

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

**PDTA.A909.0051**

**22/03/2017**

**Versione 0**

**INDICE**

<b>1.0. ESTENSORI .....</b>	<b>4</b>
-----------------------------	----------

<b>2.0. CENNI EPIDEMIOLOGICI .....</b>	<b>5</b>
<b>3.0. SCOPO E OBIETTIVI .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1. CENTRO ACCOGLIENZA SERVIZI (CAS) E GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE (GIC) .....</b>	<b>6</b>
<b>4.0. ASPETTI DI ANATOMIA E ISTOLOGIA PATOLOGICA .....</b>	<b>6</b>
<b>5.0. DIAGNOSI DI LABORATORIO .....</b>	<b>8</b>
<b>6.0. PROCEDURE ENDOSCOPICHE.....</b>	<b>10</b>
<b>7.0. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA.....</b>	<b>10</b>
<b>8.0. DIAGNOSTICA DI MEDICINA NUCLEARE.....</b>	<b>12</b>
<b>9.0. DIAGNOSTICA RADIOLOGICA INVASIVA (AGOBIOPSIA PERCUTANEA IMAGING GUIDATA) .....</b>	<b>14</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 FARMACI NEI PNET FUNZIONANTI.....</b>	<b>19</b>
<b>10.4 TERAPIA RADIORETTORALE.....</b>	<b>20</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>29</b>
<b>12.1. TRATTAMENTO ABLATIVO PERCUTANEO.....</b>	<b>29</b>
<b>12.2. TRATTAMENTO INTRA-ARTERIOSO .....</b>	<b>31</b>
<b>13.0. REQUISITI CLINICI MINIMI PER LA RICHIESTA DI VISITA GENETICA .....</b>	<b>34</b>
<b>14.0. CURE DELLA FASE INTERMEDIA .....</b>	<b>35</b>

**15.0. BIBLIOGRAFIA ..... 36**

## **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>CAROLINA CAUCHI</b>	<b>Oncologia Medica, A.S.O. Santa Croce e Carle, Cuneo</b>
<b>CLAUDIO DE ANGELIS</b>	<b>Gastroenterologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino</b>
<b>SABRINA GENOVESE</b>	<b>Medicina Nucleare, Osp. Regionale Umberto Parini, Aosta</b>
<b>GIUSEPPE GIRAUDO</b>	<b>Chirurgia Generale 1, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, 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>NADIA RUSSOLILLO</b>	<b>Chirurgia Generale, A.O. Ordine Mauriziano, Torino</b>
<b>MASSIMO TERZOLO</b>	<b>Medicina Interna 1, A.O.U. San Luigi, Orbassano (TO)</b>
<b>ANDREA VELTRI</b>	<b>Radiologia Interventistica, A.O.U. San Luigi, Orbassano (TO)</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

E' previsto un aggiornamento annuale di tale documento. Il responsabile dell'aggiornamento del documento (per il biennio 2015-2016, 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.

#### **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 7 - 12 giorni.

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 necessaria ed è considerata requisito essenziale (gold standard) per le neoplasie neuroendocrine (NEN). La classificazione OMS del 2010 considera tutte le NEN come potenzialmente maligne e suggerisce che siano classificate in base a sede, tipo di differenziazione, grado e stadio di malattia (oltre alla eventuale caratterizzazione della produzione ormonale), definendo i criteri applicativi per tale iter diagnostico (3) (Tabella 1). La classificazione è specificamente intesa per neoplasie asportate chirurgicamente, ma può venire

utilizzata anche in campioni citologici o biotici, seppur con alcuni limiti applicativi (ad esempio definizione del grading in piccoli campioni di NEN ben differenziate).

**Caratterizzazione morfologica** - Le NEN del pancreas includono forme ben differenziate (indicate come tumore neuroendocrino, NET) e forme scarsamente differenziate (indicate come carcinoma neuroendocrino, NEC). Le prime presentano una crescita ben differenziata, “organoide” (a nidi, trabecole oppure solida) con minime atipie, mentre le seconde hanno solitamente crescita diffusa, solida, con estesa necrosi e marcate atipie citologiche. Nei NEC sono riconosciuti due gruppi, rispettivamente di piccole e di grandi cellule, con morfologia analoga alle corrispettive controparti polmonari, ma con frequenza inversa (in area GEP fino al 75% dei casi sono NEC di grandi cellule) (3).

All'interno di tale distinzione dicotomica (NET vs NEC), il referto anatomico-patologico deve contenere, dove applicabile, ulteriori specificazioni: la definizione del grado (valutazione di mitosi e indice Ki67) e dello stadio TNM (estensione della invasione neoplastica). Una serie di dati, inoltre, viene utilmente riportata in checklist diagnostiche che comprendono: dimensioni del tumore, multicentricità, presenza di invasione vascolare, capsulare o perineurale, necrosi, stato dei margini di resezione chirurgica, distanza del tumore dai margini stessi, presenza di componenti neoplastiche associate (forme miste di carcinomi neuroendocrini ed adenocarcinoma, MANEC).

**Immunoprofilo** - L'identificazione del fenotipo neuroendocrino prevede l'impiego di specifici marcatori neuroendocrini. Tra questi, cromogranina A e sinaptofisina appaiono i più attendibili per sensibilità e specificità, unitamente a CD56 (N-CAM), PGP 9.5, NSE e neuro filamenti. Le forme tumorali poco differenziate possono mostrare espressione di marcatori neuroendocrini ridotta o assente. In tali casi, è utile la colorazione per citocheratina di alto peso molecolare (tipi CK1,5,10,14), che è classicamente assente nei tumori neuroendocrini, mentre colora i carcinomi di natura non-neuroendocrina. A fini classificativi (definizione del grading) lo schema dell'OMS 2010 (3) impone obbligatoriamente l'immunocolorazione con Ki67 per definire l'indice di proliferazione cellulare. Le NEN comprendono tumori funzionanti e non-funzionanti (distinzione valida soprattutto per il pancreas) (4). La definizione del profilo di produzione ormonale (insulina, glucagone, somatostatina, VIP, gastrina, serotonina, calcitonina) è 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 di termini associati a singoli ormoni (ad es insulinoma, gastrinoma, etc) (3).

*Fattori predittivi* - La ricerca immunocistochemica di recettori per la somatostatina è considerata opzionale, al momento. Ove richiesta, è ristretta soprattutto al tipo 2 (ed eventualmente al 3 e 5), che sono i recettori bersaglio dell'octreotide, e viene eseguita con anticorpi specifici.

**Grading** - Lo schema dell'OMS prevede la valutazione di conta mitotica e indice di proliferazione con Ki67 (utilizzando l'anticorpo monoclonale MIB1) per definire tre gradi di differenziazione della NEN (Tabella 1). 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 Ki67. Una conta mitotica superiore a 20/10HPF e un indice Ki67 superiore a 20% definisce i tumori di grado 3 (solitamente carcinomi neuroendocrini) (3). Si raccomanda di contare le mitosi in 40 HPF in aree di maggiore densità mitotica, e di valutare il Ki67 contando 2000 nuclei in aree di maggiore proliferazione.

**Staging** - La stadiazione delle NENs sottoposte a intervento chirurgico radicale segue lo schema del sistema TNM pubblicato dalla UICC/AJCC (7° edizione) (5). L'ENETS ha pubblicato un sistema di stadiazione per le NEN del pancreas, che si discosta in parte da quello dell'UICC. In assenza di evidenze cliniche definitive su quale sia il sistema di stadiazione maggiormente informativo in termini prognostici, è consigliabile applicare entrambi gli schemi ed è raccomandato di indicare da quale schema deriva lo stadio riportato nel referto. La valutazione accurata dello stadio è cruciale per le implicazioni terapeutiche derivanti. Recenti evidenze indicano che la stadiazione secondo ENETS in NEN pancreatiche risulta superiore allo schema UICC nella possibilità di stratificare i pazienti in gruppi prognosticamente differenti.

## 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% (6), 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% (7).

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 sospetto 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% (8). Il valore aggiunto che questa tecnica offre è la possibilità di ottenere un campione biotico, 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 neoformazione 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 68Ga-PET 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 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 <sup>111</sup>In-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 <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi, quando disponibile, l'esame di prima scelta in ambito medico nucleare.

Considerata la prevalenza di malattia, la popolazione residente nelle regioni Piemonte-Valle d'Aosta, la disponibilità della metodica in almeno una struttura della Rete, si può prevedere un numero di esami/anno tale che anche una sola struttura di Medicina Nucleare è in grado di sostenere, sia in termini di carichi di lavoro, sia in termini di tempi di attesa clinicamente congrui. Pertanto si può proporre il suo utilizzo routinario, in Piemonte, nella diagnosi e nel follow-up delle pNEN.

## **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 (nel primo caso del fegato).

### **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. L'agobiopsia imaging-guidata può essere effettuata presso strutture adeguate all'esecuzione della procedura. Prima della manovra è raccomandabile una valutazione preliminare del paziente o almeno della sua 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. I tempi di attesa non dovrebbero essere superiori ai 7-12 giorni lavorativi.

Il paziente può arrivare il mattino dell'esame direttamente dal proprio domicilio, ma digiuno da almeno 8 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. Gli esami di laboratorio necessari sono: emocromo con conta piastrinica, test di coagulazione (INR, PT, PTT) da effettuare nell'imminenza della biopsia (limiti di riferimento: INR <1.5, piastrine  $\geq 50000$ ). Se non assolutamente controindicato, è consigliato sospendere ogni terapia anticoagulante (necessari esami di coagulazione molto recenti, con esito normalizzato) ed antiaggregante, almeno 7 giorni prima della procedura (da sostituire eventualmente con eparina a basso peso molecolare o anti-aggreganti a breve emivita); a seconda dell'indicazione a tale terapia potrà essere richiesta una valutazione del cardiologo (preferibilmente il curante) o di altro medico (es. neurologo) responsabile della pregressa prescrizione; la terapia potrà essere ripresa il giorno successivo alla biopsia, salvo complicazioni o casi particolari. E' indispensabile acquisire il consenso informato scritto, secondo gli standard aziendali. La gestione del paziente dopo la biopsia prevede il digiuno per un paio d'ore, il riposo a letto per altre 4 ore, un controllo clinico con rilevazione dei parametri vitali ogni ora e alla dimissione. Se è presente dolore possono essere somministrati analgesici.

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 SOMATOTATINA**

- I tumori neuroendocrine 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, somatostatinomi, 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 (9).
- 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 appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, proteine trans-membrana, che inibiscono il cAMP.
- 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. Il pasireotide (panligando con elevata affinità recettoriale per tutti i sottotipi ad eccezione di SSTR4) malgrado i risultati promettenti in studi preliminari non è tuttavia al momento disponibile per la comune pratica clinica.

- L'efficacia della degli SSRA 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) (10).

- Recentemente, si è avuta la dimostrazione di un reale effetto antiproliferativo degli analoghi della somatostatina in due RCT (studi randomizzati controllati). Nello studio PROMID in pazienti con tumori ben differenziati metastatici Octreotide LAR è risultato significativamente superiore al placebo nel prolungare il tempo alla progressione (TTP): 14,3 mesi nei pazienti trattati rispetto ai 6 mesi nel braccio di controllo ottenendo una stabilizzazione di malattia a 6 mesi nel 66,7% dei pazienti rispetto al 37,2 % nel gruppo in placebo. Il prolungamento dell'intervallo libero da malattia (PFS) è risultato essere indipendente dallo stato funzionale del tumore. Dall'analisi dei sottogruppi inoltre un vantaggio sembra essere correlato con un basso carico epatico di malattia (< 10%) e con pregressa asportazione di tumore primitivo (11).

- A conferma di un effetto di classe nel 2012 è stato pubblicato lo studio CLARINET condotto in 204 pazienti affetti da tumore neuroendocrino grado 1 – 2 (Ki67 < 10%), non funzionanti (42% affetti da tumore neuroendocrino del pancreas) con malattia metastatica o avanzata stabile da almeno 6 mesi, positivi alla scintigrafia con analoghi della somatostatina, trattati con Lanreotide Autogel 120 mg ogni 28 mesi o placebo per 96 settimane. Lanreotide ha dimostrato un significativo

prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) con mediana non raggiunta nel gruppo in trattamento vs 18 mesi del gruppo trattato con placebo in modo indipendente dalla carica di malattia epatica (12).

- 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. Numerosi studi, tuttavia, anche se su casistiche limitate e non in RCT, hanno dimostrato un significativo vantaggio nel controllo della sintomatologia in tumori neuroendocrini funzionanti non adeguatamente controllati dalle posologia standard sia con riduzione dell'intervallo di somministrazione sia con incremento della posologia. 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 alle 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 (Tab 1) delle principali società scientifiche 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 1.2015 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 mandatoria nel pre intervento in tutte le forme di tumore neuroendocrino funzionanti, 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. Soltanto in un recente studio, tuttavia, Ramundo et al hanno riportato in 41 pazienti con tumori neuroendocrino pancreatici non funzionanti di dimensioni inferiori ai 2 cm una risposta obiettiva nel 10% dei casi ed una stabilizzazione di malattia nell'80% dei pazienti. Tale studio suggerisce come l'inizio precoce della terapia con analoghi della somatostatina possa rappresentare un vantaggio prognostico in questo particolare setting di pazienti. Per la rarità della patologia, la scarsità dei dati disponibili e la complessità della sindrome stessa è mandatoria la pianificazione del migliore percorso diagnostico terapeutico all'interno di un team multidisciplinare ad elevata specializzazione come suggerito anche dalle linee guida NCCN.
- 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. Ad oggi sono stati pubblicati 37 studi che riguardano l'uso di questo farmaco, con più di 600 pazienti trattati. Di solito viene somministrato ad una dose di 3–5 MUI, 3 volte a settimana, con periodi medi di trattamento di  $39 \pm 35$  settimane. Il farmaco viene utilizzato soprattutto in Nord Europa, mentre in Italia il suo uso è limitato a causa della sua scarsa maneggevolezza.

## **10.3 FARMACI NEI PNET FUNZIONANTI**

Nei casi di pNET funzionanti, caratterizzati da produzione eccessiva di uno specifico ormone e da un corteo di sintomi caratteristici, sarà necessario impostare un trattamento farmacologico appropriato aggiuntivo all'analogo della somatostatina. In alcuni casi il quadro clinico può essere così grave da richiedere l'ospedalizzazione del paziente. Ad esempio per l'insulinoma, può essere necessario ricorrere ai corticosteroidi, al diazossido, al glucagone e non ultimo all'infusione continua di soluzione glucosata, a seconda della gravità del quadro clinico. Nel più raro vipoma, in seguito alla severa diarrea acquosa, all'ipokaliemia e acloridria può essere indispensabile impostare una nutrizione artificiale e il sostegno dei parametri vitali.

Esiste poi un gruppo di pNET in grado di produrre ormoni ectopici e la sindrome correlata, quali ACTH (sindrome di Cushing), GH mimetici (acromegalia) o ormone PTH-simile (ipercalcemia paraneoplastica). In tutti questi casi si dovrà ricorrere ad una terapia farmacologica appropriata indirizzata a ridurre l'iper secrezione ormonale o a contrastare l'effetto biologico dell'ormone prodotto in eccesso.

#### **10.4. TERAPIA RADIORECCETTORIALE**

La terapia radiorecettoriale (*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 radiomarcanti 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 <sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr3-octreotide o <sup>90</sup>Y-DOTATOC o <sup>90</sup>Y-octreotide e, più recentemente, <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate o <sup>177</sup>Lu-DOTATATE o <sup>177</sup>Lu-octreotate ed erogano dosi di radiazioni adeguate al raggiungimento di rilevanti risposte tumorali.
- I pazienti candidati a ricevere la terapia con gli analoghi radiomarcanti 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 <sup>68</sup>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 90Y-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 177Lu-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 177Lu-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 90Y-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 bioeffettiva 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.

Al fine di poter validare questa terapia nell'ambito dell'armamentario terapeutico delle GEP NEN sono necessari i risultati degli studi prospettici randomizzati di confronto con le terapie standard, che sono ancora in corso.

## 10.5. CHEMIOTERAPIA IN PNET G1-G2

1. La chemioterapia può essere considerata nel percorso terapeutico dei pazienti affetti da p NEN G1/G2.

2. 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.
3. Al momento non è possibile dirimere quale trattamento citostatico offrire in prima linea ai pazienti affetti da pNEN.
4. La scelta del timing e della schedula chemioterapica è attualmente legata alle caratteristiche individuali di ogni singolo paziente, e nella scelta sono da considerare i seguenti parametri:
  - età,
  - PS,
  - tumor burden
  - sede del tumore primitivo,
  - aggressività clinica.
5. Quali farmaci: le esperienze descritte in letteratura suggeriscono l'utilizzo di regimi alternativi alle doppiette a base di cisplatino o carboplatino:
  - Le NEN sono tumori altamente vascolarizzati e l'angiogenesi svolge un ruolo chiave nella loro crescita. Per questo motivo, potrebbero risultare responsive alla chemioterapia metronomica, cioè alla somministrazione di un chemioterapico a basse dosi continuativamente.
  - La streptozotocina (STZ) è stata approvata nel 1982 dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento delle pNEN 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 pNEN, anche perché è somministrata per via orale. In letteratura ci sono alcune evidenze di attività sia retrospettive che prospettive. 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 pNEN, soprattutto a basso grado di malignità.
  - la capecitabina non ha una nota AIFA specifica per le NEN e potrebbe essere utilizzata solo sulla base dell'estensione della nota AIFA, che ne permette l'utilizzo "come alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale".

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

- I due principali farmaci a bersaglio molecolare sono everolimus, inibitore di mTOR, e sunitinib, inibitore tirosinchinasico (PDGFR, VEGFR, c-KIT, RET, FLT3). Entrambi i farmaci hanno mostrato un 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 (10 mg/die per bocca, fino a progressione di malattia) 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 somatotatina (13).
- 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 (37.5 mg/die e, se ben tollerato, incremento a 50 mg/die, fino a progressione) è raccomandata nelle pNEN ben/moderatamente differenziate, avanzate, in progressione radiologica (14).

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

### **MALATTIA LOCALIZZATA**

- Se paziente candidabile a chirurgia: resezione chirurgica + chemioterapia\* ± radioterapia.
- Se paziente non candidabile in prima battuta a chirurgia: chemioterapia\*/radioterapia con intento radicale (schemi come per il microcitoma polmonare).
- Se Octreoscan o PET-Ga68 positive si possono considerare gli analoghi della somatostatina in associazione a chemioterapia (no in monoterapia).

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

- Radioterapia + chemioterapia\*
- Se Octreoscan o PET-Ga68 positive si possono considerare gli analoghi della somatostatina in associazione a chemioterapia (no in monoterapia).

\*Chemioterapia: preferibilmente Cisplatino (o, in alternativa, Carboplatino) + Etoposide (tale schema pare più efficace in pNET G3 con Ki67 $\geq$ 55%) (15).

## **MALATTIA METASTATICA**

### **Chemioterapia di I linea**

- In pazienti con pNET G3 e Ki67  $\geq$ 55%, chemioterapia con Cisplatino (o Carboplatino) + Etoposide.
- In pazienti con pNET G3 e Ki67 <55%, considerare regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti derivati del Platino oppure l'associazione Cisplatino + Irinotecan (16).

### **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.

- Se PET-Ga/Octreoscan positiva, si possono considerare gli analoghi della somatostatina in associazione a chemioterapia (no in monoterapia).

## **11.0. TRATTAMENTO CHIRURGICO**

### **TUMORI NEUROENDOCRINI PANCREATICI LOCALIZZATI**

Ogni intervento chirurgico proposto per il trattamento di un pNET/pNEC deve sempre essere associato ad una colecistectomia profilattica al fine di evitare una successiva comparsa di calcolosi colecisto-coledocica, possibile complicanza iatrogena legata all'utilizzo di somatostatina e/o suoi analoghi come terapia medica per controllo di ulteriori progressioni/recidive di malattia.

### **GASTRINOMA**

La chirurgia è l'unico trattamento che può curare in modo radicale il gastrinoma pancreatico, diminuendo il rischio di sviluppo di metastasi epatiche, le quali risultano essere il più importante fattore prognostico per la sopravvivenza a lungo termine. L'intervento chirurgico risulta essere

quindi un gesto curativo radicale nei gastrinomi sporadici, in particolare se di dimensioni inferiori a 2 cm, meno invece nei pazienti con MEN1/ZES.

I gastrinomi situati nella testa pancreatica devono essere enucleati, a meno che la neoplasia non sia situato 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.

Le resezioni pancreatiche distali, con preservazione o meno della milza, devono invece essere previste per i gastrinomi della coda.

La duodenotomia va eseguita di routine.

Anche se controversa, la linfoadenectomia dovrebbe essere eseguita se non si è trovato il primitivo, in quanto il gastrinoma potrebbe essere localizzato in sede linfoghiandolare.

L'accesso laparoscopico non è attualmente consigliato in ragione del fatto che il primitivo non è chiaramente identificato/identificabile all'imaging preoperatorio, e il gastrinoma spesso si trova in sede sottomucosa duodenale e/o in sede linfonodale, quindi diviene imperativa un'esplorazione di tutto il cavo addominale o per lo meno del triangolo del gastrinoma.

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 (17).

## **INSULINOMA**

Il trattamento chirurgico standard prevede l'esplorazione con palpazione bi-manuale di tutto il pancreas con utilizzo di ecografia intraoperatoria.

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.

L'accesso laparoscopico è attualmente proposto nel caso in cui il pNET sia stato chiaramente identificato all'imaging preoperatorio.

Per contro invece, in quei pochi casi in cui il pNET non è stato chiaramente identificato in fase preoperatoria, l'intervento chirurgico laparotomico 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.

La linfadenectomia non è invece raccomandata e dovrebbe essere eseguita solamente nei casi in cui esista il forte sospetto di carcinoma (17).

### **CARCINOMI SCARSAMENTE DIFFERENZIATI**

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. La chirurgia di debulking è fortemente raccomandata come pure il trattamento contestuale delle metastasi epatiche (sia chirurgico sia radiologico con radiofrequenza e/o chemioembolizzazione) per il trattamento del corteo sintomatologico.

### **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;- se la lesione presenta captazione alla PET Gallio. Negli altri casi i pazienti devono essere seguiti con uno stretto follow-up.

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 adeguata distanza (> 3 mm) dal dotto pancreatico maggiore.

### **pNET LOCALMENTE AVANZATI**

Le neoplasie neuroendocrine 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 un downstaging della malattia pancreatica. Nei pazienti borderline resecabili l'eventuale indicazione chirurgica va ridiscussa in caso di risposta adeguata (18).

### **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 ablative 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. 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) e/o inadeguato performance status. Le resezioni per recidive di metastasi epatiche presentano le stesse indicazioni delle prime resezioni. Nei pazienti con metastasi epatiche non resecabili il trattamento chirurgico radicale del primitivo con fine di citoriduzione o controllo dei sintomi è ancora estremamente dibattuto, soprattutto nei pazienti con localizzazioni alla testa del pancreas (19).

## **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.

### **Controindicazioni**

Compromissione delle condizioni generali o eccessiva estensione della malattia neoplastica. Pazienti con grave riduzione della funzionalità epatica o con grave coagulopatia. Controindicazioni assolute o relative possono essere relate anche alla posizione della lesione, specie se vicina alla confluenza delle vie biliari.

### **Dove viene effettuato il trattamento**

Il trattamento può essere effettuato solo in centri con sufficiente esperienza in tali procedure di radiologia interventistica oncologica.

### **Modalità di accesso al trattamento**

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. Il trattamento deve essere eseguito in regime di ricovero, secondo le indicazioni fornite nei PDTA aziendali.

### **Esami/consulenze pre-trattamento**

Sono necessari esame emocromocitometrico con conta piastrinica, esami di coagulazione (non più vecchi di 1 mese), radiografia del torace in 2 proiezioni, ECG (non oltre 3 mesi) e visita anestesiologicala nel corso della quale potranno essere richiesti altri eventuali approfondimenti.

## **Preparazione del paziente prima del trattamento**

E' necessario sospendere ogni terapia anticoagulante (necessari esami di coagulazione molto recenti, con esito normalizzato) ed antiaggregante, almeno 7 giorni prima della procedura (da sostituire eventualmente con eparina a basso peso molecolare o anti-aggreganti a breve emivita); a seconda dell'indicazione a tale terapia potrà essere richiesta una valutazione del cardiologo (preferibilmente il curante) o di altro medico responsabile della pregressa prescrizione; la terapia potrà essere ripresa il giorno successivo alla termoablazione, salvo complicazioni o casi particolari. Sono controindicati FANS nei 7 giorni precedenti la terapia ablativa. Il giorno della procedura il paziente dovrà presentarsi a digiuno da almeno 8 ore, dovranno essere rimossi protesi dentarie mobili, smalto dalle unghie e monili (anelli, bracciali, orologio...). Dovrà essere eseguita la depilazione inguinale e dei quadranti addominali superiori. E' indispensabile acquisire il consenso informato scritto, secondo gli standard aziendali.

## **Tempi e modalità di effettuazione**

In un'unica sessione verranno trattati sino ad un massimo di 3/4 nodi per un tempo complessivo non superiore a 90 minuti. È indispensabile analgo-sedazione cosciente, talora profonda; eccezionalmente da proporsi la narcosi.

## **Complicanze**

Sanguinamento, infezioni (es. ascessi), perforazioni di organi cavi, seeding, da gestirsi in base all'evento, caso per caso, nel singolo paziente. Qualora insorgessero sintomi di allarme quali febbre, perdita di coscienza, melena, ematemesi, dolore addominale rilevante, dovrà essere contattato il medico esecutore.

## **Gestione del paziente dopo il trattamento**

Salvo variazioni cliniche si raccomanda: riposo a letto e digiuno per 6 ore. E' consigliabile un controllo clinico e l'acquisizione dei parametri vitali ogni ora nelle prime 4-6 ore successive alla procedura. In casi selezionati (es. pazienti diabetici o con anastomosi bilio-digestive) si consiglia terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro, da proseguire per bocca a domicilio. Se dolore predisporre terapia con paracetamolo o oppioidi, evitando i FANS. Il paziente potrà essere dimesso il giorno successivo alla procedura, salvo complicanze. Alla dimissione si daranno al paziente le indicazioni per il successivo follow-up e per le indagini di ristadiazione.

## **Follow up**

TC o RM di ristadiatione da circa 30 a circa 60 giorni dalla procedura (utilizzare possibilmente lo stesso esame strumentale utilizzato prima della terapia). In caso di ablazione completa 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.

### **Controindicazioni**

-Esistono le seguenti controindicazioni assolute alla procedura: trombosi del tronco portale o dei rami portalari principali (fatta eccezione per la TARE), con assente/insufficiente flusso epatopeto periferico/inversione del flusso; funzione epatica compromessa, ittero, performance status sec. ECOG >1.

-Controindicazioni relative 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.

### **Dove viene effettuato il trattamento**

Il trattamento può essere effettuato presso le sale angiografiche delle strutture di radiologia delle Aziende Ospedaliere identificate come idonee allo svolgimento della procedura.

### **Modalità di accesso al trattamento**

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. I tempi di attesa sono variabili, dipendenti anche dalle esigenze delle Aziende interessate.

Il trattamento viene eseguito in regime di ricovero ordinario il giorno precedente l'esame, con dimissione il giorno successivo al trattamento, in assenza di complicanze, ma predisponendo degenze anche più lunghe (qualche giorno), esempio per sindrome post-chemio-embolizzazione severa.

### **Esami/consulenze pre-trattamento**

Sono necessari esame emocromocitometrico con conta piastrinica, esami di coagulazione (INR, PTT, PT), AST, ALT, bilirubina frazionata, gGT, creatinina, Na, K (non più vecchi di 1 mese), radiografia del torace in 2 proiezioni ed ECG (non oltre 3 mesi).

### **Preparazione del paziente prima del trattamento**

E' prudente sospendere ogni terapia anticoagulante (necessari esami di coagulazione molto recenti, con esito normalizzato) ed antiaggregante, almeno 7 giorni prima della procedura (da sostituire eventualmente con eparina a basso peso molecolare o anti-aggreganti a breve emivita); a seconda dell'indicazione a tale terapia potrà essere richiesta una valutazione del cardiologo (preferibilmente il curante) o di altro medico responsabile della pregressa prescrizione; la terapia potrà essere ripresa il giorno successivo alla biopsia, salvo complicazioni o casi particolari. Sono controindicati FANS nei 7 giorni precedenti la terapia intra-arteriosa. Il giorno della procedura il paziente dovrà presentarsi a digiuno da almeno 8 ore, dovranno essere rimossi protesi dentarie mobili, smalto dalle

unghie e monili (anelli, bracciali, orologio...). Dovrà essere eseguita la depilazione inguinale. E' indispensabile acquisire il consenso informato scritto, secondo gli standard aziendali.

### **Tempi e modalità di effettuazione**

Sono previste sedute singole o multiple a seconda della tecnica e del numero delle lesioni da trattare. La procedura richiede la sedazione del paziente, con anestesista disponibile presso le suddette sale angiografiche. Sarà necessario somministrare durante la procedura antidolorifici.

### **Complicanze**

Tra le complicanze si rammenta la sindrome post-TACE (maggiore per TACE che per DEB TACE), il sanguinamento, le infezioni (es. ascessi), complicanze nel sito di accesso arterioso, da gestirsi in base all'evento, caso per caso, nel singolo paziente. Qualora insorgessero sintomi di allarme quali febbre, perdita di coscienza, dolore addominale rilevante, dovrà essere contattato il medico esecutore o il medico referente.

### **Gestione del paziente dopo il trattamento**

Salvo variazioni cliniche si raccomanda riposo a letto variabile da 6 ore (se utilizzati sistemi di emostasi) al mattino successivo alla procedura (se compressione manuale con confezionamento di bendaggio compressivo). E' consigliabile mantenere il paziente a digiuno per 6 ore e il controllo clinico con rilevamento dei parametri vitali ogni ora, nelle prime 4-6 ore e alla dimissione. In casi selezionati sarà necessario somministrare terapia antibiotica endovenosa ad ampio spettro, da proseguire per bocca a domicilio. Per il controllo del dolore possono essere utilizzati paracetamolo/oppioidi. Da evitare i FANS. Il paziente potrà essere dimesso il giorno successivo alla procedura salvo complicanze. Alla dimissione si daranno al paziente le indicazioni per il successivo follow-up e per le indagini di ristadiazione.

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

Nei casi di diagnosi di pNEN deve essere sempre considerata la possibile presenza di una malattia eredo-familiare tipo sindrome MEN 1 (Neoplasie Endocrine Multiple tipo 1) e sindrome di VHL (Von Hippel Lindau).

### **MEN1: MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1.**

Rara patologia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di neoplasie endocrine specifiche sia di tipo benigno che maligno. I portatori di difetti genetici del gene MEN1 presentano un'alta probabilità di sviluppare una o più manifestazioni di malattia. L'analisi genetica per la ricerca di mutazioni nel gene MEN1 viene richiesta solo se vi è un sospetto clinico fondato di sindrome MEN1 e cioè in presenza di:

- almeno 2 manifestazioni cliniche maggiori di sindrome MEN1 nello stesso soggetto;
- una manifestazione clinica maggiore di MEN1 più un parente di primo grado affetto da una manifestazione clinica documentata di sindrome MEN1;
- adenomi multipli delle paratiroidi prima dei 30 anni;
- tutti i casi di gastrinoma.

*Manifestazioni cliniche maggiori:* iperplasia o adenomi delle paratiroidi, tumori neuroendocrini del pancreas e del duodeno, adenomi dell'ipofisi anteriore, carcinoidi gastrici, timici e bronchiali, iperplasia nodulare-adenoma della corteccia surrenalica.

*Manifestazioni cliniche minori:* lipomi, angiofibromi facciali, collagenomi, leiomiomi dell'esofago, feocromocitoma, ependimoma.

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

Rara malattia ereditaria caratterizzata dallo sviluppo di diversi tumori di tipo benigno e maligno nonché da lesioni cistiche in vari organi.

L'analisi genetica per la ricerca di mutazioni nel gene VHL viene richiesta solo se vi è un sospetto clinico fondato di sindrome di Von Hippel Lindau e cioè 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.

## **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) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008, 20: 3063-72.
- 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) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System. IARC Press, Lyon: 2010.

- 4) Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010; 39:713-34.
- 5) 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).
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Wolin EM. The Expanding Role of Somatostatin Analogs in the Management of Neuroendocrine Tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5:161–168.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Jan;13(1):78-108.
- 16) Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine, a cura di AIOM/ITANET, versione 2014.
- 17) Jensen RT, Cadiot G, Brandi M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):98-119.
- 18) Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. Barcelona Consensus Conference participants. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):120-34.
- 19) Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver Metastases from Digestive (Neuro)endocrine Tumors: Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary *Neuroendocrinology* 2008; 87:47–62.

**Tabella 1: Classificazione morfologica e grading (secondo l’OMS) [Bosman 2010]**

<u>Diagnosi</u>	<u>Grado</u>	<u>Mitosi</u>	<u>Ki67</u>	<u>Differenziazione</u>
1.Tumore neuroendocrino	1	<2/10hpf	<3%	Ben differenziato
2.Tumore neuroendocrino*	2	2-20/10hpf	3-20%	Ben/Moderatamente diff.
3.Carcinoma neuroendocrino	3	>20/10hpf	>20%	Poco differenziato
4.Carcinoma misto adeno – neuroendocrino (MANEC)				Poco differenziato**
5.Lesioni iperplastiche e pre-neoplastiche				-

*\*rari NET a differenziazione intermedia hanno alto indice mitotico e/o Ki67, pertanto appartengono al grado 3;*

***\*\* in rarissimi casi la componente neuroendocrina può corrispondere a forme di NET G1 o G2.***

**Tabella 2: Indicazioni al trattamento con analoghi della somatostatina in tumori neuroendocrini del pancreas desunti dalle principali linee guida (ENETS 2012, ESMO 2012, AIOM 2014, NCCN 2015).**

TUMORE NEUROENDOCRINO DEL PANCREAS	FUNZIONANTE			NON FUNZIONANTE		
	Grading	G1	G2	G3	G1	G2
Prima linea malattia metastatica e avanzata	ENETS ESMO AIOM NCCN	ENETS ESMO AIOM NCCN	Ni	ESMO AIOM NCCN	Ni	NO
Seconda linea Post chirurgia	ESMO AIOM NCCN	ESMO AIOM NCCN	Ni*	Ni ESMO AIOM NCCN	Ni	NO
Associazione Interferone Everolimus Sunitinib Bevacizumab Chemioterapia	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni	Ni
Adiuvante	NO*			X AIOM	X AIOM	NO
Neoadiuvante per lesioni potenzialmente resecabili	Sempre previsto per controllo sintomatologia ad eccezione di gastrinoma			**	**	NO

Legenda: Ni = non indicazione specifica, NO = controindicazione a utilizzo

\* = salvo ripresa di sintomatologia da ipersecrezione

X = dibattuto

\*\* = possibile, se rifiuto o controindicazione a chirurgia.

**Tabella 3: Terapia con analoghi della somatostatina. Follow up.**

	<b>Pre terapia</b>	<b>A 3 mesi</b>	<b>A 6 mesi</b>	<b>A 9 mesi</b>	<b>A 12 mesi</b>
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
VITAMINA B12	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.