1 cm sono presenti in sede ilare destra e sottocarenale [...]. Presenza di millimetrico nodulo periferico, subpleurico in corrispondenza del segmento laterale del lobo medio.

### Perché descriviamo questo caso?

*Il carcinoma neuroendocrino a larghe cellule del polmone è una patologia rara per la cui gestione esistono scarse indicazioni dalla letteratura. Il caso desidera quindi fornire un esempio di gestione di tale patologia in cui l'impiego di octreotide LAR in associazione con la chemioterapia ha consentito un buon controllo dei sintomi*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott. Alfredo Butera  
e-mail: butera.alfredo@tiscali.it

Aumento volumetrico del surrene di sinistra di non sicura origine metastatica. Nulla da segnalare in sede polmonare sinistra, negli organi viscerali addominali e nell'encefalo».

In data 13 gennaio 2004 il paziente viene sottoposto a un intervento chirurgico di toracotomia destra con lobectomia inferiore, linfadenectomia ilo-mediastinica e resezione atipica del lobo polmonare medio per asportare due noduli metastatici presenti a livello del lobo medio e visualizzati in corso di intervento.

L'esame istologico eseguito in tale occasione evidenzia «carcinoma non *small* a grandi cellule di cm 8,5 di asse maggiore a sede subpleurica e peribronchiale; 26 linfonodi ilomediastinici esaminati erano sede di iperplasia linfatica reattiva».

Il malato viene sottoposto a trattamento chemioterapico post-chirurgico con gemcitabina 1.000 mg/mq giorno 1 e giorno 8 e vinorelbina 25 mg/mq giorno 1 e giorno 8 ogni 21 giorni.

Dopo 4 cicli, una TC del 7 giugno 2004 evidenzia una recidiva polmonare ovalare di cm 3,5 lungo la pleura diaframmatica e quella costo-mediastinica destra, contraente stretti rapporti con l'esofago e l'atrio sinistro; in sede sottocarenale si evidenziava un linfonodo di 3 x 2 cm di diametro. L'indagine PET conferma, con una ipercaptazione con SUV di 8,5 cm, le sedi di malattia.

In considerazione della precoce ricaduta della malattia, viene eseguita una revisione

dei vetrini istologici. Tale analisi determina un cambiamento radicale del progetto terapeutico in quanto il risultato di tale revisione è stato di «carcinoma polmonare a grandi cellule neuroendocrino, molto attivo mitoticamente (fino a 7 mitosi in un unico campo ad alto ingrandimento)».

Per tale motivo il paziente inizia un nuovo trattamento chemioterapico con carboplatino AUC 5 giorno 1 ed etoposide 100 mg/mq giorni 1, 2, 3 ogni tre settimane.

Dopo 4 cicli di tale trattamento viene eseguita una TC di rivalutazione (il 14 settembre 2004), che evidenzia una remissione parziale della malattia con dimezzamento dei diametri delle due lesioni note; la PET si è negativizzata.

Il paziente ha proseguito il trattamento chemioterapico per altri 4 cicli ottenendo un'ulteriore riduzione volumetrica delle lesioni sempre con PET negativa.

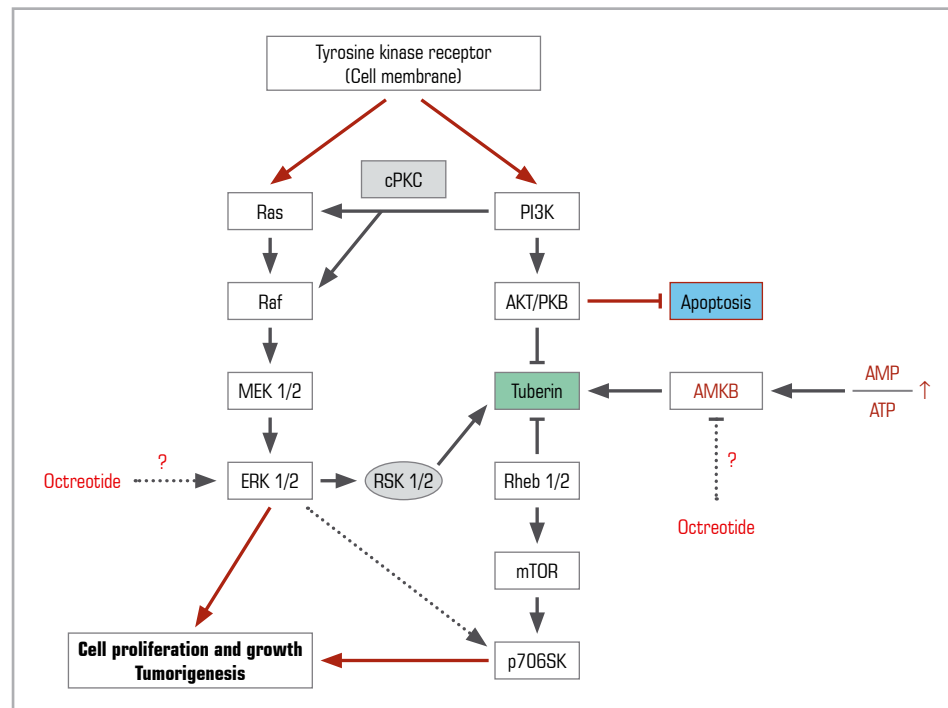
Alla fine del trattamento chemioterapico (otto cicli) viene iniziata, nel gennaio 2005, la terapia con octreotide LAR, dopo terapia di induzione; viene quindi eseguito un follow-up semestrale che evidenzia un quadro clinico strumentale invariato (che è rimasto invariato a tutt'oggi).

In particolare il paziente gode di un buon *Performance Status*; nonostante la terapia con octreotide LAR sia ormai protratta da quattro anni, non si sono verificati effetti collaterali. Non sono presenti disturbi del metabolismo glucidico, né alterazione del-

**Figura 1**

Probabile meccanismo d'azione di octreotide a livello dei sistemi Ras-Raf-MEK-ERK e PI3K-AKT-mTOR. In particolare octreotide sembra agire sull'attività degli enzimi ERK e AMPK, come evidenziato dai due segni "?". Modificata da [1]

70S6K, = 70 kDa S6 protein kinase; AKT/PKB = Protein Kinase B; AMPK = AMP-activated protein kinase; ERK = Extracellular signal-Regulated Kinases; MAPK = Mitogenactivated Protein Kinase; MEK = MAPK/ERK kinase; mTOR, = mammalian Target Of Rapamycin; PI3K = Phosphoinositide-3-Kinase; PKC = Protein Kinase C; Rheb = Ras homologue enriched in brain; RSK = p90 Ribosomal S6 Kinase



Studio	N. pazienti	Dose	Risposta sintomatologica (%)	Risposta biochimica (%)				Risposta tumorale (%)		
				SD	PR	CR	BR	SD	PR	CR
Garland [4]	27 (13 con prima OCT sc)	20-30 mg q 28 d	77 (prima OCT sc) 92,8 (OCT naïve)	31	19	12,5	31	-	-	-
Ricci [5]	15 (7 CT, 8 EPT)	20 mg q 28 d	75	33	8	33	41	40	7	0
Rubin [6]	18	10 mg	66,7	-	-	-	-	-	-	-
	15	20 mg q 28 d	71,4							
	22	30 mg	61,9							
Tomassetti [7]	16: 10 CT	20 mg q 28 d	87,5 90			100	87,5			

la densità biliare. Le TC successivamente eseguite sono sempre risultate stazionarie (persistono le due lesioni note di circa 2 cm) e le PET sono sempre negative.

In assenza di dati scientifici, dopo discussione con il paziente sull'opportunità di proseguire la terapia, visto il lungo periodo di tempo intercorso, si è ottenuto il consenso alla prosecuzione del trattamento.

## DISCUSSIONE

Una non precisa definizione istologica di una neoplasia condiziona le scelte terapeutiche che possono rivelarsi inadeguate e compromettere il risultato atteso.

Oggi più che mai, con l'avvento delle terapie target, è necessaria una descrizione sempre più dettagliata degli aspetti istobiologici di una neoplasia polmonare che condizionano le strategie terapeutiche. Nel trattamento dei tumori neuroendocrini il sistema Ras-Raf-MEK-ERK (*Mitogen activated protein kinase*, MAPK) e il sistema PI3K-AKT-mTOR rappresentano dei target molecolari promettenti su cui agire come trattamento. Octreotide, un analogo della somatostatina, sembra agire su tali percorsi metabolici, così come mostrato in Figura 1 [1].

Il ruolo di octreotide LAR nella gestione dei tumori neuroendocrini (NET) è del resto emerso da svariati studi [2], come riassunto in Tabella I [3]. In particolare la terapia con analoghi della somatostatina può risultare molto utile per il miglioramento della sintomatologia e dei parametri biochimici. Nonostante la maggior parte degli studi riguardino pazienti con NET gastroenteropancreatici, l'impiego del farmaco sembra poter essere esteso anche alle neoplasie

neuroendocrine polmonari, come nel caso del nostro paziente.

Le neoplasie neuroendocrine polmonari sono una patologia oncologica rara, traggono origine dalle cellule neuroendocrine della mucosa bronchiale e possono mostrare un comportamento clinico e biologico molto vario. La classificazione della *World Health Organization* dei NET polmonari include i carcinoidi tipici di grado basso, i carcinoidi atipici di grado intermedio, i carcinoidi a piccole cellule di grado elevato e i carcinomi neuroendocrini a grandi cellule [8].

L'efficacia di octreotide nel trattamento dei carcinoidi bronchiali è prevalentemente sintomatica [9]; è stato tuttavia rilevato che possa avere un ruolo se impiegata in associazione con la chemioterapia [10]. Ad esempio Yao e colleghi hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio di fase II che hanno evidenziato una sinergia tra everolimus e octreotide nel trattamento dei NET in stadio avanzato [11].

L'utilità di octreotide nei trattamenti biologici dei tumori neuroendocrini anche per il mantenimento di una risposta alla chemioterapia viene evidenziata anche nel caso qui illustrato, nel quale la terapia con octreotide è stata mantenuta per molto tempo, causando un sollievo dai sintomi nel paziente e senza effetti collaterali di rilievo.

Ulteriori studi potrebbero quindi essere utili per ottimizzare l'impiego degli analoghi della somatostatina negli specifici pazienti, definendo i dosaggi ottimali anche sulla base della progressione del tumore, chiarendo nel contempo il loro meccanismo d'azione. Rimane inoltre aperta la domanda su quanto debba durare una terapia di mantenimento, anche a causa della mancanza di studi *ad hoc* sull'argomento.

### Tabella I

Studi clinici relativi all'efficacia di octreotide LAR nei NETs [3]

CR = Complete Response;  
CT = Carcinoid Tumor;  
EPT = Endocrine Pancreatic Tumors; OCT = octreotide;  
PR = Partial Response;  
SD = Stable Disease

**BIBLIOGRAFIA**

1. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 701-20
2. Verslype C, Carton S, Borbath I, Delaunoit T, Demetter P, Demolin G et al. The antiproliferative effect of somatostatin analogs: clinical relevance in patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Acta Gastroenterol Belg* 2009; 72: 54-8
3. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogs in the treatment of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Oct 21 [Epub ahead of print]
4. Garland J, Buscombe JR, Bouvier C, Bouloux P, Chapman MH, Chow AC et al. Sandostatin LAR (long-acting octreotide acetate) for malignant carcinoid syndrome: a 3-year experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 437-44
5. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Ferdeghini M, Bodei L, Orlandini C et al. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Oncol* 2000; 11: 1127-30
6. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, Venook AP, Bukowski R, Pommier R et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600-6
7. Tomassetti P, Migliori M, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 557-60
8. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Seminars in Roentgenology* 2005; 40: 90-7
9. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, Grimfjard P, Fjallskog ML, Oberg K et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: 1383-91
10. Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Review article: future therapies for management of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1143-54
11. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311-8