



## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE NELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE DEL PANCREAS NELL'AMBITO DELLA RETE ONCOLOGICA PIEMONTE-VALLE D'AOSTA**

### **Gruppo di Studio sui tumori rari**

#### **Coordinatori**

Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

#### **Comitato estensore**

Nadia Birocco, Maria Pia Brizzi, Marco Calandri, Carolina Cauchi, Desirè Deandreis, Teresa Maria Gallo, Alessandra Mosca, Mauro Papotti, Alessandro Piovesan, Carlo Poti, Paola Razzore, Maura Rossi, Nadia Russolillo, Sergio Sandrucci, Dimitrios Siatis, Marco Volante

#### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

Albertini Ugo, Aliberti Sandra, Birocco Nadia, Boffano Michele, Boglione Antonella, Borrè Alda, Cauchi Carolina, Cinquegrana Armando, Cistaro Angelina, Ciuffreda Libero, D'Ambrosio Lorenzo, Deandreis Desirè, Gallo Teresa Maria, Gatti Marco, Grignani Giovanni, Grosso Federica Olimpia, Linari Alessandra, Lista Patrizia, Mosca Alessandra, Natoli Guido, Ocelli Marcella, Pia Anna Rosa, Piana Raimondo, Piovesan Alessandro, Pisacane Alberto, Poti Carlo, Rampino Monica, Razzore Paola, Rossi Maura, Russolillo Nadia, Sandrucci Sergio, Siatis Dimitrios

## INDICE

<b>1.0. ESTENSORI .....</b>	<b>3</b>
<b>2.0. CENNI EPIDEMIOLOGICI .....</b>	<b>4</b>
<b>3.0. SCOPO E OBIETTIVI .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. CENTRO ACCOGLIENZA SERVIZI (CAS) E GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC) .....</b>	<b>5</b>
<b>4.0. ASPETTI DI ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA .....</b>	<b>5</b>
<b>5.0. DIAGNOSTICA DI LABORATORIO .....</b>	<b>10</b>
<b>6.0. PROCEDURE ENDOSCOPICHE.....</b>	<b>11</b>
<b>7.0. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA... ..</b>	<b>12</b>
<b>8.0. DIAGNOSTICA DI MEDICINA NUCLEARE.....</b>	<b>13</b>
<b>9.0. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA INVASIVA (AGOBIOPSIA PERCUTANEA IMAGING GUIDATA) .....</b>	<b>15</b>
<b>10.0. TRATTAMENTO MEDICO .....</b>	<b>16</b>
<b>10.1. TERAPIA CON ANALOGHI FREDDI DELLA SOMATOSTATINA .....</b>	<b>16</b>
<b>10.2. TERAPIA CON INTERFERONE.....</b>	<b>19</b>
<b>10.3. TERAPIA CON TELOTRISTAT .....</b>	<b>19</b>
<b>10.4. TERAPIA RADIORETTORIALE.....</b>	<b>19</b>
<b>10.5. CHEMIOTERAPIA IN PNET G1-G2 .....</b>	<b>22</b>
<b>10.6. FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE NEI P NET G1-G2.....</b>	<b>23</b>
<b>10.7. CHEMIOTERAPIA NEI PNEC G3.....</b>	<b>24</b>
<b>11.0. TRATTAMENTO CHIRURGICO.....</b>	<b>25</b>
<b>12.0. TRATTAMENTO CON RADIOLOGIA INTERVENTISTICA.....</b>	<b>30</b>
<b>12.1. TRATTAMENTO ABLATIVO PERCUTANEO .....</b>	<b>30</b>
<b>12.2. TRATTAMENTO INTRA-ARTERIOSO .....</b>	<b>30</b>
<b>13.0. REQUISITI CLINICI MINIMI PER LA RICHIESTA DI VISITA GENETICA .....</b>	<b>31</b>
<b>14.0. CURE DELLA FASE INTERMEDIA .....</b>	<b>33</b>
<b>15.0. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>34</b>

## 1. ESTENSORI

<b>NOME COGNOME</b>	<b>ISTITUZIONE</b>
<b>NADIA BIROCCO</b>	<b>Oncologia Medica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino</b>
<b>MARIA PIA BRIZZI</b>	<b>Oncologia Medica, A.O.U. San Luigi, Orbassano (TO)</b>
<b>MARCO CALANDRI</b>	<b>Radiologia Interventistica, A.O.U. San Luigi, Orbassano (TO)</b>
<b>CAROLINA CAUCHI</b>	<b>Oncologia Medica, A.S.O. Santa Croce e Carle, Cuneo</b>
<b>DESIREE' DEANDREIS</b>	<b>Medicina Nucleare, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino</b>
<b>TERESA MARIA GALLO</b>	<b>Radiodiagnostica, A.O. Ordine Mauriziano, Torino</b>
<b>ALESSANDRA MOSCA</b>	<b>Oncologia Medica, A.O.U. Maggiore della Carità, Novara</b>
<b>MAURO PAPOTTI</b>	<b>Anatomia Patologica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino</b>
<b>ALESSANDRO PIOVESAN</b>	<b>Endocrinologia Oncologica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino</b>
<b>CARLO POTI</b>	<b>Medicina Nucleare, Osp. Regionale Umberto Parini, Aosta</b>
<b>PAOLA RAZZORE</b>	<b>Endocrinologia, A.O. Ordine Mauriziano, Torino</b>
<b>MAURA ROSSI</b>	<b>Oncologia Medica, A.S.O. Alessandria</b>
<b>NADIA RUSSOLILLO</b>	<b>Chirurgia Generale, A.O. Ordine Mauriziano, Torino</b>
<b>SERGIO SANDRUCCI</b>	<b>Chirurgia Sarcomi Viscerali, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino</b>
<b>DIMITRIOS SIATIS</b>	<b>Chirurgia Generale, I.R.C.C.S. Candiolo, Torino</b>
<b>MARCO VOLANTE</b>	<b>Anatomia Patologica, A.O.U. San Luigi, Orbassano (TO)</b>

## 2.0. CENNI EPIDEMIOLOGICI

Le neoplasie neuroendocrine costituiscono un ampio ed eterogeneo gruppo di neoplasie che possono interessare diversi organi e tessuti e la cui principale caratteristica è la produzione di sostanze dotate di varie attività biologiche, comunemente contenute all'interno di granuli o vescicole intracitoplasmatici. Studi epidemiologici eseguiti sui registri SEER negli Stati Uniti riportano un aumento dell'incidenza delle neoplasie neuroendocrine dal 1973 (1.09 casi/100.000 abitanti) al 2004 (5.25 casi/100.000 abitanti) (1).

In Europa è stata stimata un'incidenza dei tumori neuroendocrini di 25 casi/1.000.000 di abitanti, all'anno. La sopravvivenza a 5 anni è del 12% per i carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati (tutte le sedi, con esclusione della sede polmonare) e del 64% per i tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici (GEP) (2). Le neoplasie neuroendocrine pancreatiche (pNET) costituiscono il 5% delle neoplasie maligne pancreatiche.

## 3.0. SCOPO ED OBIETTIVI

Scopo ed obiettivi del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale sono garantire:

- Una presa in carico globale da parte del Centro Accoglienza Servizi (CAS);
- Una organizzazione efficiente e coerente del percorso di cura della malattia;
- La conformità agli standard nazionali e internazionali delle procedure diagnostiche e terapeutiche proposte;
- L'uso congruo delle risorse disponibili

La discussione tra gli estensori è avvenuta durante gli incontri del Gruppo di Studio sui Tumori Rari, nell'ambito della Rete Oncologica Piemonte-Valle D'Aosta.

E' previsto un aggiornamento annuale di tale documento. Il responsabile dell'aggiornamento del documento (per il biennio 2019-2020, la dr.ssa MP Brizzi) attua un piano di revisione periodica formalizzata che coinvolge gli estensori in toto. Sul documento aggiornato verrà riportata la data della revisione e le revisioni effettuate al documento.

Nel realizzare il presente PDTA sono state recepite e seguite le indicazioni fornite dal documento "Raccomandazioni per la costruzione di Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziale e profili integrati di cura, nelle aziende sanitarie della Regione Piemonte".

Il piano di elaborazione del percorso ha seguito le seguenti fasi:

- Individuazione di un gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;

- Acquisizione della letteratura scientifica aggiornata, con attenzione alle linee guida nazionali e internazionali;
- valutazione delle linee guida;
- definizione del percorso assistenziale, contenente le raccomandazioni derivate da linee guida e consigli derivati dagli esperti dei partecipanti alla discussione;
- discussione delle bozze del documento con i partecipanti, membri di società scientifiche;
- redazione ed approvazione del documento finale.

### **3.1 Centro Accoglienza Servizi (CAS) e Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC)**

Il percorso di cura si avvale del modello organizzativo della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta che ha come centro operativo il Centro Accoglienza Servizi (CAS) ed il Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC).

Il CAS di ciascuna azienda ospedaliera prende in carico i pazienti con neoplasia. Per i dettagli organizzativi del CAS si rimanda al paragrafo dedicato, presente sul sito della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.

Tempi di attesa per la presa in carico da parte del CAS: mediamente 5 giorni lavorativi.

Per ogni paziente preso in carico dal CAS è individuato un percorso diagnostico e stadiativo che prevede la prenotazione di ulteriori accertamenti indicati dalla esperienza dei componenti del gruppo [e.g. posti dedicati per tomografia computerizzata (TC), ecotomografia (ECT), ecocardiogramma, posizionamento di catetere venosi centrale (C.V.C.), fine needle aspiration (FNA) e visite specialistiche].

Il GIC sceglie di solito, come modalità di comunicazione al paziente delle decisioni terapeutiche, la stesura di una relazione clinica/verbale di incontro, sottoscritta da tutti gli specialisti presenti alla discussione del caso. La partecipazione del paziente al momento della verifica collegiale è auspicabile, ma non sempre percorribile (esempio condizioni cliniche scadute, lontananza geografica).

In fase diagnostica viene utilizzata l'esenzione 048 provvisoria, secondo le Direttive Regionali (DGR N°31-4960 del 28/11/2012).

### **4.0. ASPETTI DI ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA**

**Premessa.** La conferma diagnostica isto-citopatologica è da considerarsi requisito essenziale per le neoplasie neuroendocrine (NEN) del pancreas.

L' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera tutte le NEN pancreatiche come potenzialmente maligne, e suggerisce che siano classificate in base tipo di differenziazione, grado e stadio di malattia, definendo i criteri applicativi per tale iter diagnostico. I criteri correnti di classificazione sono espressi nella classificazione OMS del 2017 dei tumori delle ghiandole endocrine (3) (**Tabella 1**).

La classificazione e l'intero percorso diagnostico patologico sono specificamente disegnati per neoplasie asportate chirurgicamente, ma devono intendersi applicabili anche su campioni citologici o bioptici, seppur con alcuni limiti dovuti alla tipologia del materiale a disposizione (**Figura 1**).

### **Percorso diagnostico patologico su materiale operatorio.**

Le NEN del pancreas includono forme morfologicamente ben differenziate (indicate come tumore neuroendocrino, NET) e forme morfologicamente scarsamente differenziate (indicate come carcinoma neuroendocrino, NEC).

*Morfologia.* Il percorso diagnostico prevede un percorso algoritmico in cui alla base vi è il riconoscimento di una morfologia compatibile o suggestiva di una NEN. Le forme ben differenziate (NET) presentano una crescita ben differenziata di tipo cosiddetto "organoide" (a nidi o a trabecole) con minime atipie, sebbene aspetti meno comuni possano essere una morfologia di tipo solido o pseudo ghiandolare. I NEC hanno solitamente crescita diffusa o solida, con estesa necrosi e marcate atipie citologiche. Nei NEC sono riconosciuti due sottogruppi, rispettivamente di piccole e di grandi cellule, con morfologia analoga alle corrispettive controparti polmonari, ma con frequenza inversa (in area gastroenteropancreatica fino al 75% dei casi sono NEC di grandi cellule) (2). Vi sono infine le neoplasie miste, neuroendocrine e non neuroendocrine, definite nella classificazione OMS del pancreas come MiNEN (**Tabella 1**).

Sebbene nella maggioranza dei casi la componente neuroendocrina, che per definizione deve rappresentare almeno il 30% della neoplasia, sia composta da un NEC associato ad una componente di adenocarcinoma, sono state recentemente descritte forme di NET quale componente neuroendocrina di una forma mista, che presentano un comportamento clinico e biologico più indolente rispetto alle forme classiche (4).

*Definizione del fenotipo neuroendocrino.* L'identificazione del fenotipo neuroendocrino è condizione fondamentale per la diagnosi di NEN (5). Essa prevede l'impiego di specifici marcatori neuroendocrini, tra cui i principali sono la cromogranina A e la sinaptofisina.

Il primo presenta la migliore specificità, ma ha una sensibilità non elevata nelle lesioni scarsamente differenziate, con una positività di tipo focale per lo più a localizzazione paranucleare o assente, mentre il secondo presenta una migliore sensibilità anche in forme scarsamente differenziate, ma una minore specificità, essendo positiva anche in tessuti normali e patologici non neuroendocrini, quali ad esempio tessuti di derivazione neuronale e della corticale surrenalica. Per questo motivo si raccomanda l'utilizzo di entrambi i marcatori in combinazione. In casi dubbi, si possono utilizzare altri marcatori, quali CD56 (N-CAM), PGP 9.5 e neurofilamenti, che hanno tuttavia singolarmente una attendibilità diagnostica inferiore ai due precedenti. Recentemente, sono stati identificati inoltre marcatori di tipo trascrizionale, quali h-ASH1 e INSM1, che hanno una elevata specificità ed una particolare sensibilità anche nelle lesioni scarsamente differenziate (6,7).

*Definizione del grading tumorale.* All'interno della distinzione dicotomica tra NET e NEC, per ogni NEN deve essere definito il grado tumorale. Esso si basa sulla valutazione del numero di mitosi e dell'indice proliferativo valutato mediante colorazione immunostochimica per Ki-67. Il cut off proposto per distinguere tumori di grado 1 rispetto a grado 2 è di 2 mitosi/10 campi ad alto ingrandimento (HPF) e 3% di indice Ki-67.

Una conta mitotica superiore a 20/10HPF e un indice Ki-67 superiore a 20% definisce i tumori di grado 3. I tumori di grado 3 sono solitamente NEC, sebbene sia codificata nella classificazione delle NEN pancreatiche la possibilità di casi a morfologia ben differenziata (NET) ma con valori di indice mitotico e/o proliferativo indicativi di una lesione di alto grado. Si raccomanda di contare le mitosi in almeno 40 HPF in aree di maggiore densità mitotica, e di valutare il Ki-67 contando almeno 2000 nuclei in aree di maggiore proliferazione. Il grading tumorale non è però un sistema altamente riproducibile e necessita dello sviluppo di sistemi di implementazione.

*Definizione dello stadio tumorale.* La stadiazione delle NENs sottoposte a intervento chirurgico radicale segue lo schema del sistema TNM pubblicato dalla AJCC (8° edizione) (7). Lo schema prevede la stadiazione specifica dei tumori neuroendocrini del pancreas. I NEC sono invece sottoposti a stadiazione secondo i criteri codificati per la controparte non neuroendocrina. La definizione dello stadio patologico T (pT) include la valutazione della dimensione del tumore (che deve sempre essere indicata nel referto anatomico-patologico) e della profondità di infiltrazione tumorale, che deve sempre essere descritta. La stadiazione patologica N (pN) prevede pN0 in assenza di metastasi linfonodali e pN1 in presenza di metastasi, indipendentemente dal numero, dalla sede e dalle dimensioni dei linfonodi colpiti.

Il primo sistema di stadiazione TNM per le neoplasie neuroendocrine è stato tuttavia quello proposto dalla European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (8). Il sistema ENETS ed AJCC fino alla 7° edizione presentavano delle differenze fonte di problemi applicativi, ma il primo sulla base di dati di letteratura su ampie casistiche (9) si è dimostrato migliore in termini di predizione prognostica ed è stato incorporato nella ultima versione dell'AJCC.

*Parametri addizionali.* Vi sono alcuni parametri patologici che è raccomandabile inserire in un referto anatomico-patologico di NEN operato in quanto associate al comportamento clinico e biologico della malattia, sebbene non codificanti l'istotipo, il grado o lo stadio tumorale, e sebbene vi siano poche indicazioni di consenso in tal senso (10). Tra essi vi è la presenza di invasione vascolare e/o perineurale, la presenza di necrosi, e lo stato dei margini di resezione chirurgica con eventuale indicazione della distanza minima del tumore dagli stessi.

*Definizione dell'assetto ormonale/recettoriale.* Le NEN pancreatiche comprendono tumori funzionanti e non-funzionanti. La definizione del profilo di produzione ormonale (insulina, glucagone, somatostatina, VIP, gastrina, serotonina, calcitonina) può essere utile complemento alla diagnosi, ancorché la dimostrazione di prodotti ormonali non sia sinonimo di secrezione ormonale e non rappresenti pertanto prova di funzionalità della NEN, né autorizzi l'utilizzo a fini diagnostici della determinazione dei singoli ormoni. La determinazione dello stato di espressione recettoriale, in particolare dei recettori della somatostatina, non è ad oggi una indicazione assoluta. Tuttavia la sua valutazione in immunoistochimica, soprattutto per i sottotipi 2A e 5, può essere considerato un complemento alla determinazione *in vivo* mediante metodiche di medicina nucleare in quanto permette di identificare il tipo cellulare esprime il recettore ed è applicabile anche su materiale retrospettivo, valutabile quindi anche in lesioni chirurgicamente resecate in cui l'indagine *in vivo* non sia informativa. I metodi ad oggi disponibili hanno mostrato elevata riproducibilità inter- ed intra-laboratorio e l'espressione proteica del recettore tipo 2A ha mostrato una associazione anche con la risposta agli analoghi della somatostatina (11) ed un valore prognostico (12).

### **Percorso diagnostico patologico su materiale pre-operatorio.**

Una quota rilevante di NEN si manifesta come malattia avanzata al momento della diagnosi e pertanto inoperabile. Inoltre, anche in presenza di malattia potenzialmente operabile, il primo inquadramento diagnostico su materiale citologico o biotico è fondamentale per impostare l'iniziale percorso diagnostico strumentale e terapeutico.

Tuttavia, la tipologia di materiale pre-operatorio, sia esso citologico o biotico, è di per sé un fattore limitante la definizione di tutti i parametri sopra elencati, che sono la base per l'applicazione del sistema di classificazione OMS.

Il percorso diagnostico consente però di definire le due caratteristiche principali delle NEN, ovvero la natura neuroendocrina ed il tipo istologico.

Nel primo caso, l'attendibilità dei marcatori neuroendocrini non è inferiore su campioni pre-operatori rispetto ai campioni operatori, mantenendo le caratteristiche ed i limiti di sensibilità e specificità di ogni singolo marcatore sopra discusse. Nel secondo caso, la definizione di NET vs NEC è di solito possibile morfologicamente una volta che il fenotipo neuroendocrino sia accertato. In caso di lesioni di difficile inquadramento, l'aggiunta di marcatori immunohistochimici può aiutare nella definizione della lesione. Innanzitutto la valutazione del Ki-67 consente una distinzione tra forme di basso ed alto grado proliferativo che supporta la morfologia nella distinzione tra NET e NEC (13). Inoltre, sono anche stati proposti nella distinzione tra NET e NEC pancreatici marcatori immunohistochimici surrogati di determinate alterazioni genetiche - sebbene non clinicamente validati - sulla base dei differenti profili molecolari dei due gruppi di neoplasie in tale sede. In particolare, la perdita di positività per DAXX e/o ATRX è caratteristica dei NET, mentre la positività per p53 e la perdita di espressione di Rb1 sono caratteristiche dei NEC (14).

La determinazione invece del grading tumorale su materiale pre-operatorio presenta dei limiti. La valutazione dell'indice mitotico è infatti problematica sia per la presenza di artefatti da prelievo (schiacciamento, sfilacciamento delle cellule) sia per la scarsa rappresentatività del materiale (spesso inferiore al numero di campi ad alto ingrandimento previsti); la valutazione dell'indice di proliferazione è inoltre influenzata dalla eterogeneità tumorale (15).

Tuttavia, sebbene non raccomandabile, la valutazione dell'indice proliferativo come sistema di grading tumorale su materiale biotico può essere comunque indicativa qualora il materiale tumorale sia sufficientemente rappresentativo (16).

Un ultimo aspetto di informazione immunofenotipica che riguarda in particolare il materiale pre-operatorio è la definizione dell'origine primitiva di neoplasia. Infatti, il 10-15% delle NEN si presenta alla diagnosi a primitività occulta, mentre la strategia diagnostica strumentale e le scelte terapeutiche necessitano in larga misura della determinazione di una sede di origine, per valutare eventuali terapie chirurgiche di debulking, sospettare forme familiari, prevedere il comportamento clinico e arruolare il paziente in trial clinici.

Sebbene non risolutiva, la determinazione immunohistochimica di alcuni marcatori trascrizionali, non specifici di fenotipo neuroendocrino ma indicativi di provenienza di organo, può essere orientativa verso una potenziale origine primitiva pancreatica, limitando il campo alle neoplasie morfologicamente ben differenziate (NET). In particolare, la negatività per CDX-2, TTF-1 e OTP e la positività per PAX-8 è indicativa in un NET di una possibile origine pancreatica (o rettale) (5).

## 5.0. DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

La Cromogranina A (CgA) circolante è considerata il principale marker generico o "pan-neuroendocrino", utilizzabile indipendentemente dalla presenza di una attività secernente specifica del tumore e dalla eventuale sindrome correlata, essendo valida anche per le NEN non funzionanti. La sensibilità oscilla tra il 70% e il 90% (20), la specificità varia notevolmente e risente di numerosi possibili falsi positivi, tra i quali la gastrite cronica atrofica del corpo-fondo gastrico, l'infezione da *Helicobacter pylori*, l'utilizzo di inibitori della pompa protonica, le malattie infiammatorie croniche, l'ipertensione arteriosa non controllata, l'insufficienza renale. A causa dei numerosi e frequenti possibili falsi positivi, e delle diversità metodologiche nella misurazione plasmatica della CgA, questo marker non dovrebbe essere utilizzato come screening nell'approccio a pazienti che presentano generici sintomi gastrointestinali. L'uso della CgA è, infatti, limitato ai pazienti con una diagnosi documentata di NEN per monitorare l'andamento della malattia durante il follow-up e la risposta alla terapia medica.

Nel sospetto di "sindrome da carcinoide", il marker tumorale specifico è il dosaggio nelle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA). L'accuratezza di questo marker è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto a quello massimo normale. Il test ha una sensibilità di circa il 70% e una specificità fino al 100%. La secrezione di 5HIAA è una condizione rara nelle pNEN e il suo dosaggio dovrebbe essere limitato ad un migliore inquadramento della sindrome da carcinoide, e per monitorare la risposta alla terapia medica e l'eventuale progressione di malattia.

Livelli elevati di gastrinemia si riscontrano nel 98-99% dei pazienti affetti da sindrome di Zollinger Ellison (ZES) associata al gastrinoma. Una gastrinemia maggiore di 10 volte il valore massimo normale si osserva nel 40% circa dei pazienti, e tale riscontro è altamente indicativo per diagnosi di ZES. Possibili falsi positivi nel dosaggio di gastrinemia basale (ma non di gastrinemia dopo test di stimolo con secretina) sono l'uso di inibitori della pompa protonica e la presenza di una gastrite cronica atrofica.

Il sospetto diagnostico di insulinoma viene posto sulla base di sintomatologia suggestiva per ipoglicemia associata al rilievo di valori glicemici  $<55$  mg/dl ed alla remissione della sintomatologia stessa con assunzione di carboidrati (triade di Whipple). Il gold standard diagnostico è rappresentato dalla misurazione contestuale di glicemia, insulina e peptide C durante test del digiuno protratto a 72 ore. Il test viene considerato suggestivo per insulinoma in caso di valori di glicemia  $<45$  mg/dl associato ad incongrua secrezione insulinica ( $>3$   $\mu$ U/ml) e di C-peptide ( $>0.6$  ng/ml).

L'esecuzione del test del digiuno richiede l'ospedalizzazione del paziente per i potenziali rischi associati e consente identificazione di un insulinoma con una sensibilità del 97% e una specificità del 95% (21).

Nella diagnosi di glucagonoma viene raccomandata la valutazione della glicemia ed il dosaggio del glucagone, che deve essere inappropriatamente elevato ( $> 500-1000$  pg/ml). Livelli inferiori di glucagone si possono associare a cirrosi, pancreatite, diabete mellito, digiuno prolungato, sepsi, ustioni, insufficienza renale, iperglucagonemia familiare ed acromegalia.

Sono noti, inoltre, tumori neuroendocrini pancreatici secernenti somatostatina, VIP e polipeptide pancreatico i cui dosaggi non sono al momento eseguibili routinariamente nella comune pratica clinica. Nei casi invece di secrezione paraneoplastica da parte del tumore pancreatico di ACTH, GHRH, LHRH, renina, neurotensina, calcitonina, PTH-rP si rinvia ai laboratori presenti all'interno della Rete Oncologica, idonei al dosaggio dello specifico ormone e ai percorsi diagnostico – terapeutici delle rispettive patologie primitive (S. Cushing, acromegalia, tumore midollare della tiroide, ipertensioni secondarie, ipercalcemia paraneoplastica ecc).

## **6.0. PROCEDURE ENDOSCOPICHE**

La combinazione della tecnica endoscopica e di quella ecografica (ecoendoscopia) costituisce la più sensibile metodica di diagnosi delle pNEN, con una sensibilità globale del 87.2% e una specificità del 98%, dando conto di una accuratezza globale del 94%. L'ecoendoscopia (EUS), utilizzando frequenze ultrasoniche elevate, consente di visualizzare accuratamente i diversi strati istologici della parete gastrointestinale e di definire molto accuratamente la profondità di invasione parietale della NEN (stadio T) ed il coinvolgimento linfonodale loco-regionale (stadio N). L'EUS è oggi molto utilizzata per la definizione diagnostica delle pNEN di piccole dimensioni (2-3 mm) quali sono ad esempio gli insulinomi e i gastrinomi, con valori di sensibilità pari al 79-100% (22).

Il valore aggiunto che questa tecnica offre è la possibilità di ottenere un campione bioptico, che ha dimostrato di concordare strettamente con l'istologia definitiva ottenuta con l'atto operatorio, anche in termini di Ki67. L'EUS, inoltre, consente la più accurata valutazione della distanza della neof ormazione dal dotto pancreatico principale, informazione necessaria per scegliere tra una enucleo-resezione pancreatica e una resezione chirurgica maggiore. Va sottolineato che, al pari di altre tecniche di diagnostica strumentale, anche l'EUS deve essere considerata una procedura operatore-dipendente.

## **7.0. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA**

Gli esami di stadiazione, verranno richiesti in relazione alle condizioni cliniche, al sospetto diagnostico, alle opportunità terapeutiche. In linea generale i componenti del GIC, esperti in neoplasie rare, concorderanno il tipo di esame radiologico, i tempi e le modalità di esecuzione dell'esame radiologico. Nella scelta degli esami radiologici dovrebbe valere sempre il principio che l'informazione derivante dall'esame radiologico deve modificare l'atteggiamento terapeutico, altrimenti l'esame non andrebbe eseguito.

Gli esami richiesti potranno essere: ecografia (US), tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) in base alle sedi anatomiche potenzialmente interessate. Dopo l'esecuzione degli esami radiologici il GIC porterà avanti il programma terapeutico.

L'imaging radiologico si pone come primo obiettivo di discriminare una malattia "locoregionale" da una malattia metastatica.

L'ecografia con approccio trans-addominale è una metodica non invasiva, diffusa, ma operatore-dipendente. Data la sede anatomica, tale metodica ha bassa sensibilità per lo studio del pancreas e non può essere considerata come indagine di prima scelta nel percorso diagnostico delle pNEN. Nella malattia non avanzata l'uso raccomandabile degli US è dunque quello sopra citato dell'EUS.

La TC e la RM, possono evidenziare sia le caratteristiche morfologico-dimensionali sia le caratteristiche dinamiche di enhancement contrastografico delle lesioni primitive pancreatiche. Entrambi gli esami richiedono pertanto la somministrazione endovenosa di m.d.c. e un approccio multifasico, indispensabile per una corretta identificazione e caratterizzazione delle lesioni. Si riportano in letteratura sensibilità analoghe tra TC e RM (69%–94% per la TC; 74%-94% per la RM). La TC torace-addome-pelvi è l'esame radiologico di scelta per l'identificazione e la stadiazione delle GEP NEN.

Il fegato è frequentemente interessato da metastasi da GEP NEN; in circa la metà dei casi esse sono presenti già alla prima diagnosi. Talora la metastatizzazione epatica può essere di tipo miliariforme e le lesioni di piccole dimensioni sono di difficile identificazione per qualsiasi metodica. Poiché le metastasi epatiche da GEP NEN sono spesso ipervascolari, è necessario, anche per questa indicazione, uno studio contrastografico multifasico. La TC ha riportato una sensibilità media dell'82%-100% e una specificità dell'83%-100%. Il valore complessivo di accuratezza diagnostica della RM riportato in letteratura è dell'80%-85%, con una sensibilità del 55%-79%, e una specificità del'88%-100%.

La RM è da considerarsi di prima scelta per lo studio delle metastasi ossee e del sistema nervoso centrale e di ausilio alla TC quando questa non sia conclusiva o controindicata.

Rispetto alla TC la RM offre un contrasto intrinseco superiore tra i tessuti molli e, grazie all'assenza di radiazioni ionizzanti, può essere utilizzata nello studio di pazienti giovani.

Tuttavia la RM è meno diffusa della TC, richiede tempi più lunghi di esecuzione ed è perciò più suscettibile di artefatti da movimento.

## 8.0. DIAGNOSTICA DI MEDICINA NUCLEARE

Le tecniche funzionali di medicina nucleare sfruttano l'espressione di sstr, in particolare il sottotipo 2 (sstr-2), da parte delle cellule tumorali neuroendocrine o la capacità di utilizzare precursori amminici legati al metabolismo dei tumori neuroendocrini.

L'*imaging* funzionale è utile per la localizzazione del tumore primitivo, la stadiazione e la caratterizzazione delle lesioni tumorali in termini di espressione di sstr, di metabolismo delle neuroamine, di consumo di glucosio, per la ristadiatione della malattia durante e dopo i trattamenti e per la valutazione prognostica della malattia.

Pertanto le metodiche diagnostiche funzionali consentono di stadiare la malattia mediante acquisizione di immagini sul corpo intero (*whole body*) per la ricerca del tumore primitivo nei casi di diagnosi di metastasi ad origine sconosciuta, per l'identificazione di metastasi a distanza extra-addominali e valutare l'espressione recettoriale, informazione necessaria sia ai fini prognostici che terapeutici (possibilità di trattamento con SSA "freddi" o con terapia radiorecettoriale).

Peraltro questo tipo di imaging non dà informazioni sul grado di differenziazione o sulla secrezione ormonale specifica del tumore.

Sebbene si tratti di un argomento ancora dibattuto, secondo alcune opinioni esiste la possibilità dell'inibizione competitiva della captazione tumorale da parte dell'analogo "freddo" (l'analogo della somatostatina non marcato somministrato per via parenterale) se somministrato in prossimità dell'esame. Per tali motivi si consiglia sempre di interrompere la terapia con analoghi freddi *short-acting* per almeno 48 ore e le formulazioni *long-acting* per almeno 3-4 settimane dall'esame.

Le tecniche di Medicina Nucleare, utilizzate in associazione alle metodiche radiologiche contrastografiche (TC e RM), rappresentano le tecniche strumentali di scelta per la diagnosi e la stadiazione delle pNEN.

### **PET con 68Ga e SRS**

La SRS e la 68Ga-PET trovano applicazione sia nelle forme funzionanti sia in quelle non funzionanti. Gli altri traccianti PET (essenzialmente la 18F-DOPA) sono utili in caso di negatività dell'*imaging* recettoriale.

La PET con 68 Ga-DOTATOC è superiore alla SRS per sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica. In generale per i GEP NET sono riportati valori di sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica per la PET, rispettivamente, del 97%, 92% e 96%, rispetto 61%, 71% e 63% per la TC e 52%, 92% e 58% per la scintigrafia convenzionale con 111In-pentetreotide. In generale si suggerisce che la SRS con 111In-pentetreotide (OctreoScan®) non dovrebbe essere eseguita in caso di sospetto di lesioni al di sotto di 1.5 cm per il limite intrinseco di risoluzione spaziale della metodica.

Pertanto, la PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi offre diversi vantaggi rispetto alla tecnica scintigrafica convenzionale: la maggior risoluzione spaziale consente un'eccellente qualità delle immagini con il rilevamento anche di lesioni inferiori ai 10 millimetri; la rapidità di esecuzione dell'esame, che si espleta in un giorno solo e la possibilità di una quantificazione standardizzata delle aree di captazione mediante il parametro SUV (*standardized uptake value*), offrono ulteriori vantaggi per la miglior gestione del paziente.

### **PET metaboliche**

Esistono modalità alternative di *imaging* per le NEN, ovvero la PET con 18F-DOPA e la PET con 18F-FDG. La PET con traccianti metabolici è un esame non convenzionale e va considerato solo in casi selezionati quando le metodiche recettoriali sono negative.

La PET con 18F-DOPA ha un'elevata sensibilità e accuratezza per NEN dell'intestino (93 e 89%, rispettivamente).

La sensibilità della PET con 18F-FDG PET per le NEN è generalmente bassa, (58%). Questa tecnica può peraltro avere valore prognostico nelle GEP NEN. In particolare è stato indicato che un SUVmax della PET > 9 e un alto indice Ki67 fossero fattori predittivi della sopravvivenza globale, mentre un SUVmax > 3 fosse l'unico fattore predittivo di sopravvivenza libera da progressione.

### **Conclusioni**

È dimostrato che la PET recettoriale ha una maggiore sensibilità (97%) rispetto alla TC (61%) e alla scintigrafia convenzionale con 111In-pentetreotide (52%) per la rilevazione di piccole lesioni linfonodali o scheletriche, o lesioni in sedi insolite, come mammella, utero e prostata.

Queste caratteristiche hanno reso la PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi, quando disponibile, l'esame di prima scelta in ambito medico nucleare.

Nell'ambito della rete oncologica Piemonte e Valle D'Aosta è possibile effettuare la PET con 68 Ga-DOTA-peptidi in 4 centri (Medicina Nucleare dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Medicina Nucleare Azienda USL della Valle D'Aosta, Medicina Nucleare dell'AO Mauriziano di Torino, Centro Affidea di Torino).

### **9.0. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA INVASIVA (agobiopsia percutanea imaging guidata)**

Nei pazienti con neoplasia metastatica o in quelli in cui la biopsia non possa essere eseguita per via ecoendoscopica, è indicata l'agobiopsia percutanea imaging-guidata.

Per tutte le procedure diagnostico-invasive e nelle terapie locoregionali deve essere prevista, là dove clinicamente indicato, profilassi di reazioni avverse acute da stress dovute al rilascio di ormoni/amine. La profilassi richiede l'utilizzo di appropriati trattamenti e farmaci specifici (analoghi della somatostatina per via endovenosa o sottocute, soluzione glucosata, glucagone, etc).

### **AGOBIOPSIA IMAGING-GUIDATA**

Sotto la guida dell'imaging (ecografia/TC) è possibile effettuare l'agobiopsia per la tipizzazione di una lesione focale epatica o di una massa pancreatica; tale manovra consiste nel prelievo, mediante un ago dedicato, di un piccolo campione di tessuto, da sottoporre a esame cito/istologico, nei pazienti in cui la tipizzazione sia indispensabile al management della malattia.

Costituiscono infatti controindicazioni in primis il caso in cui il paziente non sia candidabile a successive terapie per compromissione delle condizioni generali o per estensione della malattia neoplastica; in secondo luogo è necessario correggere condizioni di coagulopatia/piastrinopenia, legate a co-morbilità o terapie anticoagulante/antiaggregante. E' ovviamente controindicazione assoluta il mancato consenso da parte del paziente. Prima della manovra è raccomandabile una valutazione preliminare del paziente o almeno della documentazione da parte del medico esecutore, che, all'occorrenza, potrà decidere di effettuare esami di imaging aggiuntivi prima di esprimersi (preferibilmente sotto forma di Consulenza Radiologica) sulla fattibilità e la condivisa indicazione della biopsia. La modalità di prenotazione deve essere chiarita in ogni PDTA aziendale per agevolare gli altri operatori e i pazienti stessi.

Il paziente può arrivare il mattino dell'esame direttamente dal proprio domicilio, ma digiuno da almeno 4 ore; salvo complicanze non è necessario il pernottamento, ma solo il ricovero diurno. Solo in casi estremamente selezionati potrebbe essere necessaria una sedazione leggera; normalmente la procedura viene eseguita in semplice anestesia locale. Per la preparazione e gestione del paziente si rimanda ai PDTA delle singole aziende ospedaliere.

Le complicanze, rare (1-3%) ma possibili, consistono in dolore, ipotensione, sanguinamento, infezioni, pancreatite acuta, seeding o perforazioni di organi cavi (molto raramente), da gestirsi in base all'evento. In caso di complicanze è necessario stabilizzare il paziente e contattare il medico che ha effettuato la biopsia, per un eventuale controllo radiologico. In casi dubbi non si deve esitare a prolungare l'osservazione clinica e a effettuare tutti gli approfondimenti necessari. E' infine prudentiale il riposo nelle 24 ore successive alla manovra. Al momento della dimissione verrà rilasciata al paziente una lettera di dimissione con le modalità di ritiro dell'esito della biopsia e indicazioni utili in caso di insorgenza di complicanze tardive.

## **10.0. TRATTAMENTO MEDICO**

### **10.1. TERAPIA CON ANALOGHI FREDDI DELLA SOMATOSTATINA**

- I tumori neuroendocrini del pancreas (pNETs) si classificano in funzionanti e non funzionanti in base alla presenza o meno di una sindrome clinica associata agli ormoni prodotti. Fra i primi i più frequenti sono insulinomi e gastrinomi mentre sono più rari glucagonomi, VIPomi, somatostatini, GRHomi, ACTHomi, PTHrp-omi con conseguenti differenti sindromi cliniche di

presentazione. Caratteristica comune di queste neoplasie è la presenza in oltre l'80% dei casi di recettori per la somatostatina (SS), con espressione recettoriale variabile (23).

- La somatostatina è un ormone peptidico prodotto sia a livello ipotalamico sia del tratto gastroenterico con un noto effetto inibente sulla secrezione di molti peptidi e su varie funzioni digestive. Tali azioni sono mediate dall'interazione della SS con una famiglia di recettori (SSTR) ad alta affinità denominati SSTR 1-2-3-4-5.
- Mentre gli effetti antisecretivi della somatostatina vengono mediati dai recettori 2 e 5, studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato un effetto antineoplastico diretto ad alte dosi mediato soprattutto dai recettori 3 ed indiretto, attraverso l'inibizione di fattori di crescita, dell'angiogenesi e la modulazione dell'attività immunologica.
- La breve emivita della SS ne rende complicato l'impiego nella pratica clinica e pertanto, a partire dagli anni 80, sono stati sviluppati analoghi della SS a più lunga emivita (SSRA). Sono al momento disponibili l'octreotide fiale sc con durata d'azione di circa 8 ore, octreotide nella sua formulazione a lunga durata d'azione (octreotide-LAR 20 e 30 mg 1 fiala ogni 28 giorni) e lanreotide sia nella formulazione RP, (30 – 60 mg 1 fl im ogni 14 giorni) sia nella formulazione autogel (90, 120 mg 1 fl sc ogni 3-4 settimane): entrambi si legano principalmente ai recettori tipo 2 e 5 per la somatostatina.
- L'efficacia degli analoghi della SS nel trattamento dei pNET funzionanti è stata confermata in numerosi studi clinici, ottenendo un adeguato controllo dei sintomi in circa 3 pazienti su 4 impiegando SSRA long-acting, senza significativa differenza tra lanreotide e octreotide. La risposta clinica non sembra essere sempre correlata ad una risposta biochimica (documentata in circa la metà dei pazienti sintomatici trattati con SSRA) (24).
- L'effetto antiproliferativo degli analoghi della SS è stato dimostrato in due RCT (studi randomizzati controllati). Nello studio PROMID (Octreotide LAR) (25) e nello studio CLARINET (Lanreotide Autogel) (26), gli analoghi della somatostatina si sono dimostrati efficaci in pazienti con tumori ben differenziati metastatici e in pazienti affetti da tumore neuroendocrino grado 1 – 2 (Ki67 < 10%), non funzionanti prevalentemente pancreatici con malattia metastatica o avanzata stabile da almeno 6 mesi, con imaging positivo per espressione di SSTR.
- L'utilizzo di octreotide LAR e di lanreotide è al momento limitato dal punto di vista prescrittivo alla dose massima rispettivamente di 30 mg ogni 28 gg e di 120 mg/28 giorni. E' consigliato iniziare la terapia con analoghi con la formulazione di octreotide sc alla dose di 100 –

600 mcg/die in 2-4 dosi refratte nella giornata per 2 settimane per testarne la tollerabilità e solo successivamente passare alla formulazione long acting. La terapia sc andrà proseguita per almeno due settimane dopo inizio della terapia long acting in presenza di tumori funzionanti per evitare un peggioramento della sintomatologia clinica nelle prime settimane di terapia e fino al raggiungimento dello steady state delle formulazioni a lunga durata d'azione.

- Al momento tutte le linee guida disponibili delle principali società scientifiche (**ENETS 2016, ESMO 2012, AIOM 2018, NCCN 2019**) posizionano la terapia con analoghi della somatostatina in prima battuta nel tumore neuroendocrino del pancreas funzionante o in progressione. In accordo con i dati Promid e soprattutto Clarinet, le recenti linee guida NCCN 1.2019 propongono il trattamento con octreotide e lanreotide anche nei pazienti metastatici con malattia stabile e a lenta progressione.
- La terapia con analoghi della somatostatina è fortemente raccomandata nel pre intervento in tutte le forme di tumore neuroendocrino funzionante, con la sola eccezione dei pazienti affetti da insulinoma, in cui una dose test di analoghi a breve emivita andrebbe effettuata in regime ospedaliero specialistico visto il possibile peggioramento del quadro metabolico a seguito dell'inibizione degli ormoni della contro-regolazione da parte della terapia stessa.
- L'uso degli SSA con intento adiuvante dopo trattamento chirurgico radicale (R0) o macroscopicamente radicale (R1) in pazienti senza evidenza clinica, strumentale e biochimica di malattia, è al momento controverso e non indicato al di fuori di studi clinici.
- Gli analoghi della somatostatina hanno dimostrato un elevato grado di sicurezza e tollerabilità ed i principali effetti collaterali riportati sono soprattutto di tipo gastroenterico (diarrea, steatorrea, dolori addominali, flatulenza, colelitiasi, deficit di vitamina B), dolore nella sede di iniezione, un effetto negativo sul metabolismo glicidico ed un'inibizione dei livelli di TSH. Raramente sono segnalati alopecia, allungamento del QT ed aritmie e pancreatiti acute.
- La terapia con analoghi della somatostatina nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino nel contesto di sindromi famigliari (MEN) ha dimostrato in alcuni case report ed in studi retrospettivi di essere efficace nel controllo della sintomatologia. Per la rarità della patologia, la scarsità dei dati disponibili e la complessità della sindrome stessa è fortemente raccomandata la pianificazione del migliore percorso diagnostico terapeutico all'interno di un team multidisciplinare ad elevata specializzazione.

- Il follow up dei pazienti in terapia con analoghi della somatostatina, in accordo con le linee guida ENETS, è riassunto nella Tabella 3.

## 10.2 INTERFERONE

L'interferone alfa viene secreto in condizioni fisiologiche come risposta a insulti virali, microbici, cellule tumorali, antigeni. L'attività antitumorale dell'interferone si esplica attraverso diverse vie metaboliche, il cui risultato finale è una inibizione del ciclo cellulare, un effetto anti-proliferativo e un effetto anti-angiogenetico. Nell'ambito dei tumori pNET, l'interferone alfa può essere prescritto in regime di rimborsabilità dal SSN e trova le stesse indicazioni degli analoghi della somatostatina, ad eccezione della crisi da carcinoide. Di solito viene somministrato ad una dose di 3–5 MUI, 3 volte a settimana. Il farmaco viene utilizzato soprattutto in Nord Europa, mentre in Italia il suo uso è limitato a causa della sua scarsa maneggevolezza.

## 10.3. TELOTRISTAT

Il farmaco è indicato per il trattamento della diarrea da sindrome da carcinoide in associazione con la terapia con SSA in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la terapia con SSA. Ad oggi il farmaco è in classe C.

## 10.4. TERAPIA RADIORETTORIALE

La terapia radiorettoriale (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) rappresenta una innovazione molto promettente per il trattamento delle NEN avanzate, che si basa sul *targeting* specifico delle cellule tumorali che sovra-esprimono i sstr, mediante peptidi SSA radiomarcati con radionuclidi emettitori di particelle beta: il radio-composto raggiunge il tumore e le metastasi attraverso l'internalizzazione mediata dai recettori (sstr) ed espleta il suo effetto radioterapico sulle strutture cellulari sensibili, quali il DNA.

- I farmaci utilizzati sono 90Y-DOTA-Tyr3-octreotide o 90Y-DOTATOC o 90Y-octreotide e, più recentemente, 177Lu-DOTA-Tyr3-octreotate o 177Lu-DOTATATE o 177Lu-octreotate ed erogano dosi di radiazioni adeguate al raggiungimento di rilevanti risposte tumorali.
- I pazienti candidati a ricevere la terapia con gli analoghi radiomarcati della somatostatina sono quelli che presentano lesioni che abbiano una sufficiente densità di sstr, e quindi con una captazione adeguata (almeno uguale a quella del fegato sano) all'*imaging* recettoriale con

OctreoScan o PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi. Questo criterio di selezione è fondamentale, poiché permette di erogare elevate dosi al tumore, risparmiando i tessuti normali.

- La PRRT è tipicamente frazionata in più cicli. L'attività massima cumulativa somministrabile dipende dall'irradiazione dei reni, che sono gli organi dose-limitante. La soglia di dose assorbita è convenzionalmente fissata a 25-27 Gy, o, meglio, a circa 40 Gy di dose bioeffettiva.
- Al fine di ridurre la dose renale, i pazienti ricevono una protezione renale con un'infusione endovenosa di aminoacidi a carica positiva, quali lisina o arginina.
- In oltre 15 anni di studi di fase I / II, nonostante la mancanza di omogeneità tra gli studi, la PRRT ha dimostrato di essere una terapia attiva, potenzialmente efficace e che potrebbe migliorare la sopravvivenza.
- Il radiopeptide più comunemente utilizzato nei primi 8-10 anni di esperienza è stato  $^{90}\text{Y}$ -octreotide. Tutti i risultati pubblicati derivano da diversi studi di fase I / II e rappresentano un gruppo eterogeneo in termini di criteri di inclusione e schemi di trattamento. Come conseguenza, un confronto diretto tra gli studi è oggi praticamente impossibile. Tuttavia, anche con questi limiti, sono state riportate risposte obiettive variabili dal 6 al 37% dei pazienti.
- In una serie retrospettiva di 310 GEP-NEN trattate con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate, la PRRT è risultata efficace. I pazienti che hanno mostrato risposta obiettiva al trattamento avevano una sopravvivenza globale mediana > 48 mesi, con una mediana di PFS di 33 mesi. Sebbene derivanti da una analisi retrospettiva di una popolazione di pazienti non tutti con NEN in progressione al basale, questi dati di intervallo libero da progressione di malattia (PFS) e sopravvivenza globale (OS) spingono alla validazione di tale terapia con studi prospettici randomizzati di fase III, al momento in corso. Questi dati si pongono in modo favorevole rispetto ad altri trattamenti, come la chemioterapia, in termini di rapporto costo/ beneficio e di tollerabilità.
- In uno studio prospettico condotto su 51 pazienti trattati con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate, l'analisi di una sottopopolazione di 39 pazienti in progressione al momento dell'arruolamento ha mostrato che il PFS correlava allo stesso modo con la stabilità di malattia e la risposta, indicando che l'efficacia potrebbe essere indipendente dall'ottenimento di una vera risposta parziale nei tumori in progressione al basale.
- Più recentemente, è stato dimostrato in una serie di 1109 pazienti, tra i quali 821 affetti da GEP NEN, trattati con  $^{90}\text{Y}$ -octreotide, le risposte morfologiche e sintomatiche avevano un impatto

sulla sopravvivenza. Il miglior fattore predittivo di sopravvivenza è stata la captazione del tumore all'*imaging* recettoriale basale.

- La PRRT è generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali acuti, quali nausea o astenia, sono generalmente lievi e di breve durata. Da un punto di vista ematologico, le tossicità gravi (grado 3 o 4 WHO) si verificano in meno del 13% dei casi dopo 90Y-octreotide e in meno del 10% dopo 177Lu-octreotate.
- Gli effetti cronici e permanenti sui reni e sul midollo osseo sono generalmente lievi se vengono adottate le necessarie precauzioni, come ad esempio la co-infusione di aminoacidi con carica positiva e frazionamento dell'attività cumulativa.
- Attualmente, con il miglioramento delle conoscenze tecniche sulla PRRT, i casi di danno renale grave sono molto rari. Gli studi hanno dimostrato che ci sono dei parametri clinici da considerare attentamente prima della terapia, in particolare il diabete e l'ipertensione di lunga data e scarsamente controllata, che rappresentano dei fattori di rischio per la tossicità renale tardiva (con una soglia di dose bio-effettiva renale inferiore rispetto ai pazienti non affetti, di circa 28 Gy).
- La terapia con 177Lu-octreotate migliora significativamente la qualità di vita e i sintomi dei pazienti affetti da GEP NEN, in particolare l'astenia, l'insonnia, il dolore. L'effetto è più marcato nei soggetti con risposta obiettiva del tumore, ma, sorprendentemente, si manifesta anche in quelli con malattia in progressione. In uno studio su 265 pazienti trattati con 177Lu-octreotate, non si è verificato alcun peggioramento della qualità di vita in coloro che erano asintomatici *ab initio*, mentre è stato osservato un miglioramento evidente in coloro che avevano ricevuto la terapia in condizioni cliniche non ottimali.
- In conclusione si può affermare che sulla base degli studi di fase II pubblicati, più di 3000 pazienti in totale sono stati trattati in Europa, con percentuali di risposte obiettive variabili tra il 20% e il 40%. Le risposte obiettive sono più frequenti nelle NEN del pancreas e del retto rispetto a quelle del piccolo intestino.

Recentemente sono stati presentati i risultati preliminari del primo studio prospettico, internazionale, randomizzato, di fase III, NETTER-1, che prevedeva un confronto diretto tra la terapia con 177Lu Dotatate + octreotide LAR 30 mg mensile e la sola terapia con octreotide LAR 60 mg mensile (27). Dallo studio emerge che la terapia radiorecettoriale + analogo è più efficace del singolo analogo, in termini di intervallo libero da progressione di malattia (non raggiunto *versus* 8.4 mesi,  $p < 0.0001$ ) e attività (risposte obiettive 19% *versus* 3%,  $p < 0.0004$ ).

## 10.5. CHEMIOTERAPIA IN PNET G1-G2

La chemioterapia può essere considerata nel percorso terapeutico dei pazienti affetti da pNET G1/G2. Il setting di applicazione della chemioterapia è quello metastatico; non vi sono, ad oggi, dati di letteratura per consigliare il ricorso alla chemioterapia a scopo adiuvante dopo chirurgia radicale.

Al momento non è possibile definire quale trattamento citostatico offrire in prima linea ai pazienti affetti da pNET. La scelta del timing e della schedula chemioterapica è attualmente legata alle caratteristiche del paziente e della neoplasia in ogni singolo caso clinico. Nella scelta sono da considerare i seguenti parametri: età, PS, numero di sedi metastatiche, grading, rapidità di progressione.

Quali farmaci:

- la streptozotocina (STZ) è stata approvata nel 1982 dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento delle pNET avanzate. In Italia, tuttavia la STZ non è mai stata introdotta in commercio.
- la temozolomide (TMZ) è il farmaco più maneggevole tra gli alchilanti usati nelle pNET, anche perché è somministrata per via orale. In letteratura ci sono alcune evidenze di attività sia retrospettive che prospettiche. In Italia, sul piano burocratico la TMZ può essere richiesta come terapia delle NEN avanzate, attraverso una procedura correlata alla legge 648/96, qualora “non si ritenga di praticare la streptozotocina”.
- l'oxaliplatino è da considerarsi attivo nelle pNET.
- la capecitabina può essere utilizzata solo sulla base dell'estensione della nota AIFA 648, che ne permette l'utilizzo “come alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale”.

Nel 2018 sono stati presentati al congresso ASCO i risultati preliminari dello studio di fase II randomizzato E2211, condotto su pazienti affetti da neoplasia pNET, G1-G2, metastatici. 144 pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con temozolomide da sola o in associazione a capecitabina. L'associazione dei due farmaci risulta vincente in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da progressione di malattia. Il grado di differenziazione non influenza l'efficacia del trattamento. Questo è il primo studio prospettico randomizzato condotto in pazienti affetti da pNET con tali agenti chemioterapici e dimostra il più lungo PFS mai riportato per queste neoplasie. Siamo in attesa dei dati definitivi.

## 10.6. FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE NEI PNET G1-G2

I farmaci a bersaglio molecolare approvati nei pNET sono everolimus, inibitore di mTOR, e sunitinib, inibitore tirosinchinasico (PDGFR, VEGFR, c-KIT, RET, FLT3). Entrambi i farmaci sono stati approvati sulla scorta del beneficio in termini di PFS, quando confrontati con placebo, nell'ambito di studi registrativi di fase III. Il reale impatto sulla sopravvivenza non è valutabile.

- La terapia con everolimus è raccomandata nelle pNEN ben/moderatamente differenziate, avanzate, in progressione radiologica. Il beneficio di everolimus si è manifestato per tutte le caratteristiche basali, quali *performance status*, pregressa chemioterapia e pregresso trattamento con analoghi della somatostatina (28). Everolimus costituisce una opzione terapeutica nei pNET dopo fallimento di una precedente linea di trattamento (con analoghi della somatostatina e/o chemioterapia), ma può essere considerato in prima linea in casi selezionati in alternativa alla chemioterapia o a terapie loco regionali.

- La terapia con sunitinib è raccomandata nelle pNET, avanzate, in progressione radiologica (29). In considerazione della chiusura anticipata dello studio registrativo di sunitinib, l'FDA ha commissionato uno studio di fase IV post-marketing al fine di acquisire maggiori dati sull'efficacia e la tolleranza del farmaco. In questo studio 61 pazienti mai trattati e 45 pazienti sottoposti a precedenti trattamenti, hanno ricevuto sunitinib. La PFS è risultata 13.2 e 13.0 mesi, rispettivamente, nei pazienti che non avevano e che avevano ricevuto precedenti linee di trattamento (30).

- Ad oggi non esistono dati sulla sequenza ottimale di everolimus e sunitinib, né sul posizionamento di everolimus e sunitinib rispetto ad altre terapie mediche. Un beneficio in termini di PFS è stato evidenziato indipendentemente dall'aver ricevuto o meno un precedente trattamento con analogo della somatostatina o dall'aver ricevuto o meno un trattamento chemioterapico.

La nuova classificazione WHO 2017 per le neoplasie neuroendocrine a primitività pancreatica, differenzia il grado 3 in due sottoclassi, NET G3 e NEC G3. Gli studi che hanno portato all'approvazione di everolimus e sunitinib hanno considerato quale criterio di inclusione nello studio la morfologia ben differenziata del tumore, piuttosto che il Ki-67. Nel sottogruppo pNET G3 della classificazione WHO 2017, dovrà essere considerata la morfologia nella valutazione dei pazienti candidabili al trattamento con everolimus e sunitinib.

## **10.7. CHEMIOTERAPIA NEI PNEC G3**

### **MALATTIA LOCALIZZATA**

- Se paziente candidabile a chirurgia: resezione chirurgica  $\pm$  chemioterapia\*  $\pm$  radioterapia.
- Se paziente non candidabile in prima battuta a chirurgia: chemioterapia\*/radioterapia con intento radicale (schemi come per il microcitoma polmonare).
- L'associazione degli analoghi della somatostatina con la chemioterapia non trova indicazione, in questo contesto, in assenza di sindrome.

### **MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA E NON CANDIDABILE A CHIRURGIA**

- Radioterapia + chemioterapia\*
- L'associazione degli analoghi della somatostatina con la chemioterapia non trova indicazione, in questo contesto, in assenza di sindrome.

\*Chemioterapia: preferibilmente Cisplatino (o, in alternativa, Carboplatino) + Etoposide (tale schema pare più efficace in pNEC (31).

### **MALATTIA METASTATICA**

#### **Chemioterapia di I linea**

- In pazienti con pNET G3 e pNEC, chemioterapia con Cisplatino (o Carboplatino) + Etoposide.
- In pazienti con pNET G3, considerare regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti derivati del Platino oppure l'associazione Cisplatino + Irinotecan (31).

#### **Chemioterapia di II linea**

Una seconda linea chemioterapica dopo regimi contenenti platino non è stata definita. In pazienti con pNET G3 avanzati e in progressione dopo CT di I linea contenente Platino potrebbero essere considerati regimi contenenti Irinotecan o Temozolomide.

Sono in corso studi clinici di fase II e III, randomizzati, finalizzati alla valutazione dell'efficacia di nuovi schemi terapeutici. E' sempre opportuno considerare l'inserimento del paziente in protocolli di studio dedicati.

## **11.0. TRATTAMENTO CHIRURGICO**

### **TUMORI NEUROENDOCRINI PANCREATICI NON LOCALMENTE AVANZATI**

In ogni intervento chirurgico proposto per il trattamento di un pNET/pNEC è fortemente raccomandato associare la colecistectomia per prevenire la calcolosi colecisto-coledocica, possibile complicanza iatrogena legata all'utilizzo di somatostatina e/o suoi analoghi.

### **GASTRINOMA**

La chirurgia è l'unico trattamento che può curare in modo radicale il gastrinoma pancreatico. L'accesso laparoscopico non è attualmente considerato il trattamento standard per la difficoltà nella stadiazione intraoperatoria legata al frequente interessamento della zona del triangolo del gastrinoma.

Il trattamento varia a seconda che si consideri il gastrinoma sporadico o associato a MEN1.

L'intervento chirurgico risulta essere un gesto curativo radicale nei gastrinomi sporadici, in particolare se di dimensioni inferiori a 2 cm.

Il ruolo della chirurgia nei pazienti con ZES senza MEN1 e con imaging preoperatorio negativo è controverso; uno studio recente ha dimostrato che nei pazienti con ZES sporadico l'esplorazione chirurgica comprensiva di duodenotomia di routine, esplorazione ecografica intraoperatoria e linfadenectomia permette di reperire i tumori nel >98% dei pazienti indipendentemente dall'imaging. Pertanto, la raccomandazione è che tutti i pazienti ZES senza MEN1 che non hanno controindicazioni mediche dovrebbero subire un'esplorazione chirurgica da parte di un chirurgo esperto nel trattamento dei gastrinomi. In caso di controindicazioni alla chirurgia è consentita l'osservazione.

I gastrinomi situati nella testa pancreatica devono essere enucleati, a meno che la neoplasia non sia situata a distanza inferiore di 3 mm dal dotto pancreatico maggiore. In tal caso si propone una resezione che deve essere però il più limitata possibile nell'intento di conservare la maggior parte del tessuto pancreatico sano.

I gastrinomi della coda devono essere trattati con resezioni pancreatiche distali. La conservazione della milza è consentita.

Studi recenti su pazienti con P-NET hanno riportato che lo stato dei linfonodi e il numero di nodi positivi ha un valore prognostico importante. Inoltre, alcuni autori suggeriscono che la linfadenectomia possa ridurre l'insorgere di recidive e migliorare la sopravvivenza.

Questo risultato supporta la raccomandazione che la rimozione sistematica dei linfonodi nell'area peritumorale dovrebbe far parte di qualsiasi atto chirurgico per il gastrinoma localizzato sporadico. La duodenocefalopancreasectomia (DCP) non è di solito raccomandata a meno che si tratti di multipli gastrinomi oppure di una lesione singola ma di dimensioni tali da non consentire enucleo-resezione, oppure in caso di recidiva locoregionale.

Il trattamento chirurgico dei pazienti MEN1 / ZES, continua a rimanere controverso.

Alcuni studi dimostrano come i pazienti MEN1 / ZES, nonostante generalmente abbiano più frequentemente piccoli gastrinomi duodenali e metastasi linfonodali, possano essere curati con un intervento chirurgico esteso come la DCP. Tuttavia, al momento, questa operazione non è raccomandata di routine a causa:

- delle potenziali complicanze a breve e lungo termine;
- dell'eccellente prognosi dei P-NET  $\leq 2$  cm (tassi di sopravvivenza fino al 100% a 15 anni);
- della possibilità di ottenere generalmente un buon controllo dell'ipersecrezione gastrica con terapia medica.

## **INSULINOMA**

Negli insulinomi localizzati, l'enucleo-resezione deve essere sempre preferita rispetto alle resezioni pancreatiche in qualsiasi sede si trovi il pNET, a meno che questo sia situato a distanza inferiore di 3 mm dal dotto pancreatico maggiore. In tal caso resezioni pancreatiche, centrali, distali oppure DCP devono essere eseguite mirando però sempre al massimo risparmio di tessuto sano. La linfoadenectomia non è raccomandata e dovrebbe essere eseguita solamente nei casi in cui esista il forte sospetto di insulinoma maligno. Il tasso di cura in questi casi può raggiungere il 98%-100%. Il trattamento chirurgico standard prevede come primo atto l'esplorazione con palpazione ed ecografia intraoperatoria dell'intera ghiandola; l'accesso mini-invasivo (laparoscopico/robotico) è attualmente proposto nel caso in cui il pNET sia stato chiaramente identificato all'imaging preoperatorio; esso raggiunge tassi di guarigione paragonabili alla chirurgia aperta.

Per contro, nei rari casi in cui il pNET non è stato chiaramente identificato in fase preoperatoria, l'intervento chirurgico deve prevedere, per la localizzazione del pNET, oltre alla suddetta palpazione bimanuale del pancreas con utilizzo di ecografia intraoperatoria, anche prelievi intraoperatori per il dosaggio dell'insulina dopo la resezione pancreatica nonché esami anatomopatologici estemporanei al congelatore.

Se ancora il pNET non risulta essere identificato nemmeno in tale modo, la resezione pancreatica distale “alla cieca” non è più raccomandata.

In pazienti con insulinoma localizzato che non sono candidati alla chirurgia, l’uso della terapia ablativa endoscopica o percutanea sotto guida radiologica appare efficace: l’ablazione mediante iniezioni di etanolo EUS guidate o radiofrequenza TC-guidata può essere utile ma sono tuttavia necessari ulteriori dati di conferma.

Nei pazienti MEN1 con insulinoma (25%), la chirurgia è indicata in assenza di malattia metastatica (90- 97%), l’enucleazione o la resezione limitata rimangono le procedure di scelta.

### **CARCINOMI SCARSAMENTE DIFFERENZIATI (pNEC)**

Il trattamento chirurgico risulta essere l’unico curativo se il pNEC è localizzato. In tal caso si propongono unicamente delle resezioni pancreatiche distali oppure DCP a seconda della sede della lesione. La chirurgia di debulking non è raccomandata.

### **FORME RARE di pNET secernenti (es. polipeptide pancreatico, calcitonina, neurotensina, gonadotropina, VIP, ACTH, CRH)**

Il trattamento chirurgico radicale è sempre raccomandato quando è fattibile e prevede resezioni pancreatiche associate a linfadenectomia. Per il trattamento del corteo sintomatologico non responsivo a trattamento medico, la chirurgia di debulking del primitivo può essere considerata come pure il trattamento contestuale delle metastasi epatiche. Tuttavia, la pancreaticoduodenectomia simultanea ad una epatectomia maggiore dovrebbe essere evitata a causa degli alti tassi di morbilità e mortalità.

### **pNET NON SECERNENTI**

Se di dimensioni inferiori ai 2 cm e di occasionale riscontro la chirurgia va proposta: - in paziente con  $Ki67 \geq 2$ ; - se la lesione ha tendenza all’accrescimento, in pazienti sintomatici o fortemente motivati alla chirurgia. Negli altri casi può essere proposto uno stretto follow-up (Ecoendoscopia, RM o TC ogni 6-12 mesi; riconsiderare la chirurgia se incremento dimensionale  $>0.5$  cm e/o diametro totale  $>2$  cm).

Nei pNET riscontrati in pazienti affetti da sindrome eredo-familiare (esempio MEN1), il timing e il tipo di intervento chirurgico devono essere definiti sulla base delle caratteristiche dell'esame

citologico delle lesioni principali (possibilmente con ecoendoscopia per migliore definizione di tutto l'organo) e discussi all'interno di team multidisciplinare ad elevata specializzazione.

La chirurgia, proponibile sia con accesso laparotomico sia laparoscopico, deve essere resettiva tipica oppure atipica, mentre l'enucleo-resezione è proponibile solo se il pNET si trova ad una adeguata distanza (> 3 mm) dal dotto pancreatico maggiore.

### **pNET LOCALMENTE AVANZATI**

Le NEN del pancreas si definiscono localmente avanzate quando sono estese a organi contigui o ai vasi peripancreatici, ma non hanno dato metastasi a distanza.

Dati di letteratura mostrano che la chirurgia radicale aggressiva determina un vantaggio di sopravvivenza, nei pazienti con stadio iniziale. Sulla base dell'estensione della malattia può essere indicato associare alla chirurgia pancreatica resezioni vascolari o multiviscerali. L'indicazione alle resezioni arteriose è ancora fortemente dibattuta a causa degli elevati tassi di morbilità e mortalità associata. In considerazione della complessità della chirurgia in questi pazienti è indispensabile una attenta selezione preoperatoria che tenga conto del performance status del paziente.

La chirurgia non radicale (debulking) dei tumori neuroendocrini localmente avanzati non è indicata. Dati recenti riportano che la radioterapia recettoriale può essere utilizzata allo scopo di ottenere una riduzione dimensionale della malattia pancreaticca. Nei pazienti borderline resecabili l'eventuale indicazione chirurgica va ridiscussa in caso di risposta adeguata.

### **METASTASI EPATICHE DA pNET**

Il fegato rappresenta il più frequente sito metastatico dei tumori neuroendocrini pancreatici (pNET). Il trattamento delle metastasi epatiche è multimodale in quanto si avvale di diverse armi terapeutiche quali la chirurgia, le terapie ablativo locoregionali (TAE/TACE o ablazioni con radiofrequenze/microonde) e terapie mediche che possono essere utilizzate da sole (anche in più riprese) o in associazione. Fatta eccezione per la chirurgia, non esistono al momento evidenze scientifiche di superiorità di un trattamento rispetto agli altri né la sequenza ideale da scegliere. L'ordine dei trattamenti va definito nell'ambito di una discussione multidisciplinare in relazione alle caratteristiche del singolo paziente. La resezione radicale delle metastasi epatiche è associata a un tempo alla ricorrenza e a una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto a quanto osservato in pazienti con metastasi non resecabili.

La chirurgia delle metastasi epatiche sincrone o metacrone dei NET è raccomandata qualora le lesioni epatiche siano asportabili radicalmente (anche mediante chirurgia reiterata “two stage hepatectomy”) o sia possibile un debulking di almeno il 90% della malattia metastatica. Pazienti selezionati con voluminose lesioni del fegato destro e volume del fegato sinistro insufficiente, possono beneficiare dell'utilizzo della terapia con TARE, al fine di ottenere un controllo di malattia e contestualmente una ipertrofia del fegato residuo. Controindicazioni alla chirurgia sono le metastasi da NET pancreatici scarsamente differenziate (G3), volume di fegato residuo alla resezione programmata insufficiente (necessario un volume del fegato rimanente  $\geq 25\%$  del fegato totale sano), malattia extra-epatica sincrona non resecabile e/o inadeguato performance status. Le resezioni per recidive di metastasi epatiche presentano le stesse indicazioni delle prime resezioni. In tutti i pazienti con tumori secernenti la chirurgia epatica deve essere preceduta dalla terapia con SSA o altre terapie specifiche per il controllo dei sintomi. La resezione dei pNET in pazienti con malattia metastatica non resecabile, potrebbe essere considerata in centri di riferimento ad alto volume ed in un contesto multidisciplinare di cura che tenga conto del performance status del paziente, del carico della malattia primitiva e della presenza di sintomi. Particolare cautela è necessaria per i pazienti con localizzazioni cefalo-pancreatiche, per i quali l'indicazione alla chirurgia deve considerare il maggiore rischio operatorio associato alla duodeno-cefalopancreasectomia.

## **TRAPIANTO DI FEGATO**

Il trapianto di fegato per metastasi epatiche da pNET è estremamente controverso in quanto associato a risultati a lungo termine peggiori rispetto ai trapianti per metastasi epatiche da NET ad origine gastro-enterica.

Le ipotetiche indicazioni al trapianto sono metastasi epatiche da pNET G1/2 non resecabili o associate a sindromi ormonali invalidanti e non responsivi al trattamento medico. Controindicazioni sono la presenza di malattia extraepatica, tumore primitivo pancreatico non resecato e rapida progressione di malattia. I risultati migliori dopo trapianto si ottengono nei pazienti giovani (<55 anni), con limitato coinvolgimento epatico ( $\leq 50\%$ ) e buona risposta al trattamento farmacologico o malattia stabile nei 6 mesi precedenti il trapianto.

**12.0. TRATTAMENTO CON RADIOLOGIA INTERVENTISTICA** (terapie ablative; terapie intra-arteriose)

### **12.1. TRATTAMENTO ABLATIVO PERCUTANEO**

#### **Definizione**

Terapia percutanea imaging-guidata di metastasi epatiche, mediante ipertermia indotta con agenti fisici quali la radiofrequenza (RFA) e micro-onde (MWA) ottenuta con infissione diretta nelle lesioni di ago-elettrodi (RFA) o antenne (MWA).

#### **Indicazioni**

E' una terapia di comprovata efficacia locale per metastasi epatiche di diametro fino a 3 cm per la RFA e 4 cm per la MWA. Può essere usata da sola o in combinazione con altri trattamenti chirurgici o medici, o anche in sequenza con terapie intra-arteriose o radiometaboliche. Tra le controindicazioni alla procedura si annoverano: la compromissione delle condizioni generali, eccessiva estensione della malattia neoplastica, grave riduzione della funzionalità epatica, grave coagulopatia. Controindicazioni assolute o relative possono essere relate anche alla posizione della lesione, specie se vicina alla confluenza delle vie biliari.

Il trattamento può essere effettuato solo in centri con sufficiente esperienza in tali procedure di radiologia interventistica oncologica. E' necessaria una valutazione preliminare della documentazione clinico-radiologica da parte del medico esecutore, per confermare l'indicazione e stabilire la fattibilità tecnica della procedura. Il tempo di attesa della procedura deve essere proporzionato alla fase clinica della malattia e deve essere indicato nei PDTA aziendali. Tra le complicanze si annoverano: sanguinamento, infezioni (es. ascessi), perforazioni di organi cavi, seeding.

E' consigliabile eseguire da 30 a circa 60 giorni dalla procedura (utilizzare lo stesso esame strumentale utilizzato prima della terapia). un controllo TC o RM. In caso di ablazione completa si consiglia monitoraggio clinico e radiologico quadrimestrale; in caso di ablazione parziale il paziente verrà inviato a nuova ablazione o alla terapia alternativa più indicata al suo stadio.

### **12.2. TRATTAMENTO INTRA-ARTERIOSO**

#### **Definizione**

Per trattamento intra-arterioso si intende una terapia loco-regionale delle metastasi epatiche da tumori ipervascolari (nella fattispecie, tumori neuroendocrini), mediante infusione intra-arteriosa

epatica di chemioterapici e particelle embolizzanti o radiofarmaci. Le tipologie di trattamenti intra-arteriosi comprendono:

- Bland Embolization-TAE (embolizzazione transarteriosa senza chemioterapia)
- cTACE (chemio-embolizzazione trans-arteriosa convenzionale)
- DEB TACE (drug eluting beads chemioembolizzazione transarteriosa)
- TARE (radio-embolizzazione transarteriosa)

### **Indicazioni**

Tale trattamento è indicato per i pazienti con metastasi ipervascolari, monofocale di grosse dimensioni (diametro > 4 cm) o multifocale, non suscettibile di altri trattamenti curativi, sintomatico o asintomatico, con sufficiente funzionalità epatica. Tra le controindicazioni assolute alla procedura rientrano la trombosi del tronco portale o dei rami portali principali (fatta eccezione per la TARE), assente/insufficiente flusso epatopeto periferico/inversione del flusso; funzione epatica compromessa, ittero, performance status secondo ECOG >1. Controindicazioni relative alla procedura sono: un tumore >10 cm (di dubbia efficacia); noduli esofitici di grosse dimensioni; trombosi di un ramo portale periferico; funzione del fegato parzialmente compromessa, coagulopatia grave. I tempi di attesa sono variabili, dipendenti anche dalle esigenze delle Aziende interessate. Tra le complicanze si rammenta la sindrome post-TACE (maggiore per TACE che per DEB TACE), il sanguinamento, le infezioni (es. ascessi), gli inconvenienti nel sito di accesso arterioso, da gestirsi in base all'evento, caso per caso, nel singolo paziente.

Per tutte le procedure diagnostico-invasive e nelle terapie locoregionali deve essere prevista, là dove clinicamente indicato, profilassi di reazioni avverse acute da stress dovute al rilascio di ormoni/amine. La profilassi richiede l'utilizzo di appropriati trattamenti e farmaci specifici (analoghi della somatostatina per via endovenosa o sottocute, soluzione glucosata, glucagone, etc).

### **13.0. REQUISITI CLINICI MINIMI PER LA RICHIESTA DI VISITA GENETICA**

Circa il 10% dei pNET insorgono nell'ambito di sindromi ereditarie: Neoplasia Endocrina Multipla di Tipo 1 (MEN 1), Sindrome di von Hippel Lindau (VHL), e, raramente, Neurofibromatosi tipo 1 (NF 1) e Sclerosi Tuberosa.

La consulenza genetica e l'analisi mutazionale dei geni coinvolti è utile per confermare la diagnosi clinica e per identificare i familiari portatori della mutazione genetica, da includere in eventuali e appropriati programmi di screening.

### **MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 (MEN 1) o sindrome di Wermer.**

Sindrome ereditaria, a trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazioni germinali a livello del gene oncosoppressore localizzato sul braccio lungo del cromosoma 11 (11q13). È caratterizzata dall'insorgenza dei tumori neuroendocrini a carico di adenoipofisi, paratiroidi, duodeno e pancreas e più raramente stomaco, timo, bronchi e tumori endocrini del corticosurrene. A questi possono associarsi altri tumori non endocrini della pelle (angiofibromi, lipomi, collagenomi) e del sistema nervoso centrale (ependimomi, meningiomi).

L'analisi mutazionale del gene MEN1 deve essere effettuata: in un probando con diagnosi clinica di MEN1 (almeno due delle tre manifestazioni classiche di MEN 1: iperparatiroidismo primario, adenoma ipofisario, NET duodeno-pancreatico); nei familiari di primo grado di soggetti portatori di una mutazione nota del gene MEN1; nei pazienti con sospetto di MEN 1 o MEN 1 atipica (soggetti con iperparatiroidismo primario che insorge prima dell'età di 30 anni; soggetti con coinvolgimento paratiroideo multiplo e NET duodeno-pancreatici, singoli o multipli, che insorgono a qualunque età; soggetti con due o più tumori MEN 1 correlati che non rientrano nella classica triade paratiroidi, ipofisi, duodeno-pancreas).

### **SINDROME DI VON HIPPEL LINDAU**

Sindrome ereditaria, a trasmissione autosomica dominante. Il gene responsabile è stato identificato nel gene oncosoppressore VHL localizzato a livello del braccio corto del cromosoma 3 (3p25). È caratterizzata dallo sviluppo di lesioni di tipo cistico e neoplastico.

L'analisi genetica per la ricerca di mutazioni nel gene VHL viene richiesta in presenza di:

- almeno 2 manifestazioni cliniche caratteristiche di sindrome VHL nello stesso soggetto (emangioblastoma del sistema nervoso centrale, angiomi della retina, carcinoma renale, feocromocitoma, tumori neuroendocrini del pancreas, cisti multiple o cisto-adenoma del pancreas; cisto-adenoma papillifero dell'epididimo o del legamento largo dell'utero; tumore endolinfatico dell'orecchio interno; escluse le cisti renali presenti anche nella popolazione generale);
- una manifestazione clinica di VHL prima dei 60 anni più un parente di primo grado affetto da una manifestazione clinica documentata della sindrome (escluse le cisti renali presenti anche nella popolazione generale);
- casi specifici di feocromocitoma sporadico o familiare;

- tutti i casi di tumore bilaterale del sacco endolinfatico dell'orecchio interno (32).

### **NEUROFIBROMATOSI TIPO 1 (NF 1) o malattia di von Recklinghausen**

Malattia autosomica dominante. Il gene oncosoppressore responsabile è localizzato a livello del braccio lungo del cromosoma 17 (17q11.2). Caratteristiche manifestazioni cliniche: neurofibromi cutanei multipli, macchie cutanee caffè-latte, la lentiginosi ascellare, inguinale, gli amartomi pigmentati dell'iride (o noduli di Lisch), anomalie ossee (displasia fibrosa, cisti ossee, scoliosi, ispessimento/assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, pseudoartrosi, displasia sfeno-orbitaria) e neoplasie benigne e maligne inclusi i tumori del sistema nervoso centrale e periferico, del tratto gastrointestinale (i più comuni: neurofibromi, GIST, tumori neuroendocrini soprattutto duodeno e pancreas) (33).

### **SCLEROSI TUBEROSA**

Malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, legata alla mutazione di uno dei due geni oncosoppressori TSC1 e TSC2, localizzati rispettivamente sui cromosomi 9 e 16. I pazienti con la Sclerosi Tuberosa (soprattutto la variante TSC2) presentano una maggiore incidenza di pNET.

La *International TSC Consensus Conference* ha pubblicato nel 2012, i criteri diagnostici. *Manifestazioni cliniche maggiori.* Angiofibromi ( $\geq 3$ ) o placche cefaliche fibrose, rabdomioma cardiaco, displasie della corteccia cerebrale, che include i tubercoli corticali (ispessimenti rotondeggianti delle circonvoluzioni del cervello), macchie ipomelanotiche ( $\geq 3$ ;  $\geq 5$  mm di diametro), linfangioleiomiomatosi (LAM), amartomi nodulari multipli della retina, angioliipoma renale, placche fibrose della cute, astrocitomi subependimali a cellule giganti, noduli subependimali, fibromi ungueali ( $\geq 2$ ). *Manifestazioni cliniche minori.* Lesioni della pelle “confetti”, fossette multiple dello smalto dei denti ( $> 3$ ), fibromi orali ( $\geq 2$ ), cisti renali multiple, amartomi non renali, placche retiniche acromiche (34).

### **14.0. CURE DELLA FASE INTERMEDIA**

Presso alcuni centri della Rete Oncologica è attivo il GIC “Fase Intermedia e Cure Palliative”, dedicato alla presa in carico del paziente nella fase intermedia di malattia che, tramite l'interazione e la collaborazione con la Rete di Cure Palliative del territorio, dovrebbe proteggere il percorso del paziente che non ha più a disposizione trattamenti attivi.

Durante la visita del GIC si individuano le fragilità del soggetto e si mettono in moto eventuali supporti - strategie finalizzate a migliorare il fine vita del paziente.

## 15.0. BIBLIOGRAFIA

1. Dasari A, Shen I, Halperin D, et al. Trends in incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncology*, 2017, 0:1335-1342.
2. Van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, et al. RARECARE WG. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2565-78.
3. Kloppel G, Couvelard A, Hruban RH, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Llioyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds), WHO classification of tumors of endocrine organs. IARC Press Lyon, 2017, 211-214.
4. La Rosa S, Uccella S, Molinari F, et al. Mixed adenoma well differentiated Neuroendocrine Tumor (MANET) of the Digestive System: An Indolent Subtype of Mixed Neuroendocrine-NonNeuroendocrine Neoplasm (MiNEN). *Am J Surg Pathol*. 2018 Jul 13.
5. Uccella S, La Rosa S, Volante M, et al. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018; 29:150-168.
6. La Rosa S, Marando A, Gatti G, et al. Achaete-scute homolog 1 as a marker of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of different sites: a validation study using immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction on 335 cases. *Hum Pathol*. 2013; 44:1391-9.
7. Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, et al. INSM1: A Novel Immunohistochemical and Molecular Marker for Neuroendocrine and Neuroepithelial Neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2015; 144:579-91.
8. AJCC Cancer Staging Manual, VIII edition; Amin M (Ed) Springer, Chicago 2017; 351-422.

9. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449:395-401.
10. Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international color study. *J Natl Cancer Inst.* 2012 May 16;104(10):764-77.
11. Rindi G, Bordi C, La Rosa S, et al. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division(SIAPEC/IAP). Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. *Dig Liver Dis.* 2011 Mar;43 Suppl 4: S356-60.
12. Kasajima A, Papotti M, Ito W, et al. High interlaboratory and interobserver agreement of somatostatin receptor immunohistochemical determination and correlation with response to somatostatin analogs. *Hum Pathol.* 2018; 72:144-152.
13. Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, et al. Association Between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2016; 45:1386-1393.
14. Lin O, Olgac S, Green I, et al. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2003; 120:209-16.
15. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36:173-84.
16. Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology.* 2016; 103:452-9.
17. Grillo F, Valle L, Ferone D, Albertelli M, Brisigotti MP, Cittadini G, Vanoli A, Fiocca R, Mastracci L. KI-67 heterogeneity in well differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: when is biopsy reliable for grade assessment? *Endocrine.* 2017; 57:494-502.

18. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39:713-34.
19. Araujo PB, Cheng S, Mete O, et al. Evaluation of the WHO 2010 grading and AJCC/UICC staging systems in the prognostic behavior of intestinal neuroendocrine tumors. *PlosOne* 2013; 8: e61538 (1-8).
20. Leon A, Torta M, Dittadi R, et al. Comparison between two methods in the determination of circulating chromogranin A in neuroendocrine tumors (NETs): results of a prospective multicenter observational study. *Int J Biol Markers*. 2005; Jul-Sep; 20(3):156-68.
21. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):709-28.
22. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumor. *Eur J Ultrasound*. 1999; Nov 10(2,3), 139-50.
23. Wolin EM. The Expanding Role of Somatostatin Analogs in the Management of Neuroendocrine Tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5:161–168.
24. Modlin IM, Pavel M, Kidd M & Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:169 188.
25. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. 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; 27:4656–4663.
26. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. and CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371:224-33.
27. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, and NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017, 12;376(2):125-135.

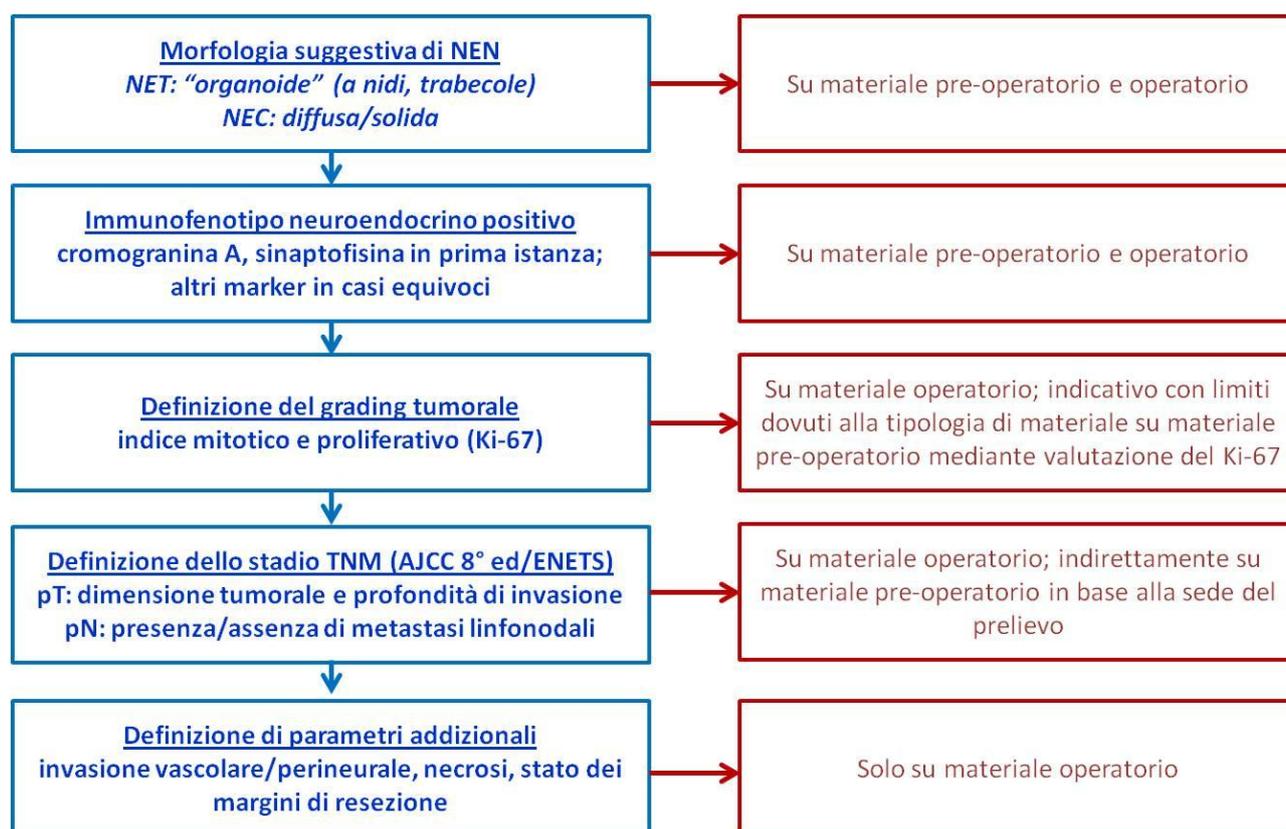
28. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-23.
29. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-13.
30. Raymond E, Kulke M, Qin SK, et al. Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients With Well-differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2018; 107: 237-245.
31. Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine, a cura di AIOM/ITANET, versione 2018.
32. Ganeshan D, Menias CO, Pickhardt PJ, et al. Tumors in von Hippel–Lindau Syndrome: From Head to Toe – Comprehensive State-of-the-Art Review . *Radio Graphics* 2018; 38: 849-92.
33. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periampullary and Duodenal Neoplasms in Neurofibromatosis Type 1: Two Cases and an Updated 20-Year Review of the Literature Yielding 76 Cases. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1052-61.
34. Northrup H, Krueger DA. International tuberous sclerosis complex consensus group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-54.

**Tabella 1.** Classificazione O.M.S. 2017 delle neoplasie neuroendocrine pancreatiche.

		<b>Indice mitotico</b>	<b>Ki-67</b>
<b>A morfologia ben differenziata</b>	NET G1	<2/10HPF	<3%
	NET G2	2-20/10HPF	3-20%
	NET G3	>20/10HPF	>20%
<b>A morfologia scarsamente differenziata</b>	NEC (G3)	>20/10HPF	>20%
<b>Neoplasie miste</b>	MiNEN	//	//

Legenda: G: grado; NET: tumore neuroendocrino; NEC: carcinoma neuroendocrino; MiNEN: neoplasie miste neuroendocrine/non-neuroendocrine; HPF: high power field (campo ad alto ingrandimento).

**Figura 1.** Percorso diagnostico patologico per neoplasie neuroendocrine.



**Tabella 2.** Terapia con analoghi della somatostatina. Follow up suggerito.

	Pre terapia	A 3 mesi	A 6 mesi	A 9 mesi	A 12 mesi
ECOG	X	X	X	X	X
ESAME OBIETTIVO	X	X	X	X	X
ECG	X		X		X
EMOCROMO	X	X	X	X	X
TRANSAMINASI	X	X	X	X	X
BILIRUBINA	X	X	X	X	X
GLICEMIA	X	X	X	X	X
ELETTROLITI	X	X	X	X	X
TSH, FT4	X	X	X	X	X
(CROMOGRANINA A)	X	X	X	X	X
ALTRI ORMONI (insulina, gastrina, glucagone ecc) <sup>a</sup>	a	a	a	a	a
ECOGRAFIA ADDOME <sup>b</sup>	b	b	b	b	b
CT/RMN	X		X		X

Adattato da Oberg et al, Neuroendocrinology 2009

**Legenda:**

a = se clinicamente indicato; b = per ricerca calcoli alla colecisti.