

Trattamento del microcitoma del polmone con differenziazione neuroendocrina nel paziente anziano

Caso clinico

Alessandra Bearz¹, Arben Lleshi¹, Lucia Fratino¹, Silvia Venturini¹, Massimiliano Berretta¹, Umberto Tirelli¹

Abstract

We describe the case of a 80-year-old patient with lung microcytoma and comorbidity (diabetes, COPD and hypertensive cardiomyopathy). To manage the complexity of the elderly patient with comorbidity, he was evaluated by a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). Radiotherapy and chemotherapy were excluded because of the low Performance Status of the patient. A treatment with octreotide LAR was administered, allowing a good clinical benefit.

Keywords: lung microcytoma, octreotide, Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), elderly patient

Treatment of lung microcytoma with neuroendocrine differentiation in elderly patient CMI 2010; 4(Suppl. 1): 27-31

¹ CRO-IRCCS, Aviano (PN)

CASO CLINICO

In ottobre 2007 un paziente di sesso maschile, LG, di 80 anni, giungeva alla nostra attenzione con una storia di due mesi di tosse, dispnea ingravescente e astenia; non c'era stato calo ponderale. Dall'anamnesi patologica emergevano svariate comorbilità: diabete insulino dipendente dal 1971; BPCO e cardiopatia ipertensiva con tachiaritmia sinusale dal 2000. Nel 2003 c'era stato un episodio di ischemia cerebrale transitorio, risolto senza sequele.

Il paziente era un attivo fumatore, con una storia di 20 sigarette/die dall'età di 16 anni; non consumava bevande alcoliche se non occasionalmente. L'anamnesi familiare era negativa per neoplasie.

L'esame obiettivo evidenziava un lieve soffio verosimilmente da insufficienza mitralica e Performance Status (PS) pari a 2. Le prove di funzionalità respiratoria evidenziavano un severo deficit ostruttivo con FEV1 pari a 1,55 l (50% del volume predetto, 3,7 l). Il paziente veniva studiato con Rx del torace, che evidenziava ipodiafania del lobo superiore

del polmone sinistro (Figura 1); la tomografia assiale computerizzata di torace, addome e cervello confermava l'atelettasia del lobo superiore di sinistra, null'altro degno di nota in altri distretti. La broncoscopia evidenziava una vegetazione tumorale facilmente sanguinante e ostruente il lume del bronco superiore di sinistra; e la biopsia di tale vegetazione poneva diagnosi di tumore a piccole cellule neuroendocrino, poco differenziato, G3. L'analisi immunohistochimica rivelava

Perché descriviamo questo caso?

A causa dell'invecchiamento complessivo della popolazione e dell'aumento dell'aspettativa di vita, anche in ambito oncologico diventa sempre più frequente dover assistere pazienti anziani con comorbilità. In questi casi, in cui chemioterapia e radioterapia possono rivelarsi troppo aggressive, gli analoghi della somatostatina possono rappresentare un'opzione alternativa

Disclosure

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

Corresponding author

Dottorssa Alessandra Bearz
e-mail: abearz@cro.it

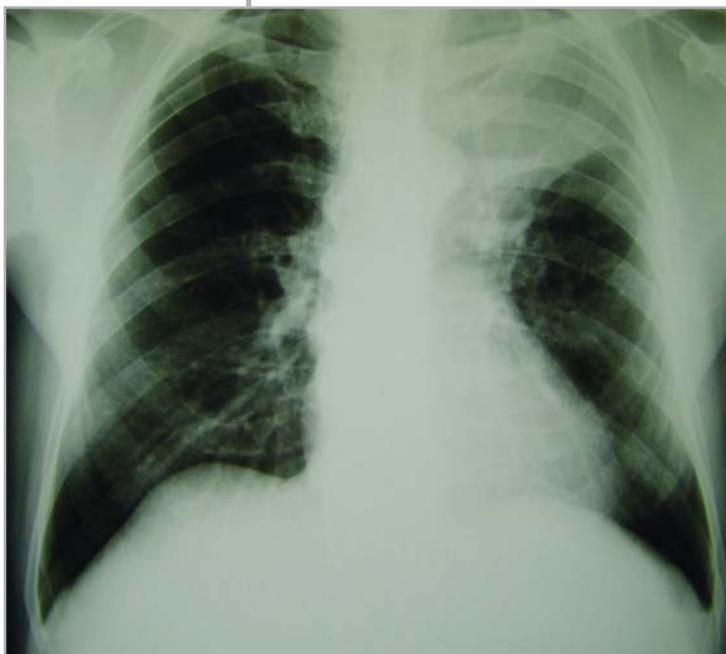


Figura 1
Rx del torace alla
diagnosi

positività per sinaptosina e cromogranina e negatività per CKAE1/AE3.

Il paziente veniva quindi sottoposto a scintigrafia con octreotide marcato con ¹¹¹Indio (octreoscan, SPECT), che evidenziava due accumuli di tracciante all'emittoce di sinistra, rispettivamente al lobo superiore e in regione ilare di sinistra. La TC cerebrale e addominale risultavano negative, la scintigrafia ossea evidenziava deboli captazioni a carico di D11, D12 e L5, più probabilmente compatibili con patologia infiammatoria degenerativa che con localizzazioni neoplastiche.

Gli esami di laboratorio evidenziavano:

- lieve anemia, emoglobina: 10 g/dl (valori di laboratorio normali: 13-17 g/dl);
- lieve rialzo della creatinemia: 1,7 mg/dl (valori normali: 0,6-1,3 mg/dl);
- lieve iperglicemia: 126 g/dl (valori normali: 70-110 mg/dl).

Nessun marcatore tumorale era risultato alterato e la cromogranina era risultata negativa; la lattico deidrogenasi era elevata, pari a 557 IU/ml (valori normali: 230-460 IU/ml). La diagnosi finale era compatibile pertanto con neoplasia del polmone a piccole cellule con differenziazione neuroendocrina con interessamento del polmone sinistro e della regione linfonodale ilare omolaterale, T4N1M0 secondo la classificazione TNM (*Tumour Nodes Metastases*), con T4 dato dall'atelettasia. Il paziente veniva sottoposto anche a Valutazione Geriatria Multidimensionale e classificato fragile, per le comorbilità, l'età e l'anemia.

Trattamento

Date le condizioni cliniche e l'età avevamo tre possibilità terapeutiche: solo terapia di supporto; solo radioterapia; terapia sistemica. La chirurgia veniva esclusa per l'elevata possibilità di diffusione sistemica del microcitoma, oltre che per l'età e la fragilità del paziente nonché la compromessa funzionalità ventilatoria. Per queste stessa ragione era stata esclusa l'ipotesi della radioterapia. La terapia sistemica standard prevede il trattamento con platino ed etoposide, che in un paziente sopra i 70 anni è proponibile solo se a dosi ridotte, adattate per età, e se il paziente è in ottime condizioni generali (*fit*); d'altra parte il paziente rifiutava il trattamento con chemioterapia. Ciò nonostante, data la sintomaticità, decidemmo comunque di trattare il paziente. Sulla base della positività neuroendocrina della malattia alla SPECT, decidemmo di iniziare, a partire da novembre 2007, la terapia con analogo della somatostatina (octreotide a lento rilascio, 30 mg im ogni 28 giorni). Il paziente riportava già dopo un mese un beneficio sintomatico per riduzione della dispnea, dell'astenia e della tosse. Dopo due mesi, alla radiografia del torace si evidenziava una risoluzione completa dell'atelettasia del polmone di sinistra (in Figura 2 è riportata la radiografia del torace dopo tre mesi di trattamento con octreotide). Il trattamento con octreotide è proseguito senza alcun effetto collaterale fino a giugno 2009, quando vi è stata un'evidenza di progressione della neoplasia per nuova ricomparsa di parziale atelettasia del polmone di sinistra. Con il trattamento con octreotide si è ottenuto un beneficio clinico in termini sia radiologici che di qualità di vita, per 19 mesi.

Domande da porsi

- Qual è il ruolo del trattamento con inibitori della somatostatina nei casi di tumore del polmone a piccole cellule con caratteristiche neuroendocrine?
- Qual è il ruolo dell'inquadramento geriatrico in oncologia?

DISCUSSIONE

I tumori neuroendocrini del polmone condividono molte caratteristiche morfologiche

e cliniche dei tumori neuroendocrini di altri organi. I tumori neuroendocrini (NET) del polmone non sono un'unica entità, ma costituiscono uno spettro di lesioni variamente differenziate associate a caratteristiche patologiche e comportamento clinico più o meno aggressivo. I carcinoidi tipici e atipici sono le varianti meglio differenziate, mentre le forme meno differenziate sono il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule e il microcitoma [1,2].

Chiaramente l'impatto sulla prognosi del paziente è diversa, e può variare da un andamento indolente nelle forme più differenziate (carcinoidi tipici e atipici), all'aggressività delle forme meno differenziate, quali il tumore a grandi cellule e il tumore a piccole cellule.

Il tumore a piccole cellule, o microcitoma, cresce spesso rapidamente nelle vie respiratorie principali ed è considerato la variante anaplastica dei NET del polmone. Il fattore di trascrizione tiroideo 1 (TTF-1) è di solito positivo sia nei tumori a piccole cellule che nelle neoplasie a grandi cellule. Le cheratine ad alto peso molecolare solitamente non sono presenti nel microcitoma, in contrasto con quanto accade in altri carcinomi non neuroendocrini [3]. Studi *in vitro* hanno dimostrato l'overespressione anche dei recettori per la somatostatina (SST) nei tumori neuroendocrini del polmone [4]. La loro presenza è stata occasionalmente dimostrata anche *in vivo* nei tumori microcitomi [5,6]. L'attività della somatostatina è dovuta alla sua interazione con la famiglia di recettori di membrana, la famiglia SST, che comprende cinque diverse proteine (da SST1 a SST5). Di recente sono stati scoperti alcuni peptidi quali lanreotide e octreotide, con elevata affinità di legame ai recettori SST e attività simile alla somatostatina. La somministrazione cronica di questi analoghi della somatostatina a lento rilascio può avere – come già dimostrato *in vitro* – un'attività antiproliferativa nei tumori neuroendocrini, con controllo della crescita tumorale [7,8].

I trattamenti standard per le forme di microcitoma del polmone limitate al torace rimangono la radioterapia, possibilmente erogata all'inizio del trattamento, e la chemioterapia a base di cisplatino ed etoposide [9].

Nonostante queste opzioni, la prognosi rimane molto severa: sebbene le risposte iniziali siano ottenute nel 70-90% dei pazienti, la maggior parte dei soggetti va incontro a ricaduta. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 4,8% nei pazienti con microcitoma, e per



quelli con malattia limitata al torace è pari al 20-25%.

Come già accennato, la terapia sistemica in un paziente con microcitoma del polmone ed età superiore ai 70 anni è proponibile solo se a dosi ridotte, adattate per età, con l'utilizzo di carboplatino anziché di cisplatino, e se il paziente è in ottime condizioni generali (*fit*) [10]. Nelle forme a differenziazione neuroendocrina, gli analoghi della somatostatina potrebbero aggiungersi alle forme di trattamento standard allo scopo di migliorare la prognosi ancora molto severa di questa patologia, in particolare anche nei pazienti più fragili quali quelli con età avanzata o a cattivo *Performance Status*.

Poiché la popolazione anziana è altamente eterogenea e poco descritta dai soli criteri cronologici, i pazienti anziani oncologici dovrebbero sempre essere studiati mediante una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), al fine di classificare i pazienti per individuare il trattamento più adeguato [11]. La VGM è uno strumento per valutare lo stato dei pazienti anziani affetti da neoplasia, mediante l'applicazione di alcune scale di valutazione validate, comprendenti scale sulle attività giornaliere (*Activities of Daily Living* – ADL, *Instrumental Activity of Daily Living* – IADL) e scale cognitive (*Mini-Mental State Examination* – MMSE; *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* – CIRS-G). In questo modo è possibile scegliere un trattamento più o meno aggressivo tenendo conto non solo di età e tipo di tumore, ma anche di tutte le altre variabili che caratterizzano il paziente anziano [12].

Negli studi clinici pubblicati in letteratura sono molto raramente inclusi i pazienti anziani (spesso proprio i criteri di selezione

Figura 2

Rx del paziente dopo tre mesi di trattamento con octreotide

- Stima di massima dell'aspettativa di vita
- Stima di massima della riserva funzionale e della tolleranza alla chemioterapia
- Riconoscimento delle comorbidità reversibili che potrebbero interferire con il trattamento antitumorale
- Riconoscimento dei bisogni di tipo socio-economico che potrebbero interferire con il trattamento antitumorale
- Gestione dell'alimentazione e delle terapie
- Adozione di un linguaggio comune nella gestione dei soggetti anziani con tumore, essenziale sia per le valutazioni retrospettive della qualità dell'assistenza sia per la valutazione prospettica degli outcome clinici

Tabella I

Vantaggi della Valutazione Multidimensionale Geriatrica nei soggetti anziani con patologie oncologiche [12]

dei pazienti ne prevedono esplicitamente l'esclusione) e anche negli studi clinici specificatamente condotti sulla popolazione geriatrica i soggetti sono scelti con buon PS e poche morbidità, ovvero *fit* [10]. La Valutazione Geriatrica Multidimensionale ha pertanto lo scopo di orientare le scelte terapeutiche in tutte le tipologie di anziani, anche i più fragili, con la minore tossicità possibile.

Esame del caso clinico

Il caso clinico ci ha portato a trattare un paziente oncologico, fortemente sintomatico per dispnea, anziano, e con molte comorbi-

tà. La diagnosi è stata di microcitoma limitato al polmone, con differenziazione neuroendocrina. In base ai criteri della Valutazione Geriatrica Multidimensionale il paziente veniva definito fragile e pertanto inadatto a un programma di trattamento chemioterapico a base di platino ed etoposide, quale trattamento standard per microcitoma del polmone. Il paziente peraltro rifiutava l'opzione della chemioterapia. La radioterapia come opzione terapeutica veniva scartata per la presenza di atelettasia del polmone, e per severa BPCO concomitante.

In letteratura non ci sono casi riportati di efficacia di trattamento di pazienti con microcitoma con analoghi della somatostatina; vengono tuttavia riferite possibilità di riduzione della crescita tumorale di cellule NET *in vitro*. Nel caso osservato, in cui le opzioni terapeutiche risultavano piuttosto scarse, si è scelto il trattamento con analoghi della somatostatina allo scopo di controllare la malattia, senza rischio di peggiorare le condizioni di un paziente già fragile di partenza. Il trattamento è stato efficace, permettendo un controllo della malattia, e soprattutto un'ottima qualità della vita per un lungo periodo (19 mesi).

Risposte alle domande emerse nel corso del caso clinico

- *Il ruolo dell'inquadramento geriatrico di un paziente anziano oncologico è fondamentale per poter scegliere il trattamento più adatto tenendo conto non solo del tumore ma anche delle caratteristiche del paziente*
- *Il trattamento del microcitoma del polmone con analoghi della somatostatina può essere efficace e sarebbero utili studi prospettici ampi per averne una conferma e per capire in quale setting di pazienti possa essere applicato*

BIBLIOGRAFIA

1. Righi L, Volante M, Rapa I, Scagliotti GV, Papotti M. Neuro-endocrine tumours of the lung. A review of relevant oathological and molecular data. *Virchows Arch* 2007; 451: S51-90
2. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumours. *Cancer* 2008, 113: 5-21
3. Viberti L, Bongiovanni M, Croce S, Bussolati G. 34betaE12 Cytokeratin immunodetection in the differential diagnosis of small cell tumors of lung. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 317-22
4. Guillermet J, Saint-Laurent N, Rochaix P, Cuvillier O, Levade T, Schally AV et al. Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 155-60
5. de Herder WW, Lamberts SW. Somatostatin and somatostatin analogues: diagnostic and therapeutic uses. *Curr Opinion Oncol* 2002; 14: 53-7
6. Righi L, Volante M, Tavaglione V, Billè A, Daniele L, Angusti T et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 "clinically aggressive" cases. *Ann Oncol* 2009 (Epub)

7. Oberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12: S1111-4
8. Kidd M, Drozdov I, Joseph R, Pfragner R, Culler M, Modlin I. Differential cytotoxicity of novel somatostatin and dopamine chimeric compounds on bronchopulmonary and small intestinal neuroendocrine tumor cell lines. *Cancer* 2008; 113: 690-700
9. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340: 256-71
10. Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, Saijo N. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 359-68
11. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a Multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996; 77: 395-401
12. Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, Pietropaolo M. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 870-80