



## Linee guida

# NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

In condivisione con It.a.net  
Italian Association for Neuroendocrine Tumours



Edizione 2018 (Algoritmi)



<b>Coordinatore</b>	Gianfranco Delle Fave	Past President ItaNET
	Nicola Fazio	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
<b>Segretario</b>	Maria Rinzivillo	UOC Malattie dell'Apparato Digerente e del Fegato Università "La Sapienza" - Ospedale Sant'Andrea - Roma
	Francesca Spada	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano

### Estensione algoritmi edizione 2018

Alberto Bongiovanni	Oncologia Medica, Meldola
Sara Cingarlini	Oncologia Medica, AOUI, Verona
Angelina Filice	Medicina Nucleare, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
Fabio Gelsomino	Oncologia Medica, Modena
Chiara Martini	Clinica Medica 3° Azienda Ospedaliera, Padova
Riccardo Marconcini	Oncologia Medica 2 - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana- Pisa
Roberta Rossi	Gastroenterologia ed Endoscopia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Marco Volante	Anatomia Patologica, Ospedale San Luigi, Orbassano (Torino)

### Revisori

Massimo Falconi	ItaNET	Chirurgia Pancreatica - Ospedale San Raffaele - Milano
Antonio Craxì	SIGE	Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera Univesitaria S. Martino IRCCS - IST - Genova
Vincenzo Toscano	AME	Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – Azienda ospedaliera Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma
Mauro Truini	SIAPEC	Scienze Biomediche Avanzate - Università - Napoli
Orazio Schillaci	AIMN	Medicina Nucleare – Policlinico Universitario di Roma-Tor Vergata
Alessandro Zerbi	AISP	Chirurgia del Pancreas - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
Carmelo Privitera	SIRM	Radiologia - Medicina Sperimentale - Università - L'Aquila

---


## Indice

Capitolo 1. Sospetto di GEP-NEN.....	7
Capitolo 2. Diagnosi Anatomico-Patologica.....	10
Capitolo 3. Sindromi cliniche.....	15
Capitolo 4. Sindromi ereditarie.....	18
Capitolo 5. Diagnosi e stadiazione morfologica.....	21
Capitolo 6. Diagnosi e stadiazione funzionale.....	23
Capitolo 7. Impostazione terapeutica nelle NEN.....	31
Capitolo 8. Impostazione terapeutica nella sindrome da carcinoide.....	36

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

### (1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

#### Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

### Qualità Globale delle Evidenze SIGN

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

**Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN** in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA\*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Positiva forte</b>

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

*\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)*

*SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

*GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

#### **Nota editoriale alla Metodologia SIGN applicata alle Linee Guida:**

Le evidenze scientifiche relative alle Neoplasie Neuroendocrine sono poche e con qualità globale delle evidenze bassa. Per tale ragione, è possibile che gli esperti del settore, nel formulare e scrivere tali Linee Guida, abbiano necessariamente dovuto basarsi sui dati di letteratura presenti, sebbene molti di essi non siano sostenuti da studi clinici di qualità come spesso accade in neoplasie a bassa incidenza. Per tale ragione, è possibile creare confusione nell’utilizzatore finale di tale lavoro nel notare che raccomandazioni “forti” siano basate su evidenze “basse”.

**I Coordinatori e le Segretarie ringraziano tutti gli estensori per il lavoro svolto e per la posizione presa in merito alle raccomandazioni cliniche prodotte in qualità di esperti del settore.**

#### **Nota editoriale alla Metodologia applicata agli algoritmi:**

I seguenti paragrafi rappresentano un progetto pilota ideato nell’ottica di impostare un algoritmo di ragionamento clinico che tenga in considerazione 4 parametri:

1. Evidenza
2. Approvazioni delle autorità regolatorie
3. Raccomandazioni
4. Trial clinici.

## Capitolo 1. Sospetto di GEP-NEN

Il sospetto della presenza di una neoplasia neuroendocrina gastroenteropancreatica (GEP-NEN) rappresenta la premessa per il successivo iter diagnostico (Fig. 1).

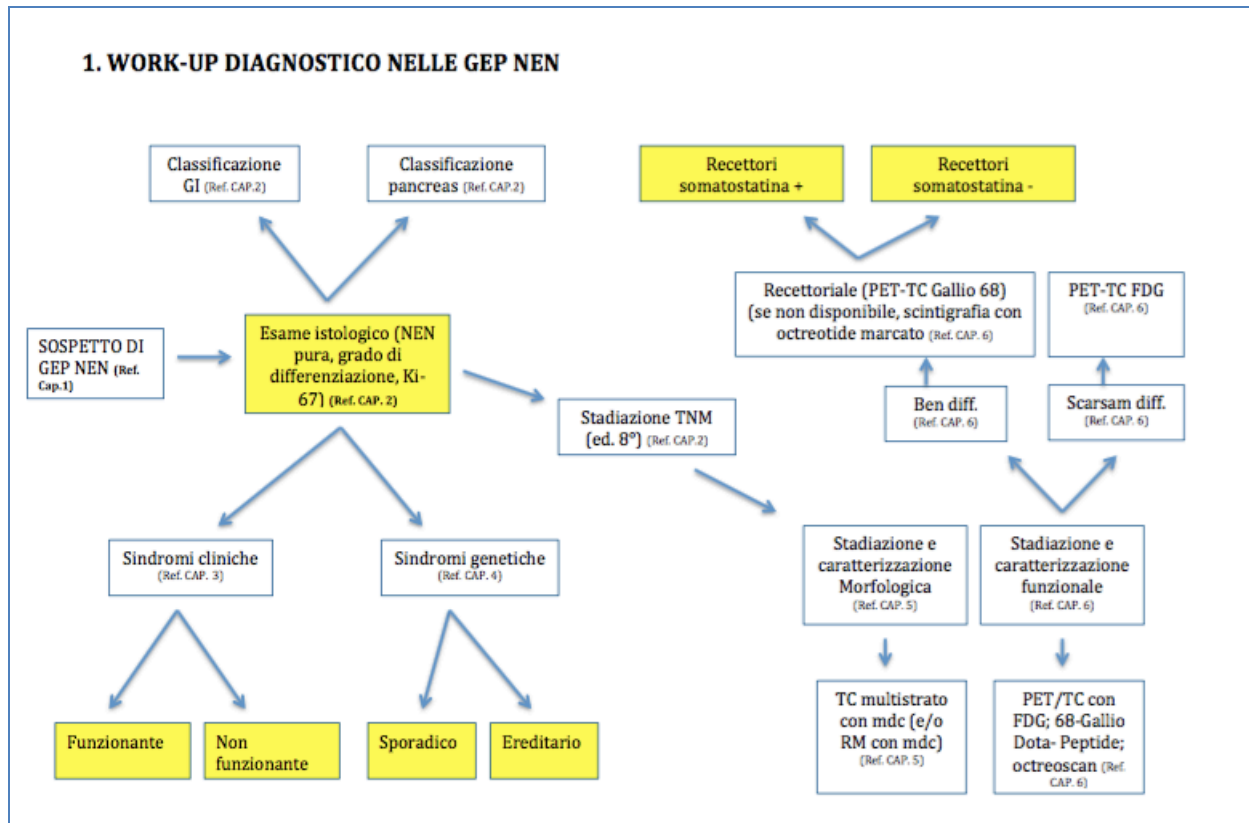


Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN

### Il sospetto di GEP-NEN può insorgere in:

- 1) pazienti con una storia clinica altamente suggestiva per una sindrome ben definita (i.e. flushing e diarrea o altri quadri clinici peculiari);
- 2) pazienti con riscontro incidentale ad un esame radiologico (ecografia, tomografia computerizzata-TAC, risonanza magnetica- RMN) di lesione suggestiva per NEN;
- 3) pazienti con sintomatologia sfumata, ma potenzialmente suggestiva di NEN (es. diarrea, diabete, coelitiasi) e riscontro agli esami ematochimici di alterati marcatori biochimici.

In ognuno di questi scenari il punto chiave è costituito da un'accurata anamnesi e dalla visita clinica con l'obiettivo di comprendere se il quadro clinico e/o le alterazioni biochimiche e di imaging siano davvero suggestive per la presenza di GEP-NEN. Un'attenta anamnesi familiare è inoltre di primaria importanza per discriminare fra forme sporadiche e familiari.

Pertanto, nel caso degli scenari sopra citati:

- 1) **Nel caso di pazienti con sintomatologia ben definita** un primo approccio è richiedere un esame strumentale (es. ecografia addome, TAC, RMN, esami endoscopici) al fine di identificare l'eventuale lesione primitiva ed eventuali metastasi.

L'endoscopia digestiva è di fondamentale importanza per la diagnosi delle NEN GEP NEN: gastroscopia (EGDS) con biopsie per le NEN gastriche e duodenali, la colonscopia per le NEN del colon e del retto, video capsula (VCS) ed enteroscopia con doppio pallone per quelle del piccolo intestino, eco endoscopia (EUS) del pancreas per le NEN pancreatiche e duodenali.

Una volta ottenuta la conferma istologica di GEP-NEN, la PET/TC con gallio 68-DOTA-peptide (o, se non disponibile, la scintigrafia con octreotide marcato), riveste un ruolo di primaria importanza per l'ulteriore caratterizzazione e per la ricerca del tumore primitivo (1-5). Può essere, inoltre, di utilità, anche per avvalorare un sospetto diagnostico in quei casi in cui esiste un fondato sospetto di GEP-NEN ma non è disponibile il dato citologico (ad esempio, citologia negativa per materiale insufficiente in corso di esami endoscopici o pazienti con controindicazioni all'esecuzione della biopsia/ago aspirato per concomitante terapia con anticoagulanti o piastrinopenie/patie).

Nonostante la letteratura scientifica più recente abbia ridimensionato notevolmente il concetto di diagnosi biochimica di queste malattie, anche in relazione al consistente numero di falsi positivi di alcuni dei markers tumorali più diffusi (6), i marcatori biologici possono rivestire ancora un certo ruolo in fase diagnostica, soprattutto in questo specifico sottogruppo di pazienti con sindrome clinica ben definita:

- **Nel sospetto di “sindrome da carcinoide”** (i.e. flushing e diarrea), il marker biochimico specifico è l'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA) che viene determinato nelle urine delle 24 ore. L'accuratezza di questo marker è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al cut-off massimo (valore almeno doppio rispetto a quello massimo normale) (7).  
**Nel sospetto di “sindrome di Zollinger Ellison (ZES)”** (i.e. diarrea, pirosi, ulcere ricorrenti), il marker specifico è la gastrina, che va misurata nel sangue a digiuno, in assenza di concomitante terapia con inibitori di pompa protonica. Un valore di gastrinemia a digiuno > 1000 pg/ml e un pH gastrico  $\leq 2$  sono altamente suggestivi di ZES. In presenza di un valore di gastrina < 1000 e un pH gastrico  $\leq 2$ , si richiede come approfondimento diagnostico il test alla secretina che conferma il sospetto di ZES in caso di incremento dei valori di gastrina >120 pg/ml (5).
- **Nel sospetto di insulinoma** (i.e. triade di Whipple: sintomi di neuroglicopenia e di attivazione adrenergica, riscontro di ipoglicemia a digiuno < 45 mg/dl, risoluzione dei sintomi con la somministrazione di glucosio) una glicemia < 45 g/dl, alti valori di insulina ed elevati valori di peptide C basali (> 200 pmol/L) sono suggestivi di insulinoma. La misurazione di questi tre parametri dopo digiuno prolungato per 72 h (test del digiuno) permette di raggiungere un'accuratezza diagnostica pari al 100% (5).
- **Nel sospetto di glucagonoma** (i.e. diabete mellito, eritema necrolitico migrante, coliche addominali e dispepsia, trombosi venose profonde), il peptide specifico è il glucagone che risulta essere inappropriatamente elevato nel sangue (> 500-1000 pg/ml); valori inferiori, infatti, possono essere secondari ad altre condizioni (cirrosi epatica, pancreatite, diabete mellito, acromegalia ecc) (5).
- **Nel sospetto di VIPoma** (i.e. diarrea severa, disidratazione e calo ponderale, ipokaliemia e acidosi metabolica), il marcatore da dosare nel plasma è il VIP (5).
- **Nel sospetto di somatostatina** (i.e., diabete, coelitiasi, diarrea, calo ponderale), la somatostatina plasmatica può risultare elevata (5).

**La Cromogranina A (CgA)**, che è il marcatore generico delle NEN, mostra una sensibilità fra il 70 e il 90% (7), ma una bassa specificità, poichè risulta fuori norma in numerose condizioni (es. terapia con inibitori di pompa protonica, gastrite cronica atrofica, infezione da Helicobacter Pylori, ipertensione arteriosa, cirrosi epatica, malattie infiammatorie intestinali croniche). La CgA, pertanto, non deve essere utilizzata come test di screening nella fase diagnostica iniziale, ma deve essere utilizzata solo nei casi di fondato sospetto di GEP-NEN, nel corso del follow-up e per monitorare la risposta alla terapia.

**2) Nel caso di riscontro incidentale all'imaging morfologico** (o riscontro ad un esame di imaging effettuato per sintomi clinici specifici) di lesione altamente suggestiva per GEP-NEN, è di fondamentale importanza ottenere la conferma isto-citopatologica di GEP-NEN. Pertanto, nel sospetto di lesione primitiva a carico del tratto



gastroenterico, si dovrebbe discutere un esame endoscopico (EGDS con biopsie per le NEN gastriche e duodenali, la colonscopia per le NEN del colon e del retto, VCS ed enteroscopia con doppio pallone per lo studio del piccolo intestino) o EUS per sospetto sul pancreas e duodeno, e/o entero-TC/ e/o entero-RM.

Nel caso di metastasi epatiche, la biopsia epatica dovrebbe essere considerata nella discussione multidisciplinare. La PET/TC con Gallio68-DOTA-peptide è di primaria importanza nella caratterizzazione, nello staging e nella pianificazione dell'eventuale approccio terapeutico delle GEP NEN a basso o intermedio grado di malignità.

**3) Nel caso di pazienti con sintomatologia sfumata e riscontro di alterati marcatori biochimici**, è necessario sottolineare il rischio di risultati falsamente positivi per i principali markers tumorali nella fase diagnostica. Pertanto, dopo un'accurata anamnesi con l'obiettivo di verificare se esiste un effettivo sospetto di GEP-NEN, è suggeribile la ripetizione del dosaggio dei marcatori biochimici, dopo avere eliminato potenziali fattori confondenti (es. terapia con inibitori di pompa protonica, utilizzo di FANS, consumo di spinaci, melanzane, pomodori, carne di tacchino, ananas, banane, avocado, kiwi, prugne, noci, cioccolato nei tre giorni precedenti il dosaggio del 5-HIAA). Se si confermassero valori elevati, è opportuno richiedere un esame strumentale (es. ecografia addome, TAC, RMN) al fine di identificare l'eventuale lesione primitiva ed eventuali metastasi. Come nei casi precedenti, l'EUS digestiva è poi di cruciale importanza per ottenere la conferma diagnostica, così come la medicina nucleare è importante per lo staging di malattia.

### Bibliografia

1. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103:119–124.
2. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasm of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103:125– 138.
3. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103:139–143.
4. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, Krenning E, Reed N, O'Toole D; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology* 2016;103:144–152.
5. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153–171.
6. Duque M, Modlin IM, Gupta A, Saif MW. Biomarkers in neuroendocrine tumors. *JOP*. 2013;14:372-6.
7. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregini E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86:858-65.

## Capitolo 2. Diagnosi Anatomico-Patologica

La conferma diagnostica isto-citopatologica è da considerarsi requisito essenziale per le GEP NEN. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera, indipendentemente dalla sede, tutte le NEN come potenzialmente maligne, e suggerisce che siano classificate in base a sede, tipo di differenziazione, grado e stadio di malattia, definendo i criteri applicativi per tale iter diagnostico (1,2). La classificazione e l'intero percorso diagnostico patologico sono specificamente disegnati per neoplasie asportate chirurgicamente, ma devono intendersi applicabili anche su campioni citologici o biotici, seppur con alcuni limiti dovuti alla tipologia del materiale a disposizione (Figura 1).

### 2.1 Percorso diagnostico patologico su materiale operatorio

Le sedi in cui si applica la classificazione OMS del 2010 (1) comprendono esofago, stomaco, duodeno, digiuno, ileo, appendice, colon-retto, regione ampollare e colecisti. Le NEN pancreatiche sono incluse nella classificazione OMS del 2017 (2) dei tumori delle ghiandole endocrine. Le NEN del tratto GEP includono forme morfologicamente ben differenziate (indicate come tumore neuroendocrino, NET) e forme morfologicamente scarsamente differenziate (indicate come carcinoma neuroendocrino, NEC) (Tabella 1).

**Morfologia.** Il percorso diagnostico prevede un algoritmo 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 cosiddetto tipo "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 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). Vi sono infine le neoplasie miste, neuroendocrine e non neuroendocrine, definite a seconda della classificazione OMS del tratto digerente o del pancreas come MANEC e MiNEN (vedi 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 un 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 incompleta 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 neuro filamenti, 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 (1,2). Esso si basa sulla valutazione del numero di mitosi e dell'indice proliferativo valutato mediante colorazione immunohistochimica 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) (8). Lo schema prevede la stadiazione specifica dei tumori neuroendocrini dello stomaco, del duodeno ed ampolla di Vater, del digiuno/ileo, dell'appendice, del colon retto e 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) per tutte le sedi segue regole sede-specifiche ma include comunque la valutazione della dimensione del tumore (che deve sempre essere indicata nel report anatomo-patologico) e della profondità di infiltrazione tumorale, che deve sempre essere descritta. In tutte le sedi 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. Solo per la sede digiunale e ileale, lo stato linfonodale positivo viene diviso in pN1 se con meno di 12 linfonodi regionali metastatici ed in pN2 se con più di 12 linfonodi colpiti o con masse mesenteriche di dimensione superiore a 2 cm. Il primo sistema di stadiazione TNM per le neoplasie neuroendocrine è stato tuttavia quello proposto dalla European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (9,10). In gran parte i due sistemi di stadiazione coincidono. Tuttavia in alcuni casi (in particolare per le neoplasie dell'appendice e del pancreas) presentano delle differenze e, in assenza di evidenze cliniche definitive su quale sia il sistema di stadiazione maggiormente informativo in termini prognostici, si ritiene raccomandabile utilizzare entrambi i sistemi per queste sottosedi. Ad esempio, sebbene in assenza ad oggi di dati inequivocabili di conferma, il sistema ENETS per le neoplasie pancreatiche è stato dimostrato essere un predittore prognostico migliore del sistema dell'AJCC (11).

**Parametri addizionali.** Vi sono alcuni parametri patologici che è raccomandabile inserire in un referto anatomo-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 (12). 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 comprendono tumori funzionanti e non-funzionanti, distinzione valida soprattutto per il pancreas. 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 (13) ed un valore prognostico (14).

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

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

Tuttavia, la tipologia di materiale pre-operatorio, che sia citologico che istologico, 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 immunoistochimici 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 (15). Inoltre, sono anche stati proposti nella distinzione tra NET e NEC pancreatici marcatori immunoistochimici surrogati di determinati profili molecolari - 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 (16). 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 (17). Tuttavia, sebbene non raccomandabile, la valutazione dell'indice proliferativo come sistema di grading tumorale su materiale bioptico può essere comunque indicativa qualora il materiale tumorale sia sufficientemente rappresentativo (18). 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 in tal senso, limitando il campo alle neoplasie morfologicamente ben differenziate (NET). In particolare, la positività per CDX-2 è suggestiva per tumori a cellule EC-L, mentre la positività per PAX-8 è indicativa in un NET per l'origine pancreatica o rettale. TTF-1 e OTP sono invece marcatori di esclusione, in quanto positivi specificamente in carcinoidi polmonari (5).

## Referenze

- 1) Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) WHO classification of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2010, 13-14
- 2) Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, Perren A, Rindi G Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) WHO classification of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon, 2017, 211-214
- 3) Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer*. 2018;124:807-815.
- 4) La Rosa S, Uccella S, Molinari F, Savio A, Mete O, Vanoli A, Maragliano R, Frattini M, Mazzucchelli L, Sessa F, Bongiovanni M. 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. doi: 10.1097/PAS.0000000000001123.
- 6) Uccella S, La Rosa S, Volante M, Papotti M. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018;29:150-168.
- 7) La Rosa S, Marando A, Gatti G, Rapa I, Volante M, Papotti M, Sessa F, Capella C. 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.
- 8) Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, Werner H, Rehauer WM, Lloyd RV. INSM1: A Novel Immunohistochemical and Molecular Marker for Neuroendocrine and Neuroepithelial Neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2015;144:579-91.
- 9) AJCC Cancer Staging Manual, VIII edition; Amin M (Ed) Springer, Chicago 2017; 351-422
- 10) Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; 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.
- 11) Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451:757-62.
- 12) Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, Jann H, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruzsniwski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B. 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.
- 13) Rindi G, Bordi C, La Rosa S, Solcia E, Delle Fave G; 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.
- 14) Kasajima A, Papotti M, Ito W, Brizzi MP, La Salvia A, Rapa I, Tachibana T, Yazdani S, Sasano H, Volante M. High interlaboratory and interobserver agreement of somatostatin receptor immunohistochemical determination and correlation with response to somatostatin analogs. *Hum Pathol*. 2018;72:144-152.
- 15) Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, Yang J, Chan JA, Brais LK, Masugi Y, Thiagalingam A, Brooks N, Nishihara R, Bonnamie M, Masuda A, Inamura K, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, Dou R, Lin X, Christiani DC, Schmidlin F, Fuchs CS, Mahmood U, Ogino S, Kulke MH. Association Between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2016;45:1386-1393.
- 16) Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. 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.

- 17) Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, de Wilde RF, Maitra A, Hicks J, Demarzo AM, Shi C, Sharma R, Laheru D, Edil BH, Wolfgang CL, Schulick RD, Hruban RH, Tang LH, Klimstra DS, Iacobuzio-Donahue CA. 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.
- 18) Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, Borra T, Boschetti M, Fiocca R, Ferone D, Mastracci L. Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. *Neuroendocrinology.* 2016;103:452-9.
- 19) 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.

**Tabella 1. Classificazioni OMS delle neoplasie neuroendocrine GEP.**

	Tubo digerente	OMS 2010		Pancreas	OMS 2017	
		MI	Ki-67		MI	Ki-67
<b>A morfologia ben differenziata</b>	NET G1	<2/10HPF	≤2%	NET G1	<2/10HPF	<3%
	NET G2	2-20/10HPF	3-20%	NET G2	2-20/10HPF	3-20%
				NET G3	>20/10HPF	>20%
<b>A morfologia scarsamente differenziata</b>	NEC	>20/10HPF	>20%	NEC	>20/10HPF	>20%
<b>Neoplasie miste</b>	MANEC	//	//	MiNEN	//	//

MI: indice mitotico; MANEC: mixed adenoneuroendocrine carcinoma; MiNEN: mixed neuroendocrine/non-neuroendocrine neoplasm; HPF: high power field (campo ad alto ingrandimento)

## Capitolo 3. Sindromi cliniche

Le sindromi paraneoplastiche furono descritte circa 100 anni fa e, nel corso del tempo, sono state individuate molte forme di interesse endocrino che, a seconda delle sostanze prodotte dal tumore, possono provocare la sindrome da carcinoide, la sindrome di Cushing, la sindrome da inappropriata secrezione di ADH, l'ipoglicemia, l'ipercalcemia e l'acromegalia.

In questo algoritmo verrà descritta solo la sindrome da carcinoide (Fig. 2).

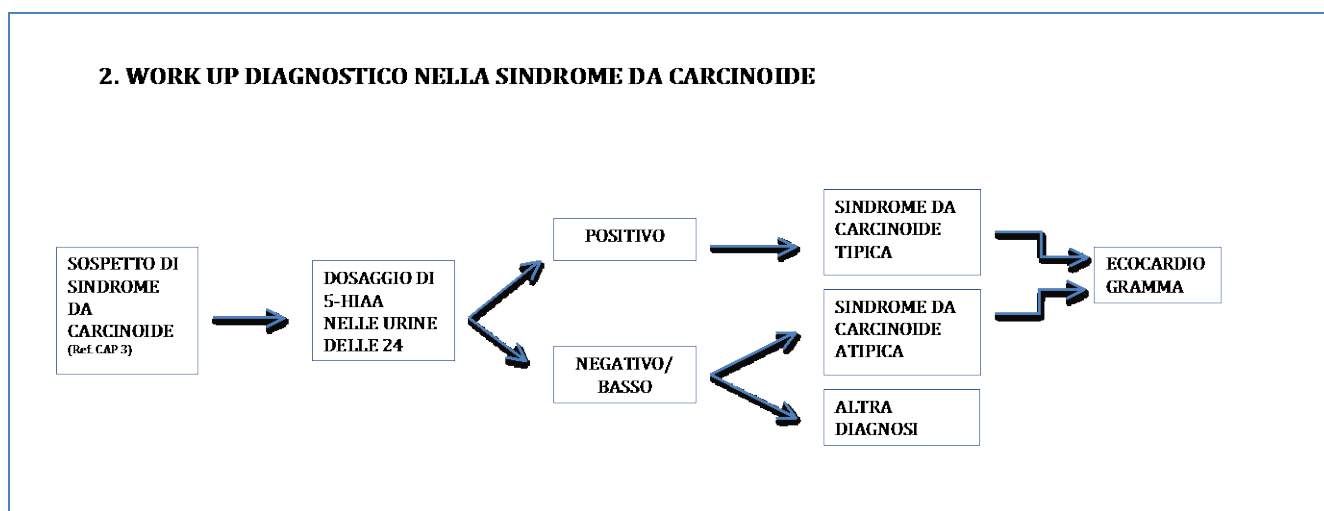


Figura 2. Algoritmo di impostazione diagnostica nel sospetto di sindrome da carcinoide

Il sospetto di una sindrome da carcinoide può talvolta essere posto prima del rinvenimento della neoplasia neuroendocrina che ne è la causa, anche se in fase avanzata.

Anche per questo bisogna imparare a riconoscerla, per non ritardare ulteriormente la diagnosi di una patologia potenzialmente pericolosa e in fase metastatica.

**Sindrome da carcinoide:** si intende l'insieme di segni e sintomi secondari al rilascio di sostanze vasoattive, ad opera di NET originati da cellule entero-cromaffini (EC) o entero-cromaffini like (ECL). Tali sostanze sono amine come la serotonina (5 idrossitriptamina-5HT), il 5 idrossitriptofano (5-HTP), o l'istamina o peptidi e altre sostanze (neurotensina, prostaglandine, tachichinine, sostanza P, kallikreina etc). Il quadro finale è il risultato del tipo e della quantità di sostanze prodotte dalla neoplasia, che operano con azione sinergica dopo essere state rilasciate direttamente nel circolo sistemico (by-pass del filtro epatico e della circolazione arteriosa polmonare ove subiscono degradazione) (1,2).

La sindrome da carcinoide tipica, che rappresenta il 95% dei casi, è caratterizzata dalla presenza di flushing (60-85%), diarrea (60-80%), dolore addominale (40%), CHD (Carcinoid Heart Disease- 20%), più raramente dispnea-broncospasmo (15%) e nelle sindromi più durature da teleangiectasie (25%) e pellagra (5%), quest'ultima dovuta alla deplezione di triptofano, consumato per la sintesi di serotonina. Si verifica in circa il 20-30% dei pazienti affetti da NET del midgut con diffusione metastatica al fegato. Seppure raramente la sindrome può comparire in NET non metastatici al fegato ma che drenano direttamente nel circolo sistemico come gli ovarici e i polmonari.

Nella sindrome da carcinoide atipica (5%) sono presenti flushing, cefalea, lacrimazione, ipotensione, edema cutaneo, broncospasmo.

I sintomi classici della sindrome da carcinoide sono i seguenti:

Il flushing, che è definito come una sensazione soggettiva di calore e si associa ad arrossamento cutaneo che è secondario ad un incremento del flusso ematico causato da un fenomeno di vasodilatazione. Le aree in cui si manifesta con predilezione sono quelle in cui la cute è più sottile e vi è una maggior rete di vasi superficiali, ma anche quelle in cui i vasi sono predisposti ad una regolazione da parte del sistema nervoso autonomo o di sostanze endogene o esogene (volto, collo, porzione superiore del tronco).

Il flushing può associarsi a ipersudorazione (**wet flushing**, neuromediato: termoregolazione, emozionale, menopausa) o meno (**dry flushing**, principalmente provocato da sostanze circolanti endogene o esogene). Il flushing della sindrome da carcinoide è, in genere, non associato a iperdiaforesi (**dry flushing**), che può tuttavia comparire in seguito ad episodi ipotensivi; come diagnosi differenziale bisogna tenere in considerazione altre patologie quali feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide, VIPoma e mastocitosi (3,4).

Nella sindrome tipica il flushing è improvviso, di breve durata (10'-30'), rosa-rosso, localizzato al volto e alla porzione superiore del tronco, scatenato da emozioni, esercizio fisico, alcool o cibi ricchi di serotonina o tiramina. A lungo andare possono comparire lesioni cutanee permanenti (teleangectasie) che coinvolgono zone acrali fotoesposte. I mediatori sono rappresentati da serotonina (5HT), kallikreina, prostaglandine e tachichinine. Nella forma atipica (mediatori istamina, 5HTP, amine biogeniche), più spesso associata a NET del foregut, il flushing è purpureo, più duraturo, potendo durare ore, localizzato al volto, porzione superiore del tronco e arti ove si può associare acrocianosi; non è scatenato da assunzione di cibi. Sintomi di accompagnamento nella forma atipica sono cefalea, lacrimazione, ipotensione, edema cutaneo, broncospasmo.

La *diarrea* nella sindrome da carcinoide è secretoria, ma soprattutto correlata a disfunzione motoria; è presente anche di notte, non è sensibile al digiuno, si può associare a perdite elettrolitiche. I mediatori sono principalmente la serotonina che stimola la peristalsi e la secrezione intestinale, ma anche la Sostanza P che stimola la peristalsi intestinale. Entrano in diagnosi differenziale, anche se un'attenta anamnesi dovrebbe distinguerle, la sindrome del colon irritabile, intolleranze alimentari, la malattia celiaca, la sindrome da overgrowth batterico intestinale, la colite microscopica. Il *dolore addominale* è frequentemente di tipo crampiforme, non sempre coincidente con la diarrea e in gran parte secondario alla fibrosi mesenterica provocata dalla stessa serotonina con manifestazioni di tipo ischemico o quadri di tipo subocclusivo (1,2,5).

La *crisi da carcinoide* è una complicanza rara ma temibile della sindrome da carcinoide, gravata da mortalità, che può verificarsi spontaneamente o più frequentemente essere precipitata da procedure anestesologiche, interventistiche o terapeutiche (PRRT) che producano lisi tumorale con rilascio nel circolo sistemico di grandi quantità di amine. Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da ipotensione (rara ipertensione) e instabilità emodinamica, tachiaritmie, broncospasmo, flushing.

### Diagnosi

Il sospetto clinico di sindrome da carcinoide tipica deve essere confermato mediante la determinazione dell'acido 5 idrossindolacetico (5HIAA) (6). La serotonina prodotta dal NET viene rilasciata in circolo e metabolizzata, prevalentemente a livello epatico (ma anche polmonare) in 5HIAA; questo viene poi escreto con le urine. La determinazione del 5HIAA urinario rappresenta pertanto una valutazione integrata della secrezione di serotonina. Quest'ultima può essere anche determinata nel plasma, nella sua forma libera o legata alle piastrine, ma a tutt'oggi il 5HIAA rappresenta il marcatore più sensibile e specifico della sindrome da carcinoide (70% e 100% rispettivamente).

Vi sono studi che ne suggeriscono la determinazione plasmatica, molto più pratica per il paziente (7), con buona correlazione fra i livelli plasmatici e quelli urinari, ma sono necessari studi di conferma.

I metodi di determinazione del 5HIAA si sono evoluti negli ultimi decenni e gli attuali metodi (HPLC-con rilevatori elettrochimici, HPLC-spettrometria di massa) comportano, tra l'altro, una minor interferenza farmacologica; ad oggi viene considerato interferente in fase analitica (HPLC) solo il paracetamolo mentre i farmaci che interferiscono con il metabolismo della serotonina (inibitori delle monoamine ossidasi e del re-uptake della serotonina e antagonisti recettoriali della serotonina) possono determinare risultati falsamente negativi o positivi. Si conferma la necessità di acidificare l'urina con HCl (pH non < a 2) nel corso della raccolta, per impedire la degradazione del 5HIAA. Il paziente dovrà inoltre seguire, nelle 48 ore precedenti la raccolta urine, una dieta che sia priva di alimenti ricchi in serotonina e triptofano (banane, ananas, noci, kiwi, avocado, pomodori, melanzane, cioccolato, formaggi stagionati, integratori con triptofano) (8).



I livelli di 5HIAA considerati diagnostici, sempre tenendo conto del metodo di dosaggio, devono essere almeno il doppio del limite superiore del range di norma. Qualora la determinazione del 5HIAA urinario non risulti diagnostica bisogna porre in diagnosi differenziale altre cause (sopra riportate) di flushing e diarrea; tuttavia in presenza di una diagnosi clinicamente suggestiva bisogna pensare ad una sindrome da carcinoide atipica, in cui non vi è produzione di serotonina da parte del NET, ma di altre sostanze vasoattive, come l'istamina.

Confermata la diagnosi di sindrome da carcinoide non bisogna dimenticare nel work up diagnostico una valutazione cardiologica mediante ecocolordoppler cardiaco.

La *cardiopatía da carcinoide (Carcinoid Heart Disease - CHD)* infatti è presente nel 25-50% dei pazienti con sindrome da carcinoide e comporta un aggravamento della prognosi (9,10). E' il risultato dell'esposizione delle sezioni cardiache destre o, più raramente sinistre in caso di pervietà forame ovale, ad alte concentrazioni di sostanze vasoattive, in particolare la serotonina, che produce danno all'endocardio in senso fibrotico, con ispessimento, retrazione, fissità e disfunzione valvolare. L'effetto finale è un quadro di insufficienza valvolare severa con insufficienza cardiaca congestizia. La presenza di un'insufficienza valvolare emodinamicamente significativa, con il conseguente fegato da stasi, deve essere tenuta in considerazione qualora vengano programmate procedure interventistiche a livello epatico (maggior rischio di sanguinamento). L'NT-proBNP è indicato come marcatore sensibile di progressione della CHD (11).

### Bibliografia

1. J Strosberg et al. Neuroendocrine tumours of the small intestine Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2012; 26: 755-773
1. 2. H Liu, C C. Solorzano, L Katznelson, A I.Vinik, R Wong, and G Randolph. On behalf of the AACE Endocrine Surgery Scientific Committee AACE Endocrine Surgery Scientific Committee- Neuroendocrine Carcinoid Subgroup AACE/ACE DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MIDGUT CARCINOIDS Endocrine Practice 2015;21(5):534-545
2. I Huguet and A Grossman. Flushing: current concepts. European Journal of Endocrinology 2017; 177: R219-R229
3. F Hannah-Shmouni, C A. Stratakis, and C A. Koch. Flushing in (Neuro)endocrinology
4. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2016; 17(3): 373-380
5. M Druce, A Rockall and A B. Grossman. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. Nat. Rev. Endocrinol. 2009; 5: 276-283
6. K Oberg, I M Modlin, W De Herder, M Pavel, D Klimstra, A Frilling, D C Metz, A Heaney, D Kwekkeboom, J Strosberg, T Meyer, S F Moss, K Washington, E Wolin, E Liu, J Goldenring. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. Lancet Oncol 2015; 16: e435-46
7. MR Tellez, G. Mamikunian, TM O'Dorisio, AI Vinik, EA Woltering. A Single Fasting Plasma 5HIAA Value Correlates With 24-Hour Urinary 5HIAA Values and Other Biomarkers in Midgut Neuroendocrine Tumours (NETs). Pancreas 2013; 42: 405-410.
8. J-B Corcuff, L Chardon, I El Hajji Ridah and J Brossaud. Urinary sampling for 5HIAA and metanephrines determination: revisiting the recommendations. Endocrine Connections 2017; 6:R87-R98
9. S Grozinsky-Glasberg, A B. Grossman, D J. Gross . Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment - 'Something in the Way It Moves'. Neuroendocrinology 2015; 101:263-273
10. S A. Luis, P A. Pellikka. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2016; 30: 149-158
11. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J . Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. Am J Cardiol 2008; 102: 938-942.

## Capitolo 4. Sindromi ereditarie

I tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) possono presentarsi come forme sporadiche o essere una manifestazione di sindromi famigliari che predispongono al loro sviluppo (1). Il sospetto di una sindrome famigliare può nascere da un'attenta anamnesi ma anche dal rilievo di determinate peculiarità, come ad esempio l'età anticipata di comparsa, la multifocalità che rendono i NET diversi dalla controparte sporadica o dall'associazione con altre manifestazioni cliniche peculiari.

Le sindromi da neoplasie endocrine multiple (MEN 1, MEN 2A, MEN 2B e MEN 4) sono delle patologie ereditarie in cui vi è una predisposizione allo sviluppo di tumori endocrini e non endocrini. I GEP-NET sono associati alla MEN 1 e alla MEN 4.

### MEN 1

E' una patologia a trasmissione autosomica dominante, con prevalenza di 2-3 casi/100.000 abitanti, a penetranza quasi completa con l'avanzare dell'età (nella 5° decade le manifestazioni biochimiche sono presenti in più del 95% dei pazienti e quelle cliniche nell'80%); l'età di comparsa delle singole manifestazioni è variabile ma in genere è più precoce rispetto alla forme sporadiche (2). Essa è dovuta alla mutazione del gene oncosoppressore *MEN1*, localizzato sul cromosoma 11q13. Dall'anno di identificazione del gene (1997) sono state descritte più di 1200 mutazioni germinali, distribuite lungo tutta la regione codificante del gene. Il 10% delle MEN 1 non si manifesta in un contesto famigliare ed è conseguente a mutazioni de novo del gene *MEN 1*. Non esiste una stretta relazione genotipo-fenotipo per cui, anche all'interno della stessa famiglia i membri portatori della mutazione possono manifestare la sindrome in maniera differente. Il gene *MEN 1* codifica per una proteina di 610 aminoacidi, la menina, ubiquitaria ma con diverso grado di espressione nei differenti tessuti; essa è coinvolta, attraverso l'interazione con altre proteine, nella regolazione dei processi di trascrizione genica (anche con meccanismi di tipo epigenetico) e di signaling intracellulare (3,4).

Nel 10% dei pazienti con MEN 1 clinica non è possibile documentare una mutazione nel gene *MEN 1*, neppure attraverso la ricerca di grandi delezioni. In queste forme, definite fenocopie, si deve procedere all'analisi mutazionale di altri geni, dipendentemente dalla manifestazione clinica (*CDC73*, *AIP*, *CDKN1B*, *CDKN1A*, *CDKN2B*, *CDKN2C*).

### Le principali manifestazioni cliniche della MEN 1 sono:

- adenomi/ipertrofia multighiandolare paratiroidea con iperparatiroidismo primario: la più frequente manifestazione (> 90% dei pazienti mutati) ed anche in genere la più precoce. La presenza di iperparatiroidismo in un soggetto giovane (in media 30 anni prima della forma sporadica) deve suggerire l'ipotesi di una forma famigliare (MEN 1, MEN 4, FIHP).
- NET: più frequentemente coinvolta la regione duodeno-pancreatica, ma anche lo stomaco e il torace (carcinoidi polmonari /tipici o atipici e carcinoidi timici). I carcinoidi timici sono gravati da una prognosi negativa. I NET del distretto duodeno-pancreatico possono essere associati a sindromi da secrezione ormonale eutopica (gastrinomi, i più frequenti, insulinomi, talora la prima manifestazione di MEN1 e, più raramente VIPomi, glucagonomi o somatostatini) o ectopica (Sindrome di Cushing da secrezione di ACTH, Acromegalia da secrezione di GHRH). I gastrinomi, associati a ZES, sono più frequentemente duodenali, differenziandosi in questo dalle forme sporadiche, che sono più frequentemente pancreatiche.
- I NET in assoluto più frequenti sono i non funzionanti (NF-NET). A livello pancreatico i NET tendono ad essere multifocali, si possono associare forme funzionanti e non funzionanti e sono possibili quadri di micradenomatosi (< 5 mm), che colpiscono sia il pancreas che il duodeno.
- adenomi ipofisari (10-76%): seppur non la regola (25%) possono costituire la prima manifestazione della MEN 1, più frequentemente sono rappresentati da prolattinomi o forme non funzionanti, ma sono descritti anche adenomi GH (acromegalia) ed ACTH secernenti (Cushing).

Altri tumori endocrini associati alla MEN 1 sono a carico della corticale del surrene, più frequentemente non funzionanti ma anche associati ad ipercortisolismo e iperaldosteronismo e più raramente della midollare (feocromocitoma <1%). Altre manifestazioni associate sono lipomi, angiofibromi e collagenomi al volto, meningiomi e più recentemente è stata suggerita un'associazione con neoplasie mammarie (5).

**La diagnosi clinica di MEN 1 è supportata dalla presenza di almeno 2 delle tre manifestazioni principali, ponendo il loro riscontro le basi per l'esecuzione dello studio mutazionale (6,7).**

Secondo le attuali linee guida (7) lo studio mutazionale deve essere proposto:

- al probando portatore di almeno 2 manifestazioni maggiori MEN1-correlate
- al probando con sospetta MEN 1 o con MEN 1 a presentazione atipica:
  - NET multifocali del distretto duodeno-pancreatico
  - Iperparatiroidismo primario in età inferiore ai 30 anni
  - Adenomi/iperplasia paratiroidea multighiandolare o iperparatiroidismo recidivante
  - 1 manifestazione maggiore in associazione ad una manifestazione meno frequente
- Ai parenti di primo grado di un paziente portatore di mutazione patogenetica MEN 1, anche se asintomatici. In questo caso l'indagine mutazionale deve essere proposta nei bambini il prima possibile (<5 anni) per la possibile comparsa di manifestazioni MEN 1 correlate anche in età infantile.

L'utilità dell'indagine mutazionale allargata anche ai famigliari di primo grado, anche se asintomatici, sta nel procedere da una parte allo screening e all'identificazione precoce delle manifestazioni MEN 1 correlate nei portatori della mutazione e, dall'altra, nell'evitare screening non necessari e ripetuti nel tempo per i soggetti non mutati, evitando costi sociali e personali (8).

#### **MEN 4**

Una nuova sindrome MEN, che si sovrappone in parte dal punto di vista clinico alle altre, è stata inizialmente identificata nel ratto (MEN X) e successivamente nell'uomo (MEN 4) (9). Si calcola che rappresenti l'1.5-3.7% dei pazienti con fenotipo MEN 1 in cui non viene rinvenuta la mutazione del gene *MEN 1*. Essa è dovuta alla mutazione del gene *CDKN1B* che codifica per la p27, proteina coinvolta nella regolazione della progressione del ciclo cellulare. A sua volta *CDKN1B* è regolato a livello trascrizionale dalla menina. Nei pochi casi di MEN 4 descritti in letteratura dal punto di vista clinico la manifestazione più frequente è l'iperparatiroidismo, più tardivo rispetto alla MEN 1 e in forma più lieve, seguita dagli adenomi ipofisari (NF, prolattinomi, ACTH secernenti, GH secernenti). I rari NET sono a carico di polmone, duodeno, stomaco e pancreas, in 2 casi sindromici per ZES (10,11).

#### **Malattia di VON HIPPEL-LINDAU**

Tumori neuroendocrini del pancreas (PanNET) possono essere manifestazioni della malattia di Von Hippel-Lindau, sindrome ereditaria a trasmissione autosomica dominante, a penetranza quasi completa all'età di 65 anni, che predispone allo sviluppo di neoplasie a comportamento biologico differente, con sviluppo multicentrico e bilaterale. Altre manifestazioni fenotipiche, oltre ai PanNET, sono emangioblastomi di encefalo, midollo spinale e retina, carcinoma renale (RCC), feocromocitomi e paragangliomi, cistoadenomi pancreatici e tumori del sacco endolinfatico. Sono presenti infine manifestazioni cistiche a carico di reni, pancreas, epididimo nell'uomo e ligamento largo nella donna (12-15). Il gene *VHL*, localizzato sul cromosoma 3p25-26, codifica per una proteina coinvolta tra l'altro nella degradazione dei fattori indotti dall'ipossia (HIF1 $\alpha$  e 2 $\alpha$ ). I PanNET sono presenti nel 5-17% de pazienti con *VHL* e, rispetto alle forme sporadiche, compaiono in età più giovanile. Sono frequentemente multipli, non funzionanti, a crescita lenta ma potenzialmente maligni. La concomitante presenza di altre lesioni pancreatiche rappresenta una sfida diagnostica e al tempo stesso suggerisce la diagnosi di *VHL*.

**NF1**

I NET duodenali a localizzazione periampollare, sono una rara manifestazione clinica (1%) della neurofibromatosi di tipo 1, malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata dallo sviluppo di tumori benigni e maligni del sistema nervoso centrale e periferico (neurofibromi, gliomi delle vie ottiche, glioblastomi etc), oltre che dal rischio di sviluppare GIST, feocromocitomi, rhabdomyosarcomi, carcinomi della mammella e anche leucemie.

Sono presenti inoltre manifestazioni cutanee come le macchie caffè-latte. Sebbene sia disponibile l'analisi mutazionale, peraltro resa difficoltosa dalla lunghezza del gene localizzato sul cromosoma 17q11.2, la diagnosi è prevalentemente clinica. Il gene codifica per una proteina, la neurofibromina, coinvolta nella regolazione del gene *RAS*. Non vi è una chiara correlazione genotipo-fenotipo (16-18).

**Bibliografia**

1. N. Alexakis, S. Connor, P. Ghaneh, M. Lombard, H.L. Smart, J. Evansc, M. Hughes, C.J. Garvey, J. Vora, S. Vinjamuri, R. Sutton, J.P. Neoptolemos. *Pancreatology* 2004; 4:417–435 Hereditary Pancreatic Endocrine Tumours
2. R. V. Thakker. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24: 355-370. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)
3. C R C Pieterman, E B Conemans, K M A Dreijerink, J M de Laat, H Th M Timmers, M R Vriens and G D Valk. *Endocrine-Related Cancer* 2014; 21: R121–R142 Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis
4. S. Matkar, A. Thiel, and X. Hua. *Trends Biochem Sci* . 2013; 38(8): 394–402 Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling.
5. K M.A. Dreijerink, P Goudet, J R Burgess, G D Valk . *N Engl J Med*. 2014; 371(6): 583–584. Breast-Cancer Predisposition in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1
6. P J Newey, R V Thakker. *Endocrine Practice* 2011; 17(suppl 3): 8-17 Role of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 mutational analysis in clinical practice
7. R V Thakker, P J. Newey, G. V. Walls, J. Bilezikian, H. Dralle, P. R. Ebeling, S. Melmed, A. Sakurai, F. Tonelli, and M.L. Brandi. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990–3011. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)
8. S K Agarwal. *Endocrine-Related Cancer* 2017; 24: T119–T134. The future: genetics advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies
9. N S Pellegata, L Quintanilla-Martinez, H Siggelkow, E Samson, K Bink, H Hoffler, F Fend, J Graw and M J. Atkinson. *PNAS* 2006; 103:15558-15563 Germ-line mutations in p27<sup>Kip1</sup> cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans
10. R. V. Thakker. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 386 (1-2):2-15. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4)
11. R Alrezk, F Hannah-Shmouni and C A Stratakis. *Endocrine-Related Cancer* 2017; 24: T195-T208 MEN4 and *CDKN1B* mutations: the latest of the MEN syndromes
12. M Barontini M, P L Mice Dahia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24(3):401-413. VHL disease.
13. E R Maher, H PH Neumann and S Richard. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19, 617–623 von Hippel–Lindau disease: A clinical and scientific review
14. R. C. Kruizinga, W. J. Sluiter, E. G. E. de Vries, B. A Zonnenberg, C. J Lips, A N A van der Horst-Schrivers, A M E Walenkamp and T. P Links. *Endocrine-Related Cancer* 2014; 21: 63–71. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel–Lindau-related manifestations
15. C Cassol, O Mete. *Arch Pathol Lab Med*. 2015; 139:263–268. Endocrine Manifestations of von Hippel–Lindau Disease
16. A L Lin and D H Gutmann. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2013; 10: 616–624. Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumours
17. G Tadini, D Milani, F Menni, L Pezzani, C Sabatini, S Esposito. *European Journal of Internal Medicine* 2014; 25: 506–510 Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria?
18. A C Hirbe, D H Gutmann . *Lancet Neurology* 2014; 13: 834–43 Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care.

## Capitolo 5. Diagnosi e stadiazione morfologica

Nella stadiazione delle GEP-NEN un ruolo importante è rivestito dalla Tomografia Computerizzata multistrato (TCMS) multifasica che risulta utile nella identificazione e stadiazione delle GEP-NEN.

Studi recenti hanno riportato la capacità della TC di differenziare le metastasi da GEP-NET da quelle da adenocarcinoma intestinale, predire quali pazienti possono avere il rischio di sviluppare una fistola pancreatica post intervento chirurgico e di predire il rischio di recidiva dopo intervento chirurgico.

Ad integrazione, o in alcuni casi, in sostituzione dell'esame TC, è possibile eseguire una **Risonanza Magnetica (RM) con mdc** soprattutto in pazienti giovani e/o che richiedono multiple esami di follow up in quanto non prevede l'uso di radiazione ionizzanti.

Le due metodiche integrate dimostrano in maniera eccellente sia le caratteristiche morfologico-dimensionali sia le caratteristiche dinamiche di enhancement contrastografico di tali lesioni in quanto di solito si presentano come lesioni ben definite, capsulate e ipervascolari con potenziamento al mdc. (20-24). Nel caso di lesioni non ipervascolari le sequenze pesate in diffusione ("diffusion weighted images", DWI) –RM e le sequenze T2 pesate incrementano l'accuratezza diagnostica. Le mappe ADC (apparent diffusion coefficient) possono, inoltre, essere d'aiuto nella caratterizzazione delle NEN pancreatiche in caso di intervento chirurgico.

Un esame RM completo deve prevedere l'uso di sequenze T1-T2 pesate, lo studio prima e dopo somministrazione di contrasto, dinamico con sequenze 3D e pesate in diffusione. Così come per la TC, alcuni studi hanno riportato il valore di alcune caratteristiche in RM che possono correlare con il grado di differenziazione tumorale e avere un significato prognostico. La TC e la RM sono di grande importanza anche nel follow up di pazienti con piccoli (< 1.5- 2 cm) tumori neuroendocrini di tipo pancreatico, in pazienti con sindromi genetiche familiari (MEN1, VHL) e piccoli gastrinomi, anche se tale ruolo rimane controverso. L'angiografia selettiva veniva usata in passato e oggi appare alquanto obsoleta.

Nel sospetto di NEN del piccolo intestino, **l'entero-TC o l'entero-RM**, rappresentano l'esame di scelta per l'individuazione e per la caratterizzazione della lesione primitiva è rivestono particolare importanza nel caso di identificazione di NEN in cui il primitivo è ignoto.

Per lo studio di NEN del colon-retto la **Colonscopia Virtuale (CV)** è una tecnica di imaging con TCMS non invasiva, accurata e ben tollerata dai pazienti e di gran lunga superiore al clisma opaco (36) ed ha una sensibilità sovrapponibile alla colonscopia convenzionale (37) (CC) nell'individuazione del cancro del colon-retto e dei polipi (38). La CV può essere considerata l'esame di scelta in caso di CC incompleta, una valida alternativa alla CC nello studio dei pazienti anziani e in condizioni generali scadute ed in coloro che rifiutano di sottoporsi a CC (38).

L'ecografia addomino-pelvica è una metodica non invasiva, diffusa e operatore-dipendente che può essere utilizzata nei pazienti con basso BMI per la valutazione degli organi parenchimosi (19). Nella maggior parte degli studi presenta minore sensibilità rispetto a TC e RM. L'uso del mezzo di contrasto (CEUS) migliora la sensibilità della metodica in quando la maggior parte delle lesioni sia primitive che metastatiche sono ipervascolari. L'uso della CEUS ha dimostrato un'alta accuratezza (88%) e specificità (85-100%) nel distinguere gli adenocarcinomi da altre lesioni tra cui i NET pancreatici. In caso di paziente selezionati la CEUS potrebbe essere utile nel monitorare la risposta al trattamento.

### Bibliografia

1. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, et al. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25:375-400.
2. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30:45-57.
3. Sundin A, Wills M, Rockall A. Radiological Imaging: Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *Front Horm Res.* 2015;44:58-72.
4. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2016;26:1338-1347.

5. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M , et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur J Radiol.* 2015;84:1436-1443.
6. Hyodo R, Suzuki K, Ogawa H , et al. Pancreatic neuroendocrine tumors containing areas of iso- or hypoattenuation in dynamic contrast-enhanced computed tomography: Spectrum of imaging findings and pathological grading. *Eur J Radiol.* 2015;84:2103-2109.
7. Horiguchi S, Kato H, Shiraha H , et al. Dynamic computed tomography is useful for prediction of pathological grade in pancreatic neuroendocrine neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:925-931. Accepted Manuscript
8. Choi TW, Kim JH, Yu MH , et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis. *Acta Radiol.* 2018;(In press).
9. Canellas R, Burk KS, Parakh A , et al. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210: 341-346.
10. Yamada S, Fujii T, Suzuki K , et al. Preoperative Identification of a Prognostic Factor for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Using Multiphase Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Pancreas.* 2016;45:198-203.
11. Toshima F, Inoue D, Komori T , et al. Is the combination of MR and CT findings useful in determining the tumor grade of pancreatic neuroendocrine tumors? *Jpn J Radiol.* 2017;35:242-253.
12. Kim DW, Kim HJ, Kim KW , et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour. *Eur Radiol.* 2015;25:1375-1383.
13. Nanno Y, Matsumoto I, Zen Y , et al. Pancreatic Duct Involvement in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors is an Independent Poor Prognostic Factor. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:1127-1133.
14. Cui Y, Li ZW, Li XT , et al. Dynamic enhanced CT: is there a difference between liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor and adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8:108146-108155.
15. Arai T, Kobayashi A, Fujinaga Y , et al. Contrast-enhancement ratio on multiphase enhanced computed tomography predicts recurrence of pancreatic neuroendocrine tumor after curative resection. *Pancreatol.* 2016;16:397-402.
16. Assadipour Y, Azoury SC, Schaub NN , et al. Significance of preoperative radiographic pancreatic density in predicting pancreatic fistula after surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg.* 2016;212:40-46.
17. Huttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T , et al. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. *Br J Surg.* 2015;102:1026-1036.
18. Massironi S, Rossi RE, Zilli A , et al. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget.* 2016;7:18978-18983.
19. Sallinen VJ, Le Large TTY, Tieftrunk E , et al. Prognosis of sporadic resected small ( $\leq 2$  cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors - a multi-institutional study. *HPB (Oxford).* 2018;(In press)
20. Regenet N, Carrere N, Boulanger G , et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small non functioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery.* 2016;159:901-907.
21. Jensen RT, Norton JA. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Some Clarity But Continued Controversy. *Pancreas.* 2017;46:589-59.
22. Malago R, D'Onofrio M, Zamboni GA , et al. Contrast-enhanced sonography of non functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:424-430.
23. Serra C, Felicani C, Mazzotta E , et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas.* 2013;42:871- 877.
24. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R , et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1373-1380.
25. Giesel FL, Wulfert S, Zechmann CM , et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATOC and  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC radiopeptide therapy. *Exp Oncol.* 2013;35:122-126.
26. Krudy AG, Doppman JL, Jensen RT , et al. Localization of islet cell tumors by dynamic CT: Comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling. *Am J Roentgenol.* 1984;143:585-589.
27. Dromain C, Deandreis D, Scoazec JY , et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97:1241-1257.
28. Malago R, D'Onofrio M, Zamboni GA , et al. Contrast-enhanced sonography of non functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:424-430.
29. Serra C, Felicani C, Mazzotta E , et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas.* 2013;42:871- 877.
30. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R , et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1373-1380.
31. Giesel FL, Wulfert S, Zechmann CM , et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATOC and  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC radiopeptide therapy. *Exp Oncol.* 2013;35:122-126.

## Capitolo 6. Diagnosi e stadiazione funzionale

### Scintigrafia con <sup>111</sup>In-pentetreotide (SRS, Octreoscan®)

L'<sup>111</sup>In-pentetreotide è stato il primo radiofarmaco sviluppato ed approvato per l'imaging nei NET. La scintigrafia con <sup>111</sup>In-pentetreotide (SRS, Octreoscan®) negli ultimi 15 anni ha dimostrato l'utilità dell'imaging medico-nucleare nella valutazione dell'assetto recettoriale di queste neoplasie (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). L'indagine prevede una scansione planare total-body che può essere associata ad un imaging tomoscintigrafico. Più recentemente sono stati introdotti infatti moderni sistemi di acquisizione ibridi con SPECT/CT (single photon emission computed tomography) che consentono una coregistrazione dell'imaging funzionale con l'imaging morfologico, migliorando la localizzazione delle lesioni e l'accuratezza rispetto al solo imaging planare. Per un esame accurato e riproducibile è necessario attenersi ai protocolli riportati nelle linee guida riguardanti la preparazione, la somministrazione del radiofarmaco e la modalità di acquisizione delle immagini. Nei protocolli adottati le immagini vengono acquisite a 4 e 24 ore o a 24 e 48 ore dopo l'iniezione. I protocolli di acquisizione devono comprendere anche immagini tomografiche SPECT, preferibilmente dopo 24 ore, al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica (8-10). L'interpretazione delle immagini deve tener conto, inoltre, delle possibili cause che possono determinare risultati falsi positivi, ascrivibili principalmente ad aree di flogosi, come esiti di radioterapia o di un recente intervento chirurgico, all'accumulo fisiologico del radiofarmaco nella colecisti o alla contaminazione cutanea da parte di urina radioattiva. Esistono, inoltre, sedi di fisiologica distribuzione del radiofarmaco, rappresentate principalmente da milza, fegato, reni (fissazione intensa), ipofisi, tiroide (captazione debole), insieme ad una variabile visualizzazione dell'intestino e della vescica. Cause di falsi negativi sono invece legate principalmente al limite di risoluzione spaziale intrinseco della metodica scintigrafica, in particolare per lesioni di dimensioni infracentimetriche che sono al di sotto del limite di risoluzione della gamma camera. Inoltre, l'espressione recettoriale di queste forme tumorali è molto variabile e la sensibilità dell'imaging medico-nucleare dipende direttamente dalla densità di espressione recettoriale per cui cause di falsa negatività sono rappresentate anche dalla bassa o assente espressione recettoriale. L'inibizione competitiva della captazione tumorale da parte della terapia con l'analogo freddo se somministrato in prossimità dell'indagine, attualmente appare prevalentemente concettuale, non essendoci evidenza scientifica in tal senso. Considerando, però, che non si può escludere con certezza un'interferenza dell'analogo freddo, il periodo consigliato di sospensione, quando non sussistono controindicazioni cliniche, è di circa 24 ore per gli analoghi a breve durata d'azione e di 3-4 settimane per gli analoghi a lento rilascio. La questione è, tuttavia, controversa mancando tuttora un consenso unanime sull'opportunità e l'efficacia di questa misura.

La descrizione delle immagini scintigrafiche in generale si avvale di:

- a) una valutazione qualitativa (analisi visiva), basata sulla sola osservazione delle immagini, intenta a descrivere:
  - la sede, il numero e l'estensione delle lesioni
  - l'entità di captazione delle lesioni (grado lieve, moderato o intenso)
  - le caratteristiche della captazione (omogenea, disomogenea).
- b) una valutazione semi-quantitativa. Quest'ultima si basa sul rapporto della captazione delle lesioni rispetto al fondo e/o all'uptake da parte di organi sani di riferimento (fegato, reni e milza).

Una delle scale utilizzate a tale scopo è la scala a 4 punti di Krenning:

- Grade 1: uptake < fegato sano
- Grade 2: uptake = fegato sano
- Grade 3: uptake > fegato sano
- Grade 4: uptake > milza o reni

Questa scala viene utilizzata per selezionare i pazienti affetti da tumore neuroendocrino che devono essere sottoposti a terapia radiorecettoriale (PRRT). In genere la PRRT è indicata quando il punteggio di Krenning è maggiore di 2.

La SRS ha tuttavia diversi limiti rappresentati principalmente dalla bassa qualità dell'immagine, da un limitato potere di risoluzione e da un protocollo di acquisizione *time-consuming*.

A fronte delle numerose pubblicazioni al riguardo, le attuali linee guida EANM (European Association Nuclear Medicine) e la comunità medico-nucleare non considerano la SRS la metodica di scelta per l'imaging recettoriale delle neoplasie neuroendocrine, indicandone l'uso solo nella indisponibilità della metodica gold standard rappresentata dalla PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi

### ***PET/CT con $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi***

La  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT è la modalità di imaging funzionale per studiare i NET ben differenziati che viene raccomandata in Europa per l'uso nella routine clinica (11).

Per ovviare ai limiti della SRS, nell'ultimo decennio, è stata introdotta la PET/TC (Positron Emission Tomography) con analoghi della somatostatina, i DOTA-peptidi, marcati con l'emettitore di positroni Gallio-68.

Il composto organico 1,4,7,10-acido-tetraazociclododecano-1,4,7,10-tetracetico, conosciuto come DOTA, è uno dei chelanti maggiormente utilizzati nell'ultimo decennio ed è utile per formare complessi stabili con diversi radionuclidi tra cui il gallio-68. I peptidi coniugati con il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA sono una serie di composti radiomarcati, analoghi dell'octreotide, un octapeptide sintetico analogo della somatostatina, in grado di legare i recettori della somatostatina (SSTRs) con una maggiore affinità rispetto all'ormone endogeno. Esistono tre tipi di peptidi coniugati con il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA utilizzati nella pratica clinica:

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC o [Ga-DOTA-D-Phe1 Tyr3]octreotide

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC o [68Ga-DOTA-D-Phe1-1Na13]octreotide

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE o [Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3]octreotate

Le differenze tra  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE sono ascrivibili principalmente ad una diversa affinità per i recettori della somatostatina (12): nonostante tutti si leghino al SSTR2 (il recettore maggiormente espresso nei NET), il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE ha un'affinità predominante per i SSTR2, il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC ha una buona affinità anche per i SSTR3 e SSTR5, mentre il  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC ha affinità anche per i SSTR5 (tuttavia di entità minore rispetto al DOTANOC). Tuttavia, malgrado tali differenze di affinità recettoriale, confermate anche in alcuni studi di confronto diretto di questi radiofarmaci nello stesso gruppo di pazienti, non è stata riportata una differenza clinicamente significativa dell'impiego di questi radiofarmaci (13), tuttavia i valori del SUVmax non possono essere direttamente confrontati.

L'introduzione della PET/TC con tali radiofarmaci ha determinato un chiaro vantaggio in diagnostica rispetto alla SRS (14-16), per la maggiore risoluzione spaziale (di circa 5mm), per la possibilità di effettuare un'analisi semi-quantificazione della distribuzione del radiofarmaco, per i ridotti tempi di esecuzione (circa 20re contro le 4-24 ore della SRS) e per la più favorevole biodistribuzione dei radiofarmaci usati nella PET/TC.

Molti studi nel corso degli anni hanno riportato e confermato una maggiore accuratezza diagnostica della  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT rispetto alla SRS nella valutazione dei pazienti con NET (17-23) (14; 24-25).

Inoltre, la  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT ha dimostrato essere superiore alla TC e alla scintigrafia scheletrica nella identificazione di lesioni neuroendocrine, in particolare se ben differenziate, sia primitive che secondarie, in particolare anche di secondarismi ossei (17).

I risultati dell'insieme di tali studi hanno portato alla recente approvazione da parte di Food and Drug Administration del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE come radiofarmaco per l'imaging nei NET.

Anche per la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi è necessario attenersi ai protocolli riportati nelle linee guida riguardanti la preparazione, la somministrazione del radiofarmaco e la tecnica di acquisizione delle immagini per ottenere un esame accurato e riproducibile (11, 12).



L'interpretazione delle immagini  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT si basa sia su una valutazione visiva che semi-quantitativa:

- a) una valutazione visiva, che include descrizione della sede, del numero, dell'estensione delle lesioni ed una stima visiva dell'entità e del pattern di captazione delle lesioni
- b) una valutazione semi-quantitativa utilizzando il parametro SUV (Standardized Uptake Value).

Il SUV è una misura semiquantitativa dell'accumulo del radiofarmaco nel tessuto ed è calcolato come la concentrazione di attività del radiofarmaco in una regione di interesse corporea, normalizzata alla dose somministrata al paziente e a un parametro come ad esempio il peso o la superficie corporea del paziente. Dal punto di vista concettuale, rappresenta un utile ausilio rispetto alla sola interpretazione qualitativa della PET (in particolare per valutarne le variazioni nel tempo), ma come per tutti gli altri radiofarmaci PET, il suo valore deve essere interpretato criticamente alla luce di tutte le informazioni cliniche del paziente (con particolare riferimento a fattori di falsa positività, in quanto non è possibile discriminare la natura della lesione sulla base del solo valore del SUV) ed alla correttezza dei parametri di acquisizione PET (con particolare riferimento al tempo di uptake).

Sedi di fisiologica biodistribuzione del radiofarmaco includono: fegato, milza, ipofisi, tiroide, reni, surreni, ghiandole salivari, apparato gastro-intestinale. In particolare, si deve porre attenzione alla, ormai nota, captazione fisiologica a livello del parenchima pancreatico in particolare a carico della testa/processo uncinato del pancreas, a carattere diffuso o focale, verosimilmente legata alla ricca presenza di cellule contenenti polipeptide pancreatico che sovra-esprimono i recettori (27).

Le linee guida EANM 2017 (12) raccomandano la correlazione con le corrispondenti immagini morfologiche per la corretta interpretazione di tale fissazione a carico della testa/processo uncinato del pancreas, che in assenza di corrispettivi anatomici è da considerarsi fisiologica.

Infine è doveroso segnalare che molti tumori non neuroendocrini esprimono i recettori per la somatostatina e pertanto possono risultare causa di falsa positività neuroendocrina.

Cause di falsa negatività sono invece legate principalmente alle dimensioni delle lesioni (il potere di risoluzione spaziale è di circa 5 mm) e ad una bassa espressione recettoriale di alcune forme tumorali.

La sensibilità dell'indagine PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi, è generalmente elevata nelle forme ben differenziate (85-95%) e può essere ridotta in forme a bassa espressione recettoriale (es. neoplasie neuroendocrine scarsamente differenziate, insulinomi, carcinoma midollare della tiroide) (12).

Particolare attenzione al sospetto diagnostico di insulinoma, dato che solo circa il 20% esprime i recettori per la somatostatina. Inoltre spesso queste lesioni sono di piccole dimensioni e pertanto difficilmente visualizzabili.

La terapia con gli analoghi freddi, inoltre, può potenzialmente interferire anche con la captazione di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi, ma questo è un tema ancora controverso e non si è tuttora raggiunto alcun consenso in merito. Se clinicamente possibile, si consiglia di mantenere un'opportuna distanza dalla somministrazione dell'analogo freddo. La  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT rimane comunque un'indagine molto accurata nello studio dei NET: molti lavori riportano valori di sensibilità e specificità elevati, rispettivamente di 92% (95% intervallo di confidenza [CI], 85%-96%) e di 82% (95% CI, 69%-90%) (18; 27-32) ed è ormai stato ampiamente documentato che l'esecuzione di tale indagine cambia il *management* dei pazienti in circa il 40-50% dei casi (23, 31, 33-35).

L'impatto clinico non risiede semplicemente in una maggiore accuratezza diagnostica ma anche in una migliore gestione terapeutica contribuendo alla selezione dei pazienti che possono avvalersi della terapia con analoghi freddi della somatostatina o della terapia radiorecettoriale (PRRT).

Le linee guida della Società Europea della Medicina Nucleare definiscono le seguenti indicazioni cliniche per l'indagine radiorecettoriale che sono sovrapponibili per la  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT:

- localizzazione del tumore primitivo e stadiazione
- ri-stadiazione (residuo di malattia, recidiva o progressione)
- indetificazione del tumore primitivo occulto
- valutazione della risposta alla terapia (chirurgia radioterapia chemioterapia PRRT)
- management decisions: selezione di pazienti con malattia metastatica eleggibili per la terapia radiorecettoriale.

Per quanto riguarda quest'ultimo punto, mentre per la SRS i criteri di selezione sono ben definiti con la scala Krenning a 4 punti, per la  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT non vi è consenso sui criteri da utilizzare. Alcuni autori hanno riportato soglie di SUV max per l'arruolamento alla PRRT sulla base di analisi retrospettive (ad esempio, un SUVmax di 17.9 (36) o di 16.4 (37) ma un cut-off di SUV max non è ancora stato definito.

Quest'approccio, inoltre, è ostacolato dalla limitata riproducibilità del SUV max specie se le indagini sono eseguite in centri diversi. Più frequentemente nella pratica clinica, la scala di Krenning è adattata all'indagine  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT e, fermo restando che la candidabilità del paziente al trattamento PRRT si avvale di una valutazione clinico-strumentale ben più complessa, una lesione che presenti un'intensità di captazione superiore al fegato è considerata una lesione ad elevata espressione recettoriale e pertanto suscettibile di trattamento con PRRT.

La captazione della lesioni neoplastiche può essere definita (i) **omogenea**, quando la lesione esprime i recettori per la somatostatina in maniera diffusa nel suo contesto e pertanto, a livello teorico, una lesione con tali caratteristiche può giovare maggiormente di un trattamento PRRT, oppure (ii) **disomogenea**, quando una lesione nel suo contesto presenta zone più o meno captanti che esprimono in maniera differente i recettori per la somatostatina. A livello teorico, una lesione con tali caratteristiche, probabilmente, è meno suscettibile di trattamento con PRRT. Nella pratica clinica, tuttavia, la distribuzione delle lesioni nel paziente con NET è eterogenea per dimensioni, entità di captazione e caratteristiche e pertanto l'indicazione alla PRRT si basa sulla valutazione complessiva della  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT.

La captazione del radiofarmaco, e quindi la determinazione del SUV max, potrebbe essere utile anche nel monitoraggio del paziente per la valutazione della risposta in corso e al termine di terapie oncologiche. Ma in questo contesto, sebbene venga proposto dalla linee guida europee, non ci sono ancora studi che identifichino chiaramente valori di delta SUV pretrattamento, ad interim e post-trattamento in grado di predire la risposta al trattamento nella valutazione a interim o di definire la risposta alla fine del trattamento.

E' indispensabile, allo scopo di minimizzare le variazioni aspecifiche, che il dato venga acquisito ed elaborato sulla stessa apparecchiatura, con la stessa attività iniettata e con lo stesso tempo intercorso fra iniezione e scansione. In ogni caso la valutazione del SUV max deve essere sempre interpretata nel contesto del quadro clinico (indicazione, tipo di neoplasia, terapie in corso) e considerando le limitazioni metodologiche connesse alla sua determinazione.

Il ruolo della  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT nella valutazione della risposta al trattamento è ancora controverso e discusso poiché una riduzione della captazione può indicare una risposta al trattamento ma non può escludere la presenza di cloni indifferenziati che potrebbero non captare il tracciante radiorecettoriale. La storia sul significato del SUVmax nella  $^{68}\text{Ga}$ DOTA-peptide-PET/CT nella valutazione della risposta ai trattamenti, rimane ancora da scrivere e la valutazione della risposta al trattamento in base alle conoscenze attuali, deve avvalersi principalmente di metodiche morfologiche (CT) a cui può essere associata per completamento una valutazione funzionale. Ci sono, invece, dati confortanti in letteratura sul valore prognostico del SUV max in  $^{68}\text{Ga}$ DOTA-peptide-PET/CT. SUV max più alti correlano con una migliore prognosi dei pazienti. Questo principalmente per due ragioni, la prima è che una maggiore captazione correla con una malattia differenziata a basso grado, la seconda è che queste forme rispondono meglio al trattamento (38).

Anche l'associazione italiana dei medici endocrinologi, raccomanda l'uso dell'imaging funzionale radiorecettoriale per la localizzazione e la stadiazione dei tumori GEP-NET G1-G2; viene raccomandato in particolare l'impiego della  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT mentre l'utilizzo della SRS deve essere preso in considerazione solo qualora la  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT non fosse disponibile (39).

### **PET/CT con $^{18}\text{F}$ -FDG**

Il fluorodesossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG) è il radiofarmaco attualmente più ampiamente impiegato nei centri di medicina nucleare, in particolare per gli studi oncologici. L' $^{18}\text{F}$ -FDG ha un'emivita di 110 minuti. E' una molecola di glucosio dalla quale è stato rimosso il secondo gruppo idrossilico che è stato sostituito dall'isotopo  $^{18}\text{F}$ .

È un analogo del glucosio, tracciante del metabolismo glucidico che segue quindi il metabolismo dei glucidi. Sia il glucosio che il  $^{18}\text{F}$ -FDG vengono trasportati dal flusso ematico all'interno delle cellule mediante i trasportatori di glucosio (GLUT) e vengono quindi fosforilati ad opera delle esochinasi:

- il glucosio viene convertito in fruttosio, quindi in piruvato, ed entra nel ciclo dell'acido citrico o nella respirazione anaerobica cellulare;
- il  $^{18}\text{F}$ -FDG come i glucidi, inizia la glicolisi, viene fosforilato ma non è riconosciuto dal secondo enzima del ciclo di Krebs e quindi non viene ulteriormente metabolizzato, rimanendo bloccato nelle cellule.

Sedi di captazione fisiologica del  $^{18}\text{F}$ -FDG sono il cervello ed il cuore (tessuti ad elevata captazione), fegato, mediastino e grandi vasi (sede a moderato accumulo). Il  $^{18}\text{F}$ -FDG non accumulato a livello intra-cellulare viene escreto per via renale e può essere visualizzato a livello delle vie escrettrici urinarie e della vescica.

Le cellule neoplastiche hanno un'intensa attività glicolitica e quindi accumulano maggiori quantità di radiofarmaco. La captazione delle cellule neoplastiche risulta tanto più elevata quanto più la neoplasia è proliferante e sdifferenziata, perché la cellula neoplastica trasforma il proprio assetto metabolico a favore della capacità catabolica. Questo avviene in modo relativamente indipendente dai livelli di ipossia (glicolisi anaerobica) e dai fisiologici processi di regolazione dei livelli glicemici legati all'insulina, attraverso l'espansione del corredo enzimatico collegato all'attivazione del glucosio (in particolare esochinasi) e l'aumento di espressione dei trasportatori di membrana del glucosio non insulino-dipendenti (in particolare GLUT1 e GLUT3).

È noto che un maggiore uptake di  $^{18}\text{F}$ -FDG identifichi forme più sdifferenziate/aggressive. Per tali ragioni il valore aggiunto del  $^{18}\text{F}$ -FDG nei NET ben differenziati (G1 e G2) è ancora molto discusso e non è stato raggiunto alcun consenso internazionale (40-44). Due studi confermano che la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT è una tecnica sensibile per stadare i GEP-NET con Ki-67 elevato ( $\geq 10$ -15%) (45-46). Di recente è stato dimostrato, inoltre, che la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT deve essere utilizzata solo in casi selezionati nelle NET con Ki-67 inferiore al 12% (43). Secondo le attuali evidenze, nei NET di basso grado la  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT non è abitualmente raccomandata. L'indicazione all'esecuzione della  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT nei NET con indice proliferativo medio-alto, può essere discussa nell'ambito di un team multidisciplinare, sulla base di valutazioni clinico-strumentali (progressione clinica e/o radiologica). In questo contesto combinare l'imaging funzionale (metabolico e recettoriale) può quindi essere utile per una valutazione più completa.

### ***Diagnostica medico-nucleare nei carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati***

L'associazione italiana dei medici endocrinologi, suggerisce l'uso della  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT per la stadiazione nelle forme scarsamente differenziate ed in casi selezionati di forme di ben differenziate (con Ki-67 medio-alto) (39). Le attuali linee guida della società europea dei tumori neuroendocrini (ENETS) indicano un ruolo potenziale della  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT nelle forme scarsamente differenziate, solo quando è indicato un intervento chirurgico radicale e pertanto diventa importante escludere altre sedi di malattia o quando, chiarire risultati equivoci dell'imaging convenzionale, potrebbe cambiare l'approccio terapeutico (47).

La  $^{68}\text{Ga}$ -peptide PET/CT non viene raccomandata di routine, poiché i tumori scarsamente differenziati generalmente non esprimono, o esprimono poco, i recettori per la somatostatina, ma può essere presa in considerazione nelle forme con indice proliferativo basso (Ki-67  $<55\%$ ). In questo contesto, quindi, un ruolo complementare della  $^{68}\text{Ga}$ -peptide-PET/CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT può essere preso in considerazione (47; 48). Nelle forme scarsamente differenziate con Ki-67  $>$  del 50% invece la PET/CT con  $^{68}\text{Ga}$ -peptide non trova indicazione, poiché anche qualora l'indagine risultasse positiva, probabilmente non influirebbe sul management del paziente. Come per altri tumori, è stato suggerito che la positività alla  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT sia un importante fattore prognostico, esiste infatti un consenso internazionale sul fatto che la positività della  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT sia correlata ad una prognosi peggiore (45, 49). Il fondamento logico per l'utilizzo del  $^{18}\text{F}$ -FDG si basa sulla sua capacità di identificare la presenza di una malattia aggressiva, una capacità che può trasformarsi in una migliore stratificazione dei pazienti a maggior rischio di progressione. La semplice rilevazione di un numero più elevato di lesioni o persino la rilevazione della positività  $^{18}\text{F}$ -FDG non è tuttavia necessariamente associata a una gestione diversa in tutti i casi.

Una modalità di imaging combinata per ottenere una caratterizzazione biologica completa che definisce un comportamento più aggressivo è auspicabile ma le strategie di trattamento da implementare nei casi  $^{18}\text{F}$ -FDG-positivi non sono ancora standardizzate e la discussione in ambito multidisciplinare, in particolare per la gestione dei pazienti con uno scenario di imaging eterogeneo, risulta essere di fondamentale importanza.

## Bibliografia

1. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe<sup>1</sup>- and  $^{123}\text{I}$ -Tyr<sup>3</sup>-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:716-731.
2. de Jong M, Breeman W A, Bemard BF, et al. Tumour uptake of the radiolabelled somatostatin analogue [DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>]octreotide is dependent on the peptide amount. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:693-698.
3. de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2002;43:617-620.
4. de Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumor therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:463-469.
5. Heppeler A, Froidevaux S, Eberle AN, Maecke HR. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. *Curr Med Chem*. 2000;7:971-994.
6. Behr TM, Gotthardt M, Barth A, Behe M. Imaging tumors with peptide-based radioligands. *Q J Nucl Med*. 2001;45:189-200.
7. de Jong M, Valkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*. 2002;32:133-140.
8. Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, Mariani G (2008) Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 52:323–333.
9. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof- Delaloye A, Del Vecchio S, Maffioli L, Mortelmans L, Oyen W, Pepe G, Chiti A, Oncology Committee of the EANM (2010)  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1441–1448.
10. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(5): 565-73.
11. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugated peptides:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2004–2010.
12. Bozkurt MF1, Virgolini I2, Balogova S3,4, Beheshti M5,6, Rubello D7, Decristoforo C2, Ambrosini V8, Kjaer A9, Delgado-Bolton R10, Kunikowska J11, Oyen WJG12, Chiti A13, Giammarile F14, Sundin A, Fanti S8. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and  $^{18}\text{F}$ -DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(9):1588-1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y. Epub 2017 May 25.
13. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(7):982–93.
14. Lisa Bodei, Valentina Ambrosini, Ken Herrmann, Irvin Modlin. Current Concepts in  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Interpretation, Biodistribution, Dosimetry, and Molecular Strategies. *J Nucl Med* 2017; 58:1718–1726.
15. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28(12):1751–7.
16. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(10):1338–47.
17. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51(5):669–73.
18. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of a unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:67-77.
19. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48:508-18.
20. Hofman MS, Kong G, Neels OC, Eu P, Hong E, Hicks RJ. High management impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE ( $^{68}\text{Ga}$ Tate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56:40-7.

21. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *Eur J Radiol.* 2011;80:e116-9.
22. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine.* 2012;42:80–87.
23. Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, Castellucci P, Fanti S. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ( $^{18}\text{F}$ FDOPA,  $^{68}\text{Ga}$ tracers,  $^{11}\text{C}$ / $^{18}\text{F}$ -HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;59:58–69.
24. Michael M. Graham, Xiaomei Gu, Timothy Ginader, Patrick Breheny, and John J. Sunderland.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2017; 58:1452–1458.
25. Kowalski J, Henze M, Schumacher J, Maecke HR, Hofmann H, Haberkorn U (2003) Evaluation of positron emission tomography imaging using  $^{68}\text{Ga}$ -OTA-Phe1-Tyr3-octreotide in comparison to  $^{111}\text{In}$ -DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imag Biol* 5:42–48.
26. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut S, Runz A, Schafer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U (2007) Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET and  $^{111}\text{In}$ -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1617–1626.
27. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Bale RJ, Jaschke W, Virgolini IJ (2009) Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med* 50:1214–1221.
28. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nucl Med.* 2010;35:321–328.
29. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med.* 2011;52:697–704.
30. Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, Weber M, Trattinig S, Karanikas G. Are contrast media required for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumours of the abdomen? *Eur Radiol.* 2012;22:938–946.
31. Beiderwellen KJ, Poeppel TD, Hartung-Knemeyer V, et al. Simultaneous  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: initial results. *Invest Radiol.* 2013;48:273–279.
32. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging.* 2013;13:63–72.
33. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Khilnani GC, Kumar R. Role of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:856–864.
34. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2010;252: 850–856.
35. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med.* 2012;26:738–743. 21.
36. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of multiphase  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91:101–109.
37. Oksuz MO, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC? *Diagn Interv Imaging.* 2014;95:289–300.
38. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol.* 2015;17:313–318.
39. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et al. Standardized uptake values of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51:353–359.
40. Franco Grimaldi, Nicola Fazio, Roberto Attanasio, Andrea Frasoldati et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) position statement: a stepwise clinical approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Endocrinol Invest* (2014) 37:875–909.
41. Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, et al. The role of combined  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC and  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2014;100:293–299. 50.
42. Kundu P, Lata S, Sharma P, Singh H, Malhotra A, Bal C. Prospective evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative  $^{131}\text{I}$ -whole body scan: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1354–1362.

43. Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med*. 2014;55:1786–1790.
44. Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1585–1592.
45. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017;58:91–96.
46. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, Hansen CP, Højgaard L, Kjaer A (2010) Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy,  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy, and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *J Nucl Med* 51:704–712.
47. Abgral R, Leboulleux S, De´andreis D, Aupe´rin A, Lumbroso J, Dromain C, Duvillard P, Elias D, de Baere T, Guigay J, Ducreux M, Schlumberger M, Baudin E (2011) Performance of  $^{18}\text{F}$ Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki-67 (C10%) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 96:665–671.
48. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103:186–194.
49. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ (2008) Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-otretotate) and  $^{18}\text{F}$ -FDG. *Cancer* 112:2447–2455.

## Capitolo 7 – Impostazione terapeutica nelle NEN

### 7.1 Criteri di impostazione terapeutica nelle NEN ben differenziate del pancreas (PanNEN) avanzate.

- Ciascun paziente con diagnosi di PanNEN avanzata dovrebbe essere gestito nell'ambito o in collaborazione con un Centro di riferimento per la patologia.
- I vari specialisti coinvolti nella discussione del caso e nella condivisione terapeutica dovrebbero essere figure specificamente dedicate alle NEN.
- Considerata la scarsità di dati di evidenza assoluta è fortemente raccomandato considerare ab initio l'inclusione del paziente in eventuali trial clinici, non necessariamente attivi nell'ambito della Struttura che gestisce il paziente.

L'impostazione terapeutica in una NEN ben differenziata del pancreas (PanNEN) avanzata dovrebbe basarsi sulle caratteristiche del tumore (Ki67, potenziale radicalità chirurgica su tumore primitivo e metastasi, *tumor burden*, espressione recettoriale e/o metabolica alla PET/TC), del paziente (presenza o assenza di sintomi legati al carico di malattia) e sugli obiettivi della strategia terapeutica (Fig. 3).

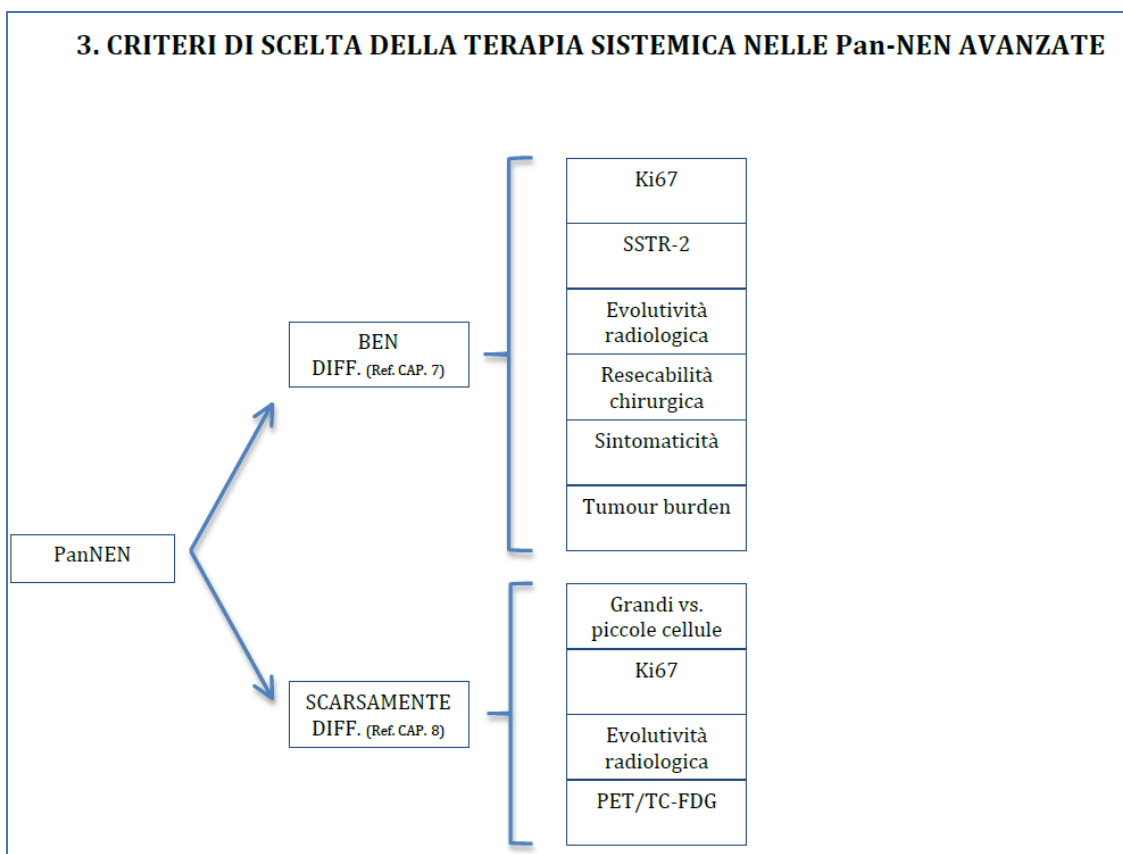


Figura 3. Criteri di impostazione terapeutica in una NEN avanzata del pancreas.

Nella PanNEN ben differenziata avanzata sono potenzialmente considerabili tre sottogruppi di terapie: a) le terapie biologiche, che includono gli analoghi della somatostatina, everolimus e sunitinib, la terapia radiorecettoriale; b) la chemioterapia (vari regimi); c) le terapie locoregionali, chirurgiche e non chirurgiche.

Il Ki-67 come unico elemento non dovrebbe essere preso in considerazione come fattore di scelta terapeutica in assoluto. Bisognerebbe sempre considerarlo in combinazione con altri parametri.

Su tale base si possono configurare scenari clinici differenti, come di seguito riportato:

1. Con basso Ki67 (tendenzialmente < 10%) ed elevata espressione recettoriale (SSTR-2 + alla PET-Gallio), nella malattia che non è giudicata radicalmente reseccabile *d'emblée* e in futuro, con paziente asintomatico e *tumor burden* non elevato è ragionevole considerare l'inizio di una terapia con analoghi della somatostatina (1, 2), valutando Everolimus o Sunitinib all'eventuale futura progressione (3, 4).  
In un contesto simile a quello sopra esposto, ma in presenza di sintomi correlati all'effetto massa del tumore si può considerare una terapia potenzialmente più citoriduttiva del solo analogo della somatostatina, quale la chemioterapia (es. temozolomide +/- capecitabina o fluoropirimidine + oxaliplatino) (5-7), l'associazione di terapie locoregionali all'analogo della somatostatina, Sunitinib (potenzialmente più citoriduttivo di everolimus) (8) o terapia radiorecettoriale (9).  
In un contesto simile al precedente ed asintomatico, l'elevato *tumor burden* non dovrebbe essere di per sé elemento di controindicazione assoluta all'uso dell'analogo della somatostatina; tuttavia, Everolimus e Sunitinib potrebbero essere considerati in alternativa, soprattutto in presenza di progressione tumorale radiologica (3, 4).  
Con basso Ki67 (tendenzialmente < 10%) ed elevata espressione recettoriale (SSTR-2 + alla PET-Gallio), nella malattia che viene giudicata potenzialmente reseccabile dopo eventuale regressione tumorale, possono essere considerati i trattamenti potenzialmente più citoriduttivi, quali la chemioterapia (es. temozolomide +/- capecitabina o fluoropirimidine + oxaliplatino), le terapie locoregionali, (potenzialmente più citoriduttivo di Everolimus), la terapia radiorecettoriale o il Sunitinib (8).
2. Il valore di Ki67 tra 10 e 20%, con SSTR-2 + alla PET-Gallio, giudicata non radicalmente reseccabile *d'emblée* e dopo eventuale citoriduzione, con paziente asintomatico, non dovrebbe rappresentare un elemento di controindicazione assoluta all'uso dell'analogo della somatostatina. Everolimus e sunitinib potrebbero essere considerati sulla base dei due studi registrativi di fase III (3, 4). La terapia radiorecettoriale (9-12) e la chemioterapia (alchilanti +/- fluoropirimidine o fluoropirimidine + oxaliplatino) (5-7) potrebbero essere discusse sulla base di studi retrospettivi e di fase II.  
In un contesto simile a quello sopra esposto, ma con sintomaticità potrebbero essere considerati i trattamenti potenzialmente più citoriduttivi (v. sopra). Questi ultimi potrebbero essere considerati anche in caso di malattia potenzialmente reseccabile dopo regressione tumorale.  
L'elevato *tumor burden* potrebbe essere un fattore limitante per l'eventuale utilizzo dell'analogo della somatostatina in monoterapia.  
Non esiste una evidenza assoluta per raccomandare l'utilizzo routinario della PET-TC con FDG in questo contesto, ma tale esame potrebbe essere utilizzato se ritenuto utile dal gruppo multidisciplinare dedicato alle NEN ai fini della strategia terapeutica (es. in caso di SSTR-2 neg. o disomogenea captazione).
3. Il valore di Ki-67 > 20%, con SSTR-2 + alla PET-Gallio, non dovrebbe portare ad escludere Everolimus o Sunitinib o Terapia Radiorecettoriale. Non vi è sufficiente evidenza per proporre l'analogo della somatostatina in monoterapia. La chemioterapia (alchilanti +/- fluoropirimidine o fluoropirimidine + oxaliplatino) potrebbe essere considerata. In questi casi potrebbe essere utile associare alla PET/TC-Gallio la PET/TC con FDG.



## Bibliografia

1. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. 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 Oct 1;27(28):4656-63.
2. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła J Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. B, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniwski P; CLARINET Investigators. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33.
3. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
4. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniwski P: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniwski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators.
6. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):637-42.
7. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, Radice D, Antonuzzo A, Ricci S, Di Costanzo F, Fontana A, Gelsomino F, Luppi G, Nobili E, Galdy S, Cella CA, Sonzogni A, Pisa E, Barberis M, Fazio N. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):806-14.
8. Raymond E, Kulke M, Qin SK, Yu X, Schenker M, Cubillo A, Lou W, Tomasek J, Thiis-Evensen E, Xu JM, Croitoru A, Khasraw M, Sedlackova E, Borbath I, Ruff P, Oberstein P, Ito T, Jia L, Hammel P, Shen L, Shrikhande SV, Shen Y, Sufliarsky J, Khan G, Morizane C, Galdy S, Khosravan R, Fernandez K, Rosbrook B, Fazio N. Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients With Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2018 Jul 10.
9. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1): R53-73.
10. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(4): 426-34.
11. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2416-23.
12. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38(12): 2125-35.

## 7.2 Criteri di scelta terapeutica nelle NEN scarsamente differenziate del pancreas (PanNEN) avanzate.

I carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati (NEC) rappresentano <2-3% di tutte le neoplasie neuroendocrine (NEN) del pancreas (1). Sin dagli anni '90, il trattamento di combinazione con un derivato del platino (cisplatino o carboplatino) ed etoposide ha rappresentato il trattamento standard dei NEC extrapolmonari, nella convinzione che questi avessero un comportamento clinico paragonabile a quello degli *small cell lung cancer* (SCLC) (2-5). In realtà studi recenti dimostrano come le caratteristiche clinico-patologiche dei NEC del tratto gastro-etero-pancreatico (GEP-NEC) siano diverse da quelle degli SCLC (6). In particolare, nell'ambito delle GEP-NEC la maggior parte degli studi suggerisce una prognosi peggiore per i NEC colo-rettali rispetto ai pancreatici (7-9), anche se la risposta alla chemioterapia sembrerebbe simile (10,11). Dal punto di vista clinico, ne deriva l'assoluta necessità di individuare dei biomarcatori che consentano non solo di dare informazioni di tipo prognostico ma anche cliniche allo scopo di personalizzare il trattamento medico.

Negli ultimi anni, infatti, diverse pubblicazioni hanno evidenziato come la categoria delle GEP-NEC sia meno omogenea di quanto si ritenesse e come alcuni parametri, quali la morfologia ed il Ki-67, consentano di definire delle sotto-categorie prognostiche che possono avere delle implicazioni pratiche dal punto di vista della scelta terapeutica. Il Ki-67 in particolare riveste un ruolo chiave nella scelta del trattamento delle GEP-NEC e dei NEC pancreatici. Uno studio retrospettivo, multicentrico, del gruppo NORDIC ha evidenziato per la prima volta in una casistica di 305 GEP-NEC avanzati (71 pancreatici) trattati con una terapia di I linea a base di platino come possano essere identificati 2 sottogruppi prognosticamente differenti fra loro. Attraverso l'analisi delle curve ROC, sono stati identificati 2 sottogruppi, il primo con  $Ki-67 \leq 55\%$ , con tasso di risposta del 15% e OS mediana di 14 mesi, ed il secondo con  $Ki-67 > 55\%$ , con tasso di risposta più elevato (42%), ma sopravvivenza inferiore (10 mesi,  $p < 0,001$ ). Nei pazienti con primitività pancreatico il tasso di risposte obiettive è risultato del 30% e la sopravvivenza mediana di 15 mesi. Uno dei limiti di questo studio è rappresentato dall'assenza di una revisione centralizzata dei casi (10). Uno studio italiano si è posto come obiettivo quello di chiarire il ruolo di questo parametro nell'ambito di una casistica di NEC. Si tratta di un'analisi retrospettiva, multicentrica, condotta su 136 pazienti affetti da NEC di varia origine, 33 dei quali avevano una primitività pancreatico (è stata effettuata una revisione istologica dei casi da parte di patologi esperti). Sulla base della morfologia e del valore del Ki-67 è stato quindi possibile distinguere 3 categorie prognosticamente differenti tra loro: tipo A, con morfologia ben differenziata e Ki-67 compreso tra 20% e 55%, tipo B con morfologia scarsamente differenziata e Ki-67 compreso tra 20% e 55% e tipo C con morfologia scarsamente differenziata e  $Ki-67 > 55\%$ . La sopravvivenza mediana di queste 3 categorie è stata rispettivamente di 43,6, 24,5 e 5,3 mesi. Il valore prognostico di queste categorie veniva confermato indipendentemente dal tipo di terapia medica ricevuta. Nell'ambito del sottogruppo dei pancreatici, 11 risultavano essere di tipo A, 9 di tipo B e 13 di tipo C (6). Questa sotto-categorizzazione dei NEC potrebbe avere delle ripercussioni rilevanti sulla scelta terapeutica; infatti i NEC pancreatici con  $Ki-67 \leq 55\%$  potrebbero beneficiare di un trattamento a base di alchilanti (quali a titolo di esempio la temozolomide di uso corrente nella pratica clinica) o di oxaliplatino, mentre i NEC con  $Ki-67 > 55\%$  potrebbero essere trattati con combinazioni di cisplatino (o carboplatino) ed etoposide. In conclusione, il Ki-67 riveste un ruolo rilevante nella definizione della strategia terapeutica delle NEN G3 pancreatiche, ma solo se affiancato alla valutazione di altri parametri quali la morfologia, l'imaging funzionale ed il comportamento clinico. Esistono, infatti, situazioni cliniche in cui questi parametri possono essere discordanti, per cui risulta ancor più centrale il giudizio clinico nel contesto di una gestione multidisciplinare nel determinare la miglior scelta terapeutica. E' in corso uno studio clinico randomizzato di fase II che confronta il regime terapeutico cisplatino/etoposide versus temozolomide/capecitabina in pazienti con GEP-NEC avanzati (esclusi i carcinomi a piccole cellule) in cui è prevista una stratificazione prognostica delle sottocategorie di NEN G3 (NCT02595424).

La PET/TC con FDG dovrebbe essere considerata a fini stadiali e per una migliore caratterizzazione nel contesto delle PanNEN scarsamente differenziate, indipendentemente dal valore di Ki-67.

Su tale base si possono configurare almeno due scenari clinici differenti, come di seguito riportato (Fig. 3):

1. PanNEN scarsamente differenziata con  $Ki-67$  21-55%: in questo contesto il regime contenente platino/etoposide potrebbe essere meno attivo rispetto al contesto  $Ki-67 > 55\%$  (10, 11). Pertanto regimi chemioterapici alternativi, quali alchilanti + fluoropirimidine o fluoropirimidine + oxaliplatino potrebbero essere considerati. L'analogo della somatostatina non ha un ruolo in questo contesto. La terapia radiorecettoriale potrebbe essere considerata solo nell'ambito di specifici studi clinici. Le terapie locoregionali potrebbero essere considerate in rari casi selezionati ed adeguatamente discussi nell'ambito del gruppo multidisciplinare dedicato, se ritenute utili ai fini della strategia terapeutica.
2. PanNEN scarsamente differenziata con  $Ki-67 > 55\%$ : il regime platino/etoposide (carboplatino o cisplatino) possono essere considerati alternativamente in considerazione del profilo di tossicità e del contesto clinico, a parità di potenziale attività, dovrebbe essere considerato come prima linea. Regimi alternativi (FOLFOX, FOLFIRI o CAP-TEM) potrebbero essere considerati in casi selezionati se il quadro clinico fosse non permissivo.

**Evolutività radiologica (Fig. 3)**

A differenza di quanto accade nei NET pancreatici, in cui la progressione radiologica ha rappresentato un criterio per l'arruolamento dei pazienti nei trial clinici registrativi di farmaci come Sunitinib o Everolimus e conseguentemente rappresenta oggi un criterio per la prescrivibilità degli stessi, nei NEC pancreatici esso ha certamente un minor impatto nella scelta terapeutica. Infatti, pur nella loro eterogeneità, i NEC pancreatici rappresentano generalmente neoplasie dal comportamento clinico aggressivo, rapidamente evolutive e che richiedono l'inizio repentino del trattamento chemioterapico.

**Bibliografia**

1. Bosman FT, Carneiro F. WHO classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
2. Fazio N, Spada F, Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. *Cancer Treat Rev* 2013;39:270–4.
3. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227–32.
4. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81:1351–5.
5. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101–7.
6. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):85-93.
7. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, et al. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40:30–40.
8. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, La Rosa S, Capella C, Fiocca R. Clinicopathological profile as a basis for classification of the endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl. 2):S9–S15.
9. La Rosa S, Sessa F. High-grade poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: from morphology to proliferation and back. *Endocr Pathol* 2014;25:193–8.
10. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):152-60.
11. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015 Aug;22(4):657-64.

## Capitolo 8. Impostazione terapeutica nella sindrome da carcinoide

Le opzioni terapeutiche per il trattamento della sindrome da carcinoide includono quelle mediche sistemiche (analoghi della somatostatina, terapia radiorecettoriale, telotristat, everolimus) e quelle locoregionali epatiche (trattamenti chirurgici e di radiologia interventistica) (Fig. 4).

### Analoghi della somatostatina (SSA)

Gli analoghi della somatostatina rappresentano la terapia d'elezione per il trattamento della sindrome da carcinoide (SC) (1).

Gli SSA, al momento disponibili, sono l'octreotide ed il lanreotide ed offrono un'efficacia simile in termini di controllo dei sintomi di SC, con miglioramento di diarrea e flushing in una percentuale superiore al 75% (2) e controllo dei sintomi che dura da mesi a diversi anni.

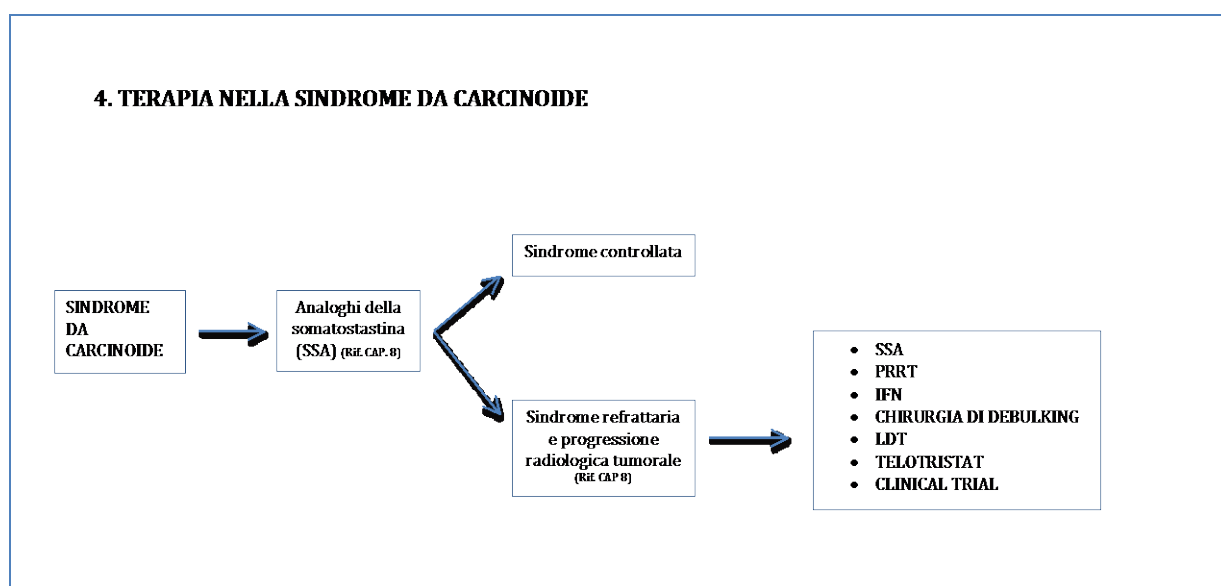


Figura 4. Impostazione terapeutica in pazienti con sindrome da carcinoide.

### Sindrome da carcinoide refrattaria (SCR)

Il controllo della SC nel tempo può esaurirsi e si può verificare la ricomparsa dei sintomi, con alterazione della composizione delle feci in senso diarroico ed aumento del numero di movimenti intestinali (MI) (definiti come l'atto di svuotare il contenuto intestinale) al giorno o episodi di vampate di calore.

Il termine sindrome carcinoide refrattaria (SCR) si riferisce alla ricomparsa o persistenza dei sintomi della sindrome da carcinoide correlati alla produzione ormonale, dovuta alla perdita del controllo operato da dosi standard di SSA. I meccanismi alla base della comparsa della SCR possono essere molteplici: desensibilizzazione o down regulation dei recettori della somatostatina sulla superficie cellulare delle cellule neuroendocrine, mutazione acquisita dei geni dei recettori della somatostatina, formazione di autoanticorpi diretti contro i recettori della somatostatina.

Tuttavia, la definizione di SCR è eterogenea, variando tra gli studi e anche tra i pazienti nello stesso studio.

I pazienti con SCR soffrono sintomi spesso invalidanti, come diversi MI al giorno, che influenzano la loro vita sociale e la loro autonomia. Inoltre, la SCR può portare a molte complicazioni difficili da trattare come alterazioni cardiache, fibrosi mesenterica e retro peritoneale, e crisi carcinoide (3).

Talora la SCR si associa ad una progressione tumorale. Per il trattamento di tale situazione si rimanda ai relativi paragrafi delle presenti linee guida. Nei seguenti paragrafi tratteremo le evidenze relative al solo controllo della SCR.

### **Aumento della dose di SSA.**

Uno dei potenziali meccanismi alla base del fallimento di SSA nel controllo della SC è la tachifilassi (4). Sebbene il meccanismo esatto sia sconosciuto, si sospetta tachifilassi quando i sintomi della SC sono controllati per una durata solo di 2-3 settimane dopo la somministrazione di SSA e peggiorano prima della successiva iniezione, o quando c'è un generale diminuito controllo dei sintomi. Un approccio comune di pratica clinica è aumentare la frequenza della somministrazione di SSA da ogni 4 a ogni 2 o 3 settimane. Inoltre è importante valutare se ci sono problemi di assorbimento, come la fibrosi nelle aree di iniezione. In questo caso, l'educazione infermieristica è fondamentale per prevenire problemi di iniezione.

L'aumento graduale della dose di SSA a dosi superiori a quelle indicate è stato ampiamente utilizzato sulla base dell'opinione degli esperti e di serie retrospettive (5). Un piccolo studio italiano di fase II ha evidenziato che l'aumento della frequenza di somministrazione di SSA a ogni 21 giorni ha portato a un controllo totale o parziale dei sintomi in 7 e 10 pazienti, rispettivamente (6).

In una delle più grandi serie retrospettive, tra 239 pazienti che presentavano progressione (il 62% aveva progressione dei sintomi) al trattamento con octreotide a rilascio prolungato (LAR) 30 mg ogni 4 settimane, utilizzando la prima escalation della dose a 40 o 60 mg l'81% dei pazienti ha riscontrato miglioramento del flushing e il 79% ha avuto miglioramento della diarrea (7). In una serie retrospettiva (8), l'aumento della dose di octreotide LAR a 40 mg o 60 mg in 37 pazienti con SCR ha portato a un miglioramento del controllo dei sintomi (il 62% ha riportato una diminuzione significativa della diarrea e una diminuzione del 91% nel lavaggio) e una riduzione dei livelli di 5-HIAA nel 23% dei casi.

Data l'eterogeneità delle popolazioni in studio e dei trattamenti con SSA studiati, le definizioni variabili di progressione e le misure non standardizzate di beneficio clinico, non è chiaro in quale misura l'aumento graduale della dose di SSA avvantaggi i pazienti con SCR. Questa strategia potrebbe essere tenuta in considerazione nel caso in cui altre opzioni terapeutiche non possano essere prese in considerazione.

### **Interferone alfa 2b (IFN $\alpha$ -2b)**

Le prove a sostegno dell'uso di interferone alfa ricombinante per il trattamento della sindrome da carcinoide correlata alla presenza di un NET risalgono a 3 decenni fa (9).

A dosi variabili da tre a sei milioni di unità a settimana, l'utilizzo dell' **IFN $\alpha$ -2b** era associato non solo al controllo della crescita tumorale ma anche al sollievo sintomatico da SC in circa 30-70%. In un piccolo studio di fase II, l'**IFN $\alpha$ -2b** ha fornito sollievo sintomatico da SC in 7 pazienti su 10 (10). L'interferone- **$\alpha$ -2b** è stato anche studiato in combinazione con SSA. Studi iniziali non controllati hanno dimostrato risposte biochimiche fino al 77%, anche nei pazienti la cui malattia era progredita in precedenza durante la monoterapia con SSA o interferone (11). Tuttavia, gli studi randomizzati non sono riusciti a dimostrare che la combinazione di **IFN $\alpha$ -2b** e SSA possa essere più vantaggioso del solo analogo della somatostatina nel controllo della SC.

In uno studio randomizzato su 68 pazienti con NET del midgut avanzato e SC, nonostante un significativo aumento nel tempo alla progressione con la combinazione, non vi era alcuna differenza nella risposta biochimica se i pazienti ricevevano **IFN $\alpha$ -2b** più octreotide o octreotide da solo (12). Uno studio randomizzato tedesco che ha confrontato lanreotide versus **IFN $\alpha$ -2b** rispetto alla combinazione in pazienti naïve al trattamento non ha mostrato alcuna risposta o differenza di sopravvivenza tra i due bracci di trattamento; tuttavia, in questo studio, un sottogruppo di 29 pazienti con NET funzionante nel braccio di combinazione ha beneficiato maggiormente con una diminuzione della frequenza di diarrea e del flushing ( $p = 0,037$ ) (13). In un altro studio randomizzato negativo, la qualità della vita dopo 3 mesi di trattamento è risultata inferiore nel gruppo di associazione rispetto all'octreotide da solo, suggerendo che il controllo dei sintomi probabilmente non è migliorato con l'aggiunta di **IFN $\alpha$ -2b** ( $p = 0.039$ ) (14). Poiché nessuno di questi studi randomizzati ha incluso pazienti con SCR in modo specifico ed esclusivo, si potrebbe obiettare che il ruolo dell'**IFN $\alpha$ -2b** nel controllo della SCR rimane indeterminato.

### **Terapia radiorecettoriale (PRRT)**

L'efficacia della PRRT sul controllo della SCR è da ricercarsi per lo più nell'ambito di studi, che includevano NET funzionanti e non funzionanti, nei quali si valutava la sua attività in termini di controllo della crescita tumorale. L'unico studio prospettico di fase III è lo studio NETTER-1 (15) che aveva lo scopo di valutare l'efficacia della terapia con Lutetio177-Dotatate somministrato in associazione alla migliore terapia di supporto (octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane per il controllo dei sintomi) (braccio con 177Lu-Dotatate) verso

octreotide LAR alla dose di 60 mg ogni 4 settimane (braccio di controllo) in pazienti con NET del midgut ben differenziato G1 o G2 in accordo alla classificazione OMS 2010, in progressione dopo un precedente trattamento con SSA a dose convenzionale. La randomizzazione nello studio era di 1:1. Lo studio ha randomizzato 229 pazienti e tutti i risultati di efficacia hanno favorito il braccio del Lutezio177.

Sebbene dati diretti sul controllo della SCR non siano stati riportati nel NETTER-1, informazioni al riguardo si possono desumere indirettamente dall'analisi della qualità di vita documentata con gli appositi questionari, i cui risultati sono stati presentati all'ASCO 2017 e hanno dimostrato che la qualità di vita era significativamente più duratura nel braccio 177Lu-Dotatate (n = 117) rispetto al braccio di controllo (n = 114) per i seguenti aspetti: diarrea (HR, 0.473), disturbi correlati alle malattie (HR, 0.572) (entrambi aspetti riconducibili indirettamente alla SCR, sebbene non correlabili ad essa biunivocamente); inoltre un beneficio è stato osservato nei seguenti aspetti: stato di salute globale (hazard ratio [HR], 0,406), funzionamento fisico (HR, 0,518), affaticamento (HR, 0.621), dolore (HR, 0.566), e immagine corporea (HR, 0.425).

Dal punto di vista regolatorio la PRRT con Lutezio177-Dotatate, sulla scorta dello studio NETTER-1, è stata approvata dall'FDA (Food and drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) nel trattamento dei NET del midgut (e recentemente anche di tutti i NET del tratto gastro-entero-pancreatico - GEP) avanzati e progrediti ad una precedente terapia con SSA. Non esistono ad oggi approvazioni specifiche correlate al controllo della SCR. Tuttavia, dal punto di vista clinico-pratico, sulla base delle numerose esperienze retrospettive e sulla base dei risultati delle analisi sulla qualità della vita dello studio NETTER-1, la PRRT con Lutezio177-Dotatate può essere presa in considerazione per il controllo di SCR in pazienti con GEP NEN ben differenziate, con malattia estesa, ed in progressione ad una precedente terapia con SSA.

### **Everolimus**

Everolimus, è un inibitore orale di mTOR, ed è stato ampiamente studiato nel trattamento dei NET ben differenziati non funzionanti del pancreas (16) con lo studio RADIANT-3, di origine gastrointestinale e polmonari (17) con lo studio RADIANT-2. Per i tumori funzionanti, i dati non sono così chiari, ma si sospetta una capacità di controllo di everolimus su SCR.

Infatti lo studio di fase III RADIANT-2 ha randomizzato 429 pazienti con NET funzionante, ben differenziato e con storia di SC a ricevere o l'octreotide LAR 30 mg da solo o in associazione con everolimus 10 mg per via orale, in modo continuativo (18). Lo studio è risultato statisticamente non significativo a causa del disegno statistico. Tuttavia, nelle analisi di sottogruppi, i pazienti del braccio everolimus hanno presentato una risposta biochimica più elevata (61% verso il 36%) e una riduzione statisticamente significativa dell'acido 5-idrossindolacetico urinario (p = 0,0001).

Sebbene gli investigatori non abbiano raccolto i dati sui sintomi, questa potrebbe essere considerata una prova indiretta degli effetti antisecretori di everolimus in associazione ad octreotide LAR in pazienti con NET funzionante.

Pertanto everolimus potrebbe essere preso in considerazione in pazienti con NET ben/moderatamente differenziato differenziato, funzionanti, in progressione di malattia e SCR.

### **Telotristat**

Telotristat etile è un inibitore della triptofano idrossilasi, l'enzima limitante la biosintesi della serotonina. La somministrazione del farmaco ha dimostrato di ridurre, in maniera clinicamente e statisticamente significativa, la diarrea nei pazienti con SC.

Il Telotristat è stato indagato in due studi randomizzati di Fase III, TELESTAR e TELECAST, con lo scopo di studiare il suo ruolo nella SC.

Lo studio **TELESTAR** (19) è uno studio clinico di fase III, randomizzato, che ha arruolato 135 pazienti con NET del piccolo intestino avanzato e con sindrome da carcinoide documentata da almeno quattro movimenti intestinali al giorno in media. Tra i criteri di inclusione c'era l'aver ricevuto un trattamento con SSA per almeno 3 mesi prima dell'arruolamento.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a telotristat 500 mg tre volte al giorno, telotristat 250 mg tre volte al giorno o placebo. Il trattamento assegnato è continuato in doppio cieco per 12 settimane: successivamente a tutti i pazienti è stato offerto un programma di estensione in aperto (OLE) di telotristat a 500 mg tre volte al giorno per 36 ulteriori settimane. L'obiettivo primario dello studio era la riduzione media del numero giornaliero di movimenti intestinali rispetto al basale. Quelli secondari, la riduzione della 5-HIAA urinario, la frequenza del flushing, la gravità del dolore addominale e un miglioramento clinico secondo i questionari della qualità della vita (QoL).

Le caratteristiche di base erano comparabili tra i tre bracci, con una frequenza di movimento dell'intestino al basale di 5,2 movimenti al giorno per il placebo, 6,1 per 250 mg e 5,8 in 500 mg (intervallo complessivo 3,5-13,0). Circa il 45% dei pazienti arruolati hanno ricevuto dosi di SSA superiori alla dose standard (octreotide LAR 30 mg o lanreotide ATG 120 mg per 4 settimane).

Il numero medio di movimenti intestinali si è ridotto in tutte e tre i bracci di trattamento rispetto al basale. Questa variazione è stata -1,7 nel braccio da 250 mg e -2,1 nel braccio da 500 mg, entrambi significativamente superiori alla misurazione di -0,9 nel braccio placebo ( $p < 0,001$  per entrambi i confronti).

L'urgenza di defecare (misurata come la proporzione di giorni in cui questo sintomo è stato riscontrato) è stata significativamente ridotta nel braccio da 500 mg ( $p = 0,006$ ) ma non nel braccio da 250 mg ( $p = 0,35$ ). Il 5-HIAA urinario è diminuito in entrambi i bracci di trattamento, ed è aumentato nel braccio placebo; il cambiamento medio era di -40,1 mg / 24 ore per 250 mg e -57,7 mg per i 500 mg. Un'analisi post-hoc ha mostrato che il 78% dei pazienti nel braccio da 250 mg e l'87% dei pazienti nel braccio da 500 mg ha riportato una riduzione di circa il 30% del 5-HIAA urinario rispetto al basale. Per quanto riguarda gli obiettivi secondari, il flushing (2 episodi al giorno) e dolore addominale ( $>3 / 10$ ) non sono stati significativamente influenzati dal trattamento con telotristat sebbene sia stata osservata una tendenza al miglioramento. La QoL, misurata con i questionari EORTC, è migliorata significativamente nel gruppo da 250 mg rispetto al placebo ( $p = 0,039$ ) ma non nel gruppo da 500 mg ( $p = 0,051$ ).

Il trattamento è stato ben tollerato per quanto riguarda gli effetti collaterali. I punteggi globali di QLQ-C30 e le sottoscale di nausea e vomito non sono risultate significativamente differenti tra i 3 bracci di trattamento.

La nausea è risultata lievemente maggiore nel braccio da 500 mg mentre un aumento della gamma-glutamyl transferasi (GGT) è stato osservato in entrambi i bracci telotristat. Depressione e confusione sono risultati più comuni nel braccio da 500 mg, ma nessuno dei pazienti ha avuto necessità di nuove terapie antidepressive o interruzione del trial.

Dei 135 pazienti arruolati nel Telestar, 115 sono stati arruolati nella fase di estensione (studio OLE). Di questi il 31% ha riportato un evento avverso grave durante il trattamento, con interruzione del trattamento nel 12%. Gli eventi avversi correlati alla depressione (depressione, umore depresso e riduzione dell'interesse) sono stati osservati nel 15% della popolazione, ma l'incidenza della depressione è stata simile nel gruppo placebo e 250 mg.

Il telotristat è stato studiato anche nel trial **TELECAST** (20), randomizzato di fase III, disegnato per studiare il suo effetto nel setting di pazienti sindromici con sintomi diversi dai MI come ad esempio il tenesmo rettale e che, comunque, possono influenzare negativamente la loro QoL. I pazienti dovevano avere una malattia avanzata e sintomi correlati alla sindrome (come flushing) ma  $< 4$  MI al giorno se trattati con SSA. Un totale di 67 pazienti sono stati arruolati e randomizzati in doppio cieco, a ricevere telotristat 250 mg tre volte al giorno, 500 mg tre volte al giorno o placebo, per 12 settimane. Gli obiettivi primari erano il profilo di sicurezza e il cambiamento nel dosaggio del 5-HIAA urinario a 12 settimane rispetto al basale. L'efficacia nella riduzione della frequenza delle feci è stata definita come una riduzione di almeno il 30% per almeno il 50% dei giorni durante il periodo di trattamento. Più del 90% dei pazienti arruolati erano in terapia con SSA e la frequenza media dei MI era 2.5 (range 2.2-2.8).

Il dosaggio del 5-HIAA urinario medio è risultato inferiore rispetto al braccio placebo (250 mg: differenza media - 30 mg / giorno, -54%,  $p < 0,001$  e 500 mg: -41 mg, -90%,  $p < 0,001$ ). Il 40% dei pazienti ha avuto una significativa riduzione nella frequenza dell'alvo. Il profilo di sicurezza è stato generalmente ben tollerato e senza effetti collaterali differenti rispetto a quanto osservato nello studio Telestar.

Sulla base dello studio Telestar, **il Telotristat (al dosaggio di 250 mg tre volte al giorno) è stato approvato dalla FDA a febbraio 2017 e a settembre 2017 dalla Commissione europea (EMA, EU) per il trattamento della diarrea da sindrome carcinoide in pazienti con controllo inadeguato con la sola terapia con SSA.**

**Si specifica che al momento della stesura di queste linee guida si è in attesa della rimborsabilità da parte dell'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA).**

#### **Chirurgia di debulking, terapie dirette al fegato (LDT)**

Per questo argomento si rimanda al capitolo 5 del manuale completo edizione aggiornata 2018.

#### **Bibliografia**

1. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP . Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedalscience* 2016 Aug 8;10:662.
2. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouché O, Catus F, Blumberg J, Ruzsiewicz P. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer*. 2000 Feb 15;88(4):770-6.
3. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedalscience* 2016 Aug 8;10:662.
4. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):28-47.
5. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, Neary MP, Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1945-55.
6. Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, Severino R, Bellucci MC, Camera LM, Lombardi G, Angeletti G, Colao A. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J Endocrinol Invest* 2012 Mar;35(3): 326-331
7. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, Rademaker AW, Kulke MH. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist*. 2014 Sep;19(9):930-6.
8. Al-Efraij, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Med*. 2015 Jun;4(6):864-70.
9. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med*. 1983 Jul 21;309(3):129-33
10. Pavel ME., Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res*. 2006 Jan;26(1):8-13.
11. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007 Jan;18(1):13-9.
12. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg*. 2003 Jun;90(6):687-93.
13. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B; International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferonalfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003 Jul 15;21(14):2689-96.
14. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug;3(8):761-71.
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsiewicz P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators.



16. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2011;364:514-523.
17. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh D-Y, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME, for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968–77.
18. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Öberg K, Van Cutsem E, Yao JC; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005-2012.
19. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):14–23.
20. Pavel M, Gross D, Benavent M, et al. Efficacy and safety results of telotristat ethyl in patients with carcinoid syndrome during the double-blind treatment period of the TELECAST stage 3 clinical trial. *Pancreas*. 2017;46(3):434