

Glioblastoma Multiforme (grado IV – WHO 2007): un caso di risposta obiettiva completa mediante somministrazione concomitante di Somatostatina e Octreotide – Retinoidi Vit E – Vit D3 - Melatonina — agonisti D2 R (Metodo Di Bella) associate a Temolozomide.

SOMMARIO

In un uomo dell'età di 41 anni, con diagnosi di Glioblastoma Multiforme (Grado IV – WHO 2007) e prognosi sfavorevole, per recidiva loco-regionale dopo trattamento convenzionale (chirurgia + RT + Temolozomide), si è ottenuta una risposta obiettiva completa attraverso la somministrazione concomitante, e ben tollerata, di Somatostatina + Octreotide a lento rilascio, Melatonina, Retinoidi solubilizzati in Vitamina E, Vit. D3 ,Vit C e Temolozomide

Tale risultato, oltre al positivo ed inedito riscontro terapeutico, ha permesso al paziente di evitare il trauma di ulteriore intervento chirurgico, gli eventuali rischi correlati, mantenendo nel contempo la propria consueta attività lavorativa.

PREMESSE

Il glioblastoma (GBM) è ancora un problema clinico irrisolto, ed è il tumore più comune e più maligno tra le neoplasie della glia.

La guarigione può essere ottenuta, in casi molto rari, unicamente laddove possa venire praticata la rimozione chirurgica della totalità del tessuto neoplastico, che viene generalmente fatta seguire da un trattamento combinato radioterapia-temozolomide che, risultando mediamente ben tollerato e con una tossicità aggiuntiva minimale, è diventato lo standard terapeutico di elezione per tutti i nuovi pazienti con glioblastoma.

In caso di recidiva della malattia (che si verifica nella quasi totalità dei glioblastomi), o di espansione della parte di tessuto non rimosso dall'operazione chirurgica, o di radio-necrosi (sia la ripresa di malattia che la radio-necrosi causano effetto massa ed edema e, non sono distinguibili alla risonanza classica) si ricorre ad un secondo intervento, per ridurre gli effetti della massa neo-formata sul parenchima cerebrale. In caso di recidiva molto difficilmente si raggiunge la guarigione, comunque ne consegue di solito un miglioramento della qualità della vita e un modesto incremento della sopravvivenza.

La Chirurgia è la terapia di elezione nel trattamento del Glioblastoma.

L'approccio chirurgico deve essere valutato accuratamente, allo scopo di ottenere la massima asportazione del tumore, per ridurre l'effetto massa sul cervello /o dall'edema peritumorale, preservando le strutture vitali dell'organo e cercando di minimizzare il rischio di deficit neurologico postoperatorio. La riduzione delle dimensioni della massa inoltre, anche se non definitiva, ne consente una più efficace gestione successiva mediante trattamenti radio- e chemioterapici.

Un'asportazione maggiore del 98% del volume del tumore (resezione "totale") aumenta la sopravvivenza rispetto ad una resezione subtotala o parziale. La resezione subtotala "estesa" non sembra conferire alcun vantaggio di sopravvivenza rispetto alla biopsia o alla resezione parziale. (*Laws ER et al 2003).

Statisticamente, la sopravvivenza dei pazienti trattati con chirurgia, radioterapia e chemioterapia è di circa 1 anno (57% a 1 anno, 16% a 2 anni e 7% a 3 anni) (*Filippini et al 2007) .

Dopo i 3 anni, in letteratura, si parla di "lunga sopravvivenza".

IL CASO

Il paziente (età 41) all'inizio del mese di ottobre 2012 presenta insorgenza di cefalea ingravescente non responsiva a terapia, con caratteristiche invalidanti.

Le indagini diagnostiche immediatamente successive evidenziano "neoformazione parieto-occipitale destra di colorito grigiastro, bilobata. Disomogenea. Diffusamente sanguinante. Non capsulata, di consistenza molle e aspetto infiltrativo (Fig.1). All'interno della lesione aree cistiche ed emorragico-necrotiche." SPETTROSCOPIA: "Riduzione NAA picco di colina e di lattato, indice di neoplasia gliale ad alta aggressività."

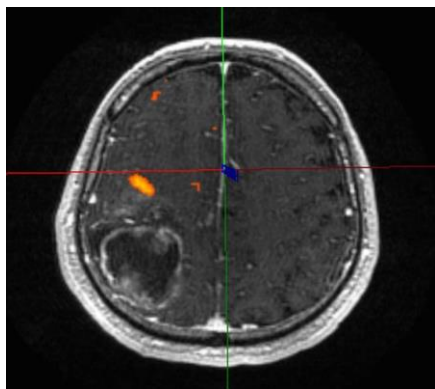


Fig. 1 (Risonanza Magnetica 13-10-2012)

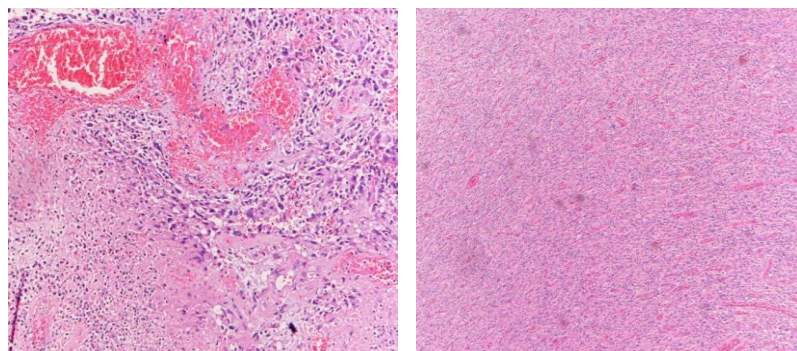


Fig. 2 - 3 (Istologico)

16-10-2012 – Intervento chirurgico di rimozione - Diagnosi Istologica e Immunoistochimica

Glioblastoma (grado IV WHO 2007)

EGFR: intensa e diffusa positività di membrana e citoplasmatica nel 90% del tessuto neoplastico

Ki67: frazione di cellule proliferanti: 30%

PTEN : positivo

26-10-2012 – RM ""..dopo MDC compaiono, anteriormente al cavo chirurgico, alcune piccole immagini rotondeggianti con cercine iperintenso, sospette per residuo e/o recidiva neoplastica...""

02-11-2012 – TAC con MDC ""... persiste, dopo somministrazione di mdc, la presenza di formazione plurilobata cercinata, da residuo e/o ripresa di neoplasia...""

In attesa di affrontare il successivo percorso terapeutico (Temodal + Radioterapia) al paziente viene prescritta la somministrazione continuativa (nel tempo) dei seguenti principi farmacologici:

Somatostatin - Octreotide - Melatonin - Retinoids - Vit. D3 - Tetracosactide - Cabergoline - Bromocriptine .

03-12-2012/18-01-2013 RADIOTERAPIA + Temodal (140mg/gg per 5 giorni/settimana)

Successivamente, dopo una sospensione della somministrazione per 4 settimane, il Temodal viene somministrato per 5 giorni continuativi (300 mg/gg) ogni 4 settimane.

5-06-2013 – RM“...persiste, anche se meno evidente, l' irregolare impregnazione del mdc del letto operatorio con presenza di formazione con aspetto nodulare di circa 20 mm..... non più evidente l'altra nodulazione di circa 8 mm sul profilo posteriore. Ridotta la modularità di aspetto circinata localizzata in sede profonda frontale dx che attualmente misura circa 11 mm (vs 16 mm)....”

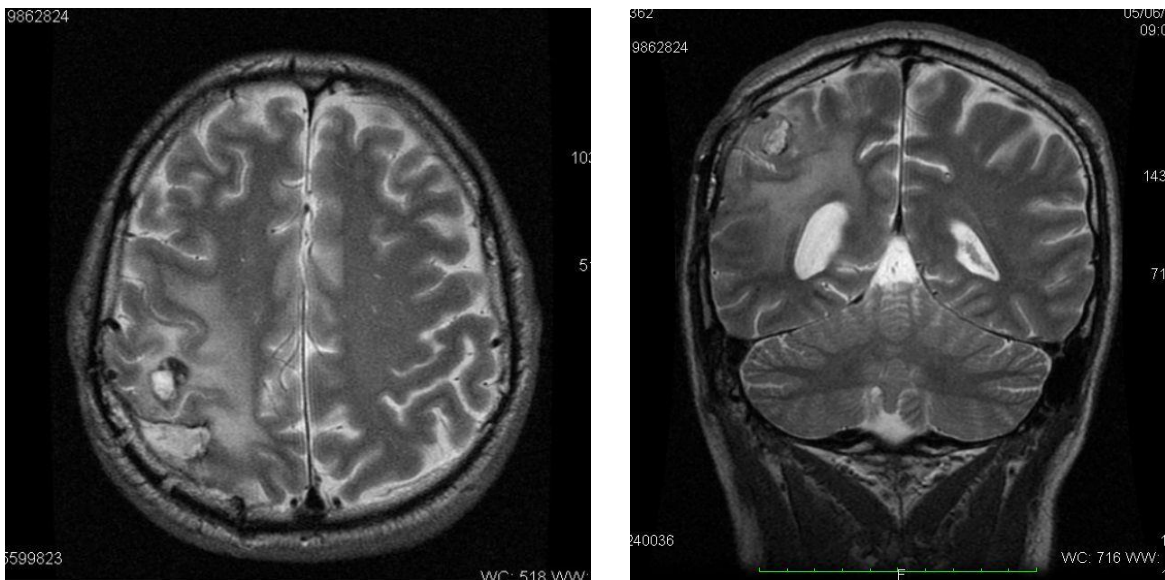


Fig. 4 – 5 (Risonanza Magnetica del 5-6-2013)

18-09-2013 – RM e SPETTROSCOPIA “...rispetto al precedente controllo minore impregnazione di mdc del letto operatorio, non più evidente la formazione nodulare precedentemente segnalata, nettamente ridotta la formazione circinata localizzata in sede profonda frontale posteriore dx che attualmente appare appena percettibile come focalità lineare di circa 4 mm. La SPETTROSCOPIA con tecnica multivoxel, con ROI posizionate nella sede lesionale e nel tessuto sano, non ha documentato significative variazioni dei metaboliti noti nella sede lesionale rispetto al tessuto sano...”

06-02-2014 – RM e SPETTROSCOPIA “... ulteriore riduzione dell'impregnazione delle pareti del letto operatorio. Non immagini nodulari in tale sede. Non più evidente la focalità lineare di impregnazione in sede frontale posteriore dx precedentemente segnalata. (Fig. 6 – 7) Ridotto anche l'alone edematoso con minima compressione sul trigono ventricolare di dx, che appare più espanso rispetto al precedente controllo. La SPETTROSCOPIA con tecnica multivoxel, con ROI posizionate nella sede lesionale e nel tessuto sano, non ha documentato significative variazioni dei metaboliti noti nella sede lesionale rispetto al tessuto sano...”

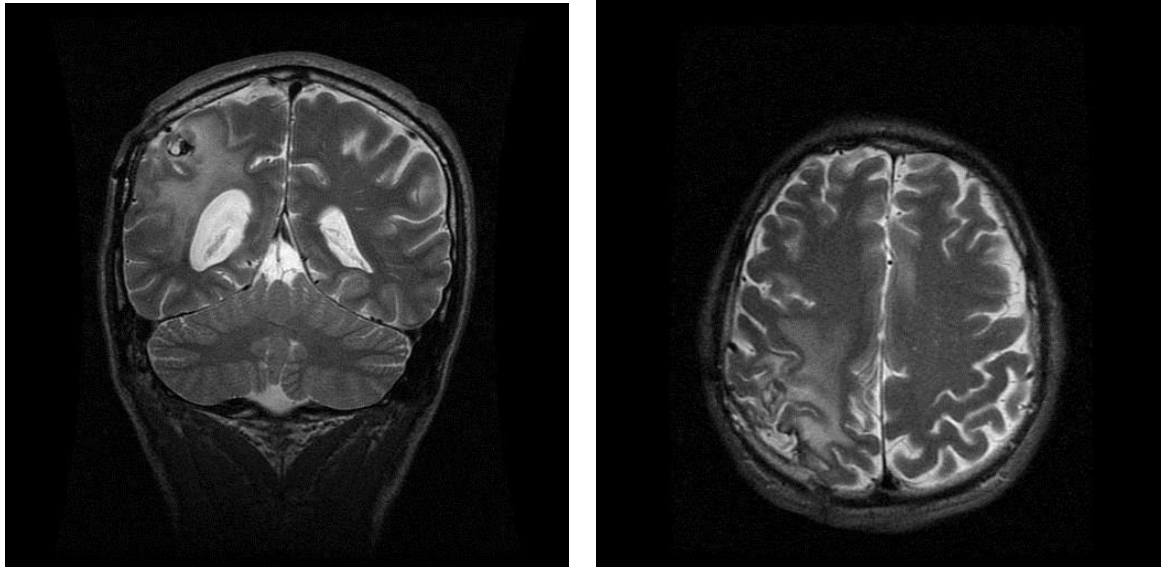


Fig. 6 – 7 (Risonanza Magnetica 6/2/2014)

LA TERAPIA

- Somatostatin (14 aa peptide) 3 mg - subcutaneous (daily, at night – 12 hours infusion)
- Octreotide LAR 20 mg (8 aa peptide) 20 mg intramuscular (every 3 weeks)
- Melatonin conjugated (12% - Adenosine 51% - Glycine 37%) 100 mg (daily – oral)
- Retinoid Solution 8 ml.- oral – 3 times a day

(ATRA 0,5 g - Axeroftole Palm. 0,5 g - BetaCarotene 2 g. Alpha Tocopheryl Acet. 1000 g.)

- Vit. D3 - 1,25 - diOH-Tachysterol X g - oral (3 times a day)
- Tetracosactide Acetate 0,25 mg intramuscular (2 times a week)
- Cabergoline 0,5 mg - ½ cps – oral (two times a week)
- Bromocriptine 2,5 mg - ½ cps – oral (two times a day)
- Temodal (300 mg/gg) ogni 4 settimane (ridotto a 200 mg)

RISULTATI E FOLLOW-UP

Attualmente il paziente non presenta sostanziali modificazioni della situazione clinica sopra descritta.

In seguito al risultato ottenuto è stata ridotta la somministrazione del Temodal a 200 mg/gg x 5 giorni ogni 4 settimane, mantenendo inalterata la prescrizione degli altri principi farmacologici.

DISCUSSIONE

La proliferazione cellulare fisiologica e neoplastica è strettamente dipendente dalla Prolattina, dal GH, massimo induttore della crescita [*De Souza et al., 1974; *Lincoln et al., 1998; Friend et al., 2000;

*Barnett et al., 2003; *Anthony et al., 2009;] e da molecole mitogene GH dipendenti, da esso positivamente regolate, come EGF, FGF, HGF, IGF1-2, NGF, PDGF, TGF, VEGF [*Szepesházi et al., 1999; *Murray et al., 2004; *Sall et al., 2004; *; *Hagemeister et al., 2008; *Taslipinar et al., 2009] oltre che da fattori di crescita prodotti dall'apparato gastrointestinale, come VIP, CCK, G [*Kath et al., 2000].

I fenomeni di proliferazione incontrollata e la perdita di differenziazione, anche se in misura diversa, sono denominatori comuni a tutte le neoplasie. Numerosi studi indicano come gli ormoni pituitari GH e PRL, abbiano un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione dei tumori umani. La loro espressione recettoriale è ubiquitaria [*De Souza et al., 1974; *Ben-Jonathan et al., 2002; Batra RK et al, 1997; Cameron et al 1979] con rapporto dose/dipendente tra l'espressione recettoriale del GH e i processi di induzione e progressione tumorale, rilevato istochimicamente ed attraverso tecniche di Western Blot, Ibridazione in situ e qPCR. La documentazione di concentrazioni di GHR nettamente superiori nei tessuti tumorali rispetto a quelli fisiologici e peritumorali, ne conferma il potente ruolo mitogeno [*Lincoln et al., 1998; *Friend et al., 2000; *Zeitler et al., 2000; *Gruszka et al., 2001] Attualmente è in fase di studio la meccanica temporale di tale processo etiopatogenetico: tra le ipotesi più verosimili, sono stati suggeriti, in aggiunta all'increzione ipofisaria di GH e PRL, probabili meccanismi di segnalazione autocrina e/o paracrina, sulla base della rilevazione della produzione locale del GH, GHR, PRL, PRLR e del IGFI nei tessuti di molte varietà di neoplasie, tra cui tumori del sistema nervoso.

L'impiego della somatostatina e analoghi, agendo sui maggiori oncogeni, trova indicazione razionale in ogni neoplasia; [Di Bella L et al., 1979; Di Bella L. 1981; *Di Bella et al., 1997; *Di Bella L et al., 1998 *Pollak, Schally et al., 1997; *Pawlikowski et al., 1998; *Friend et al., 2000; *Lachowicz et al., 2000; *Friend et al., 2000; (NO)Schally et al., 2001; *Massa et al., 2004; *Arena et al., 2007; *Guillermet-Guibert et al., 2007; *Lee et al., 2008; *Verhoef et al., 2008; *Vieira Neto et Di Bella G. 2010]. L'asse PRL/GH/GF ha una determinata influenza sullo sviluppo biologico neoplastico, da ciò l'evidenza logica e razionale dell'impiego antitumorale sinergico e interattivo di agonisti anti-prolattinomici di D2R con antagonisti biologici del GH, come Somatostatina e analoghi, che estendono la loro regolazione negativa a fattori di crescita altamente mitogeni, GH dipendenti, come IGF1-2 [Arena S. et al 2007; Bucklei AR et al 2000, Cameron et al 1991], EGF [*Watt HL et al., Barrie R. et al 1993], FGF [Bonnetterre et al 1990], VEGF [Albini A 1999; Cascinu S et al 2001; Ashino H et al 2003] PDGF [Cattaneo MG. et al 1999] e alle vie di segnalazione recettoriali, con conseguenti riflessi anti-proliferativi, pro-apoptotici, differenziativi ed anti-angiogenici [*Watt HL et al 2008]. Tale visione sta lentamente emergendo attraverso le sempre più frequenti ricerche di base, sebbene ancora raramente applicati sull'uomo.

In molti tumori, non solo in quelli neuroendocrini, è stata documentata un'espressione recettoriale per la somatostatina [*Moertel et al., 1994; *Sestini et al., 1996; *Kogner et al., 1997; *Briganti et al., 1997; *Van Eijck et al., 1998; *Borgström et al., 1999; *Friend et al., 2000; *Albérini et al., 2000; *Florio et al., 2000; *Cattaneo et al., 2000; *Steták et al., 2001; *Orlando et al., 2001; *Faggiano et al., 2008; *Florio et al., 2008; *Fusco et al., 2008; *Kwekkeboom et al., 2008; *Hubalewska-Dydejczyk et al., 2008; Watt HL et al 2008 *Ioannou et al., 2008; *Khanna et al., 2008; Li et al., 2008; *Corleto et al., 2009; *Edelman et al., 2009; *Hassaneen et al., 2009; *He et al., 2009; *Laklai et al., 2009; *Luboldt et al., 2009; *Pisarek et al., 2009; *Ruscica et al., 2010].

Studi su cellule cerebrali sane e di glioblastoma hanno evidenziato la presenza di mRNA GHR in tutti i campioni cerebrali esaminati. Tecniche immunoistochimiche e il western blotting hanno confermato l'esistenza dell'espressione del GHR nel SNC, supportando il ruolo del GH nella fisiologia del SNC e maggiormente nelle neoplasie. (*Castro JR et al 2000).

E' confermata inoltre anche nelle neoplasie del SNC un'espressione nettamente superiore di GH e GHR nei tessuti tumorali rispetto a quelli sani (*Lincoln DT et al 1998) .Nelle cellule di glioblastoma è stata dimostrata l'efficacia antitumorale degli analoghi della somatostatina e la correlazione tra la loro attività antitumorale e la capacità di inibire il rilascio del GH, antagonizzando il GHRH.

L'ormone ipotalamico GHRH, stimola la sintesi e il rilascio del GH dalla ghiandola ipofisaria, il suo mRNA è stato trovato in concentrazione nettamente incrementata sia nei tessuti tumorali cerebrali, che della mammella, ovaio, prostata, polmone ecc... rispetto ai tessuti sani. Diversi studi hanno dimostrato che gli analoghi della somatostatina antagonisti del GHRH attraversano inoltre senza difficoltà la barriera emato-encefalica (*Jaeckle LB et al 2003) e, inibendo il GH, hanno effetti antiproliferativi in molti modelli tumorali cerebrali, tra cui i glioblastomi. *Kovács M et al 2010) .

I IGFR rispondono mitogenicamente al IGF, e l'effetto soppressivo della SST e analoghi, sui livelli sierici di IGF1, è sia diretto, attraverso l'inibizione del gene di IGF, che indiretto, mediante la soppressione del GH e pertanto della sua induzione epatica di IGF1.

L'effetto anti-proliferativo degli analoghi della somatostatina anche nei tumori cerebrali come in altre neoplasie si realizza pertanto anche attraverso meccanismi che coinvolgono la soppressione del sistema IGF (*Kiaris H et al 2005).La regressione e la lunga sopravvivenza con somatostatina di un gliosarcoma primario, neoplasia rara a prognosi infausta a breve (considerato una variante di glioblastoma multiforme come una neoplasia di IV grado), conferma l'efficacia e l'indicazione della SST in questa patologia. (*Trignani M et al 2013).

Altro meccanismo antiblastico degli analoghi della somatostatina nei glioblastomi, ma con tutta probabilità generalizzato alle diverse neoplasie, consiste in una riduzione dell'attività della telomerasi strettamente collegata alla crescita tumorale (*Kiaris H, *Schally AV et al 1999). L'abbassamento del GH è anche una nota conseguenza dell'irradiazione del SNC, ed è un meccanismo collaterale antitumorale della radioterapia encefalica soprattutto se centrata sull'area diencefalica. La relazione tra la dose radioterapica all'ipotalamo e la riduzione clinicamente significativa del GH è documentata anche se la tempistica della regolazione negativa del GH non è ancora sufficientemente conosciuta (*Merchant TE et al 2002). Diversi studi clinici hanno evidenziato che l'analogo radiomarcato della somatostatina (DOTATOC), iniettato localmente mediante catetere in glioblastomi, ha ottenuto remissione completa o parziale. (*Heute et al 2010). Questi riscontri confermano ulteriormente l'indicazione e la razionalità della SST e dell'analogo radio-marcato nei glioblastomi.

Prolattina

Sono evidenziati nei tumori cerebrali, come in molte neoplasie di vario tipo, aumentati livelli sierici della PRL e dei suoi recettori confermandone il ruolo mitogeno anche nella crescita di questi tumori (*Ciccarelli et al 2001).

Nelle cellule tumorali cerebrali è stata confermata, attraverso tecniche di immunisto chimica, una rilevante presenza di prolattina la cui espressione è invece assente all'esame quantitativo-real-time PCR, (*Mendes GA 2013).

Ciò evidenzia che inizialmente la presenza di PRL nei tumori primari del SNC è solo di natura ipofisaria, confermando, oltre all'effetto mitogeno di questa molecola, l'ancora sottovalutata capacità della cellula neoplastica di selezionare e trattenere durante le mutazioni, crescenti capacità proliferative attraverso la

produzione autocrina di ormoni e fattori di crescita tra cui la prolattina e del suo recettore con attivazione delle relative vie di segnalazione proliferative.

La pubblicazione di *Oliveira-Ferrer L et al 2013) ne rappresenta la conferma, infatti ligandi delle integrine con attività apoptotica e anti-angiogenica come l'endostatina e il tumstatina esercitano la loro attività anti-proliferativa attraverso l'inibizione dell'angiogenesi, ma il loro effetto non è permanente per le suddette capacità mutagene delle cellule neoplastiche che in risposta ad un qualunque trattamento antitumorale, (più facilmente se mono-target) si difendono rilasciando in maniera autocrina ormoni e fattori di crescita.

Nella batteria di geni identificati, è stata osservata una sovra-espressione di PRLR e del suo ligando.

L'ATTIVAZIONE GENICA DEI RECETTORI DELLA PROLATTINA E DEL SUO LIGANDO COSTITUISCE pertanto UN MECCANISMO EVASIVO E DI RESISTENZA AL TRATTAMENTO ENDOSTATINA-TUMSTATINA.

In questa sovra-regolazione gli autori sottolineano il ruolo mito-genico della Prolattina su svariate forme tumorali .

Da queste osservazioni consegue la razionalità dell'inibizione sinergica anti-proliferativa mediante inibitori della PRL e GH, e differenziante con Retinoidi, Vit. E, D3, MLT, nel contesto di un trattamento multifattoriale interattivo centripeto, sulla cellula neoplastica.

Tutti i passaggi dell'angiogenesi e le molecole che ad essa sinergicamente concorrono, (sia promotori dell'angiogenesi come C.M. - monocyte chemotaxis, NOSe, endothelial Nitric Oxide Synthase; il rilascio paracrino di interleukina 8 IL8 -; Prostaglandin 2; PG2, VIP Vaso intestinale peptide che fattori di crescita angiogenici) sono negativamente regolati dalla somatostatina e dai suoi analoghi e, anche se in misura minore, da tutti gli altri componenti del MDB. Se l'espansione neoplastica ha nell'angiogenesi un passaggio obbligato, e se l'angiogenesi è totalmente inibita dalla somatostatina, è ulteriormente chiarita e documentata la sua indicazione in tutti i tumori, in presenza o meno, di SSTR.

Anche le situazioni locali di anossia e acidosi favoriscono l'angiogenesi , e in buona parte sono corrette dal miglioramento degli scambi emo-tissutali indotti dai componenti differenzianti del MDB.

I fenomeni di angiogenesi e neo-angiogenesi, condizioni necessarie della progressione neoplastica, così come la cascata dei monociti, C.M. - monocyte chemotaxis, NOSe - endothelial Nitric Oxide Synthase; il rilascio paracrino di interleukina 8 IL8 - Interleukin 8; PG2 - Prostaglandin 2; PG2 - e il contributo dei fattori di crescita (il cui sinergismo è essenziale per l'angiogenesi stessa), come il VEGF, TGF, IGF1, FGF, HGF, PDGF, costituiscono specifici bersagli molecolari negativamente regolati da Somatostatina e analoghi [Albini et al 1999, Barrie R et al 1993, Cascinu et al 2001, Florio T. et al 2003 ,Jia WD et al 2003 ,Turner HE et al 2000, Vidal S. et al 2000, Watson JC et al 2001, Wiedermann CJ et al 1993]. L'inibizione dell'angiogenesi indotta dalla SST è sinergicamente potenziata da MLT [Lissoni P. 2001, Di Bella L. et al 1979, Di Bella L. et al 2006], Retinoidi [McMillan K et al 1999, Kini AR 2001, Majewski S et al 1994], vitamina D3 [Kisker O et al 2003, Mantell DJ et al 2000], Vitamina E [Shklar G et al 1996, Tang FY et al 2001, Neuzil J et al 2002], Vitamina C [Ashino H et al 2003], inibitori prolattinici [Turner HE et al 2000] e da componenti della matrice extracellulare [Liu Y et al 2005, Ozerdem U et al 2004]. Contemporaneamente, gli stessi effetti citostatici, anti-proliferativi, anti-metastatici della Somatostatina vengono sinergicamente incrementati dagli altri componenti del MDB.

Un ulteriore contributo viene fornito dalla somministrazione giornaliera di basse dosi [50 mg/die per os] di Temozolamide).

Ampiamente documentata è anche l'attività inibitoria della SST su un altro potente fattore di crescita mitogeno, EGF, attraverso molteplici meccanismi:

- Blocco del signaling dose-dipendente (Inibizione della fosforilazione tirosinica) del EGFR [Mishima M et al 1999];
- Riduzione dell'espressione di EGFR e del suo ligando (EGF) nelle cellule tumorali ;
- Abbattimento della concentrazione plasmatica di EGF (*Castro et al 2000).

La suddetta interferenza viene ulteriormente potenziata dalla concomitante somministrazione di MLT e Vitamina D3, la cui attività modulatoria nei confronti del fattore di crescita epidermico è ben nota [Ref.].

Anche nel glioblastoma, come in altri tumori, le cellule tumorali staminali sono sensibili agli effetti differenzianti dei retinoidi, (*Das A et al 1997,*Karsy M et al 2010), che esercitano anche effetti citostatici (*Butowski N et al 2005,*Campos B et al 2010,*Costa SL et al 2001, *Defer GL et al 1997, *Dillman RO et al 2001, ,*Haque A et al 2007 ,* Papi A et al 2011) potenziando l'azione antitumorale della Temozolomide (*Jaeckle KA et al 2005) e degli altri chemioterapici (*Levin VA et al 2005 , *Das A et al 2007) .