



Linee guida

NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

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



Edizione 2018
Appendice 1 – Quesiti 2017 (update 2018)



Coordinatore	Gianfranco Delle Fave	Past President ItaNET
	Nicola Fazio	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Segretario	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

Un ringraziamento per il lavoro svolto ai seguenti colleghi, in quanto estensori delle edizioni precedenti (2013, 2014, 2015, 2016, 2017):

Manuela Albertelli (Endocrinologia, Genova), Valentina Ambrosini (Medicina Nucleare, Bologna), Lorenzo Antonuzzo (Oncologia Medica, Firenze), Emilio Bajetta (Oncologia Medica, Policlinico di Monza), Massimo Barberis (Anatomia-Patologica, IEO, Milano), Alfredo Berruti (Oncologia Medica, Brescia), Lisa Bodei (Medicina Nucleare, IEO, Milano), Emilio Bertani (Chirurgia Addominale, IEO, Milano), Guido Bonomo (Radiologia Interventistica, IEO, Milano) Roberto Buzzoni (Oncologia Medica, INT, Milano), Maria Pia Brizzi (Oncologia Medica, Orbassano, Torino), Andrea Caff (Endocrinologia, Genova), Davide Campana (Scienze Mediche e Chirurgiche, Bologna), Gabriele Capurso (Gastroenterologia, S. Andrea, Roma), Maurizio Castellano (Genetica, Brescia), Riccardo Casadei (Chirurgia Generale, Bologna), Michele Catapano (Radiologia, IEO, Milano), Laura Catena (Oncologia Medica, Policlinico di Monza), Sara Cingarlini (Oncologia Medica, Verona) Fernando Cirillo (Chirurgia Generale, Cremona), Annamaria Colao (Endocrinologia, Napoli), Jorgelina Coppa (Chirurgia Epato-biliopancreatica e Trapianto di Fegato, INT, Milano), Nadia Cremonini (Endocrinologia, Bologna), Maria Vittoria Davì (Endocrinologia, Verona), Claudio De Angelis (Endoscopia, Torino), Filippo de Braud (Oncologia Medica, INT, Milano), Ettore Degli Uberti (Endocrinologia, Ferrara), Riccardo De Robertis (Radiologia Interventistica (Peschiera Del Garda), Ester Del Signore (Oncologia Toracica, IEO, Milano), Filippo De Marinis (Oncologia Toracica, IEO, Milano), Stefano Donghi (Chirurgia Toracica, IEO, Milano), Antongiulio Faggiano (Endocrinologia, Napoli), Piero Ferolla (Endocrinologia, Perugia), Diego Ferone (Endocrinologia, Genova), Angelina Filice (Medicina Nucleare, Reggio Emilia), Luigi Funicelli (Radiologia, IEO, Milano), Fabio Gelsomino (Oncologia Medica, Modena), Juliana Guarize (Chirurgia Toracica, IEO, Milano), Dario Giuffrida (Endocrinologia/Oncologia Medica, Viagrande, Catania), Franco Grimaldi (Endocrinologia, Udine), Andrea Laghi (Radiologia, Pol. Uberto I, Roma), Gabriele Luppi (Oncologia Medica, Modena), Riccardo Marconcini (Oncologia Medica, Pisa), Sara Massironi (Gastroenterologia, Policlinico, Milano), Vincenzo Mazzaferro (Chirurgia Epato-biliopancreatica e Trapianto di Fegato, INT, Milano), Massimo Milione (Anatomia-Patologica, INT, Milano), Elettra Merola (Gastroenterologia, S. Andrea, Roma), Silvia Ortolani (Oncologia Medica, Peschiera Del Garda), Francesco Panzuto (Gastroenterologia, S. Andrea, Roma), Mauro Papotti (Anatomia-Patologica, Torino), Stefano Partelli (Chirurgia Pancreatica, S. Raffaele, Milano), Elisabetta Pennacchioli (Chirurgia dei Sarcomi, IEO, Milano), Giuseppe Pelosi (Anatomia-Patologica, INT, Milano), Francesco Petrella (Chirurgia Toracica, IEO, Milano), Sara Pusceddu (Oncologia Medica, INT, Milano), Valeria Ramundo (Endocrinologia, Napoli), Paola Razzore (Endocrinologia, Torino), Giuseppe Reimondo (Medicina Interna, Orbassano, Torino), Paola Razzore (Endocrinologia, Torino), Guido Rindi (Anatomia Patologica, Pol. Gemelli, Roma), Lorenzo Spaggiari (Chirurgia Toracica, IEO, Milano), Guido Alberto Massimo Tiberio (Clinica chirurgica, Brescia), Annibale Versari (Medicina Nucleare, Reggio Emilia), Raffaella Vigorito (Radiologia, IEO, Milano), Maria Chiara Zatelli (Endocrinologia, Ferrara), Dario Zerini (Radioterapia, IEO, Milano).

Revisori

Massimo Falconi	ItaNET	Chirurgia Pancreatica - Ospedale San Raffaele - Milano
Antonio Craxi	SIGE	Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera Univesitaria S. Martino IRCCS - IST - Genova
Cesare Gridelli	AIOT	Oncologia Medica - A.O.S.G. Moscati - Avellino
Vincenzo Toscano	AME	Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – Azienda ospedaliera Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma
Giuseppe Pelosi	SIAPEC	IRCCS Multimedica - Milano
Orazio Schillaci	AIMN	Medicina Nucleare – Policlinico Universitario di Roma-Tor Vergata
Pierluigi Granone	SICT	Chirurgia Toracica - Azienda Ospedaliera Cardarelli - Napoli
Alessandro Zerbi	AISP	Chirurgia del Pancreas - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
Carmelo Privitera	SIRM	Radiologia - Medicina Sperimentale - Università - L'Aquila

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

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA	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)	Positiva forte



(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(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
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può 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)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve 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 completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

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

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. GEP	5
Q1 - Requisiti per una corretta diagnosi di NEN	5
Q2 - Indicazione a terapia con Analoghi della Somatostatina a lento rilascio	7
Q3 - Indicazione a chemioterapia	8
Q4 - Indicazione a chemioterapia	12
Q5 - Carcinoidi gastrici: ruolo della endoscopia	13
Q6 - Carcinoidi gastrici: ruolo degli analoghi della somatostatina	14
Q7 - NEN del pancreas: ruolo della resezione chirurgica nei piccolo noduli <2 cm.	17
Q8 - NEN del pancreas: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica.....	18
Q9 - NEN del pancreas: diagnosi dell'insulinoma.....	19
Q10 - NEN del pancreas: indicazioni a terapia con Everolimus	21
Q11 - NEN del pancreas: indicazione a terapia con Sunitinib	23
Q12 - NET del pancreas G3: indicazione ad utilizzo di Everolimus e Sunitinib.....	24
Q13 - NEN del piccolo intestino: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica.....	26
Q14 - NEN del piccolo intestino: ruolo della terapia Radiorecettoriale.....	27
Q15 - NEN del piccolo intestino: ruolo del 5-HIAA nella diagnosi	29
Q16 - NEN del piccolo intestino: ruolo della radiologia nella ricerca della malattia primitive occulta	30
Q17 - NEN: ruolo del trapianto di fegato	32
2. NEN toraciche	34
Q18 – Resezione broncoscopica	34
Q19 – Ruolo della chirurgia radicale.....	36
Q20 – Ruolo della chemioterapia nei carcinoidi bronchiali	37
Q21 – Ruolo di everolimus nei carcinoidi bronchiali	38
3 Sindromi non ereditarie	40
Q22 – Surrenectomia bilaterale in pazienti con syndrome di Cushing refrattaria a terapia medica.....	42
4. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN 1)	45
Q23 - Paratiroidectomia totale in pazienti con iperparatiroidismo in MEN-1	45
Q24 - Terapia con cinacalcet o chirurgia in pazienti con iperparatiroidismo primitive in MEN-1.....	45
Q25 – Chirurgia in pazienti con NET del pancreas < 2 cm e MEN -1	46
5. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN 2)	51
Q26 – Ruolo della tiroidectomia profilattica nei portatori di mutazione RET	52

1. GEP

Q1 - Requisiti per una corretta diagnosi di NEN

Q1. Quali sono gli strumenti che permettono all'Anatomo Patologo di identificare la recente classe prognostica definita NET G3?

Lo studio dei fattori prognostici nelle NEN è di particolare interesse nel gruppo delle NEN G3, che è stato oggetto di estesa produzione scientifica [1,2,3], grazie alla quale è stato introdotto un radicale cambiamento dell'attuale classificazione WHO [5], che è stato recepito nella classificazione WHO 2017 che riguarda le sole NEN pancreatiche. Il suddetto cambiamento è basato su due concetti: 1) introduzione di un nuovo valore del Ki-67 per la definizione di NEN come G3: è stato dimostrato, tanto sul piano clinico/terapeutico [4] quanto su quello istologico e clinico [6], che un valore del Ki67 del 55% è più efficace nel definire sottoclassi prognostiche e di risposta terapeutica per NEN G3. Quest'evidenza è stata confermata in numerosi lavori retrospettivi, è codificato dalle linee guida ENETS sulle NEN G3 [4], ma non è riportato nelle classificazioni WHO (5);

2) lo studio morfologico di NEN associato [1] alla valutazione del Ki-67 [2] permette di migliorare la definizione prognostica [5] e terapeutica delle NEN G3.

Le sopradescritte evidenze hanno indotto la società europea per lo studio dei tumori neuroendocrini ENETS a distinguere le NEN G3 in due sottoclassi prognostiche e diagnostiche: NET G3 a miglior prognosi, per le quali si sconsiglia l'uso di regimi chemioterapici basati sul platino e NEC a peggior prognosi e per le quali la chemioterapia con platino è la terapia consigliata [4].

Queste due categorie sono quindi così differenti, in termini di aspettativa di vita e soprattutto del tipo di terapia alla quale risulteranno sensibili, che è indispensabile immaginare un percorso diagnostico quanto più possibile riproducibile per la loro distinzione. Dal punto di vista pratico è dunque necessario provare a disegnare un algoritmo per la distinzione delle due suddette categorie e per fare questo bisogna rispondere alla domanda: potrebbe essere più facile farlo con il solo Ki-67, con la sola morfologia o con entrambe?

Il Ki-67 è un parametro numerico riproducibile fra i vari osservatori a patto di utilizzare le adeguate indicazioni fornite da WHO [6].

La morfologia potrebbe sembrare meno affidabile [7] perché si presta alla critica della non immediata riproducibilità soprattutto quando non in possesso di elevata esperienza diagnostica in NEN G3. Alcuni autori hanno proposto quindi di ricorrere, in luogo della sola morfologia, alle analisi immunoistochimiche e di biologia molecolare per la distinzione delle NEN G3 fra ben differenziate e scarsamente differenziate [8, 9]. I risultati dei suddetti studi mostrano che:

- A. Le NEN ben differenziate sono caratterizzate dalla conservazione della positività per il recettore della somatostatina di tipo 2 mentre non esprimono a livello nucleare di p53 (associato fenotipo wild type di TP 53)
- B. Le NEN scarsamente differenziate presentano pattern immunoistochimico e molecolare opposto: perdita SSTR2 e positività nucleare di p53 (con mutazione di TP 53) [10].

L'approccio immunoistochimico e molecolare non funziona in maniera matematica, gli stessi autori infatti descrivono una minoranza di casi [10,11] che non rispondono a questa regola in particolare a titolo di esempio riportiamo: l'inattesa iperpressione di SSTR2A in un carcinoma a cellule di Merkel e NEN scarsamente differenziate con TP53 wild type [10].

I problemi evidenziati in questi tentativi di applicare IHC e studio molecolare per la soluzione della diagnosi differenziale fra NEN G3 e NEC, potrebbero essere frutto di due problemi probabilmente non mutualmente esclusivi: il primo è la necessità da parte degli autori di utilizzare casistiche non propriamente uniformi per giungere ad un'accettabile numerosità, problema dovuta alla relativa rarità delle Neoplasie G3; il secondo è che anche la risposta alla nostra iniziale domanda è che **non** è pensabile di separare in maniera netta le popolazioni dei NEN G3 che sembrano meglio definite da uno spettro continuo in cui i parametri

morfologici e proliferativi [2] si intersecano variamente determinando classi di NEN G3 a differente prognosi[7]

Allo stato delle nostre conoscenze la distinzione fra NET G3 si deve effettuare utilizzando contemporaneamente valutazione del Ki-67 e studio morfologico mentre l'uso dell'immunoistochimica e dello studio molecolare deve essere riservato ai casi dubbi per i quali non è facile definire diagnosi concordanti anche fra patologi con grande esperienza nel campo dei NET [11]. Il vero problema è capire come su queste categorie impatti la terapia, le linee guida ENETS hanno dato sui suggerimenti pratici fondati sull'esperienza "real life" ma nessuno degli studi, tutti retrospettivi, finora citati è stato in grado di valutare l'influenza della terapia su queste classi. L'obiettivo della comunità scientifica deve essere dunque disegnarne uno studio prospettico per capire se le diverse classi di NEN G3 risponderanno alle diverse terapie come suggerito da linee guida ENETS.

La più ampia casistica di NEN G3 ad oggi pubblicata [8] è affetta dal grande bias di non avere, se non seppur per una piccola coorte dei pazienti studiati, informazioni dettagliate sui regimi terapeutici ai quali i pazienti oggetto di studio erano stati sottoposti. Nella piccola coorte disponibile appariva tuttavia che le classi di NEN G3 identificate avessero prognosi differente indipendentemente dalla terapia, cioè da un certo punto in poi del follow up l'andamento della malattia dipendeva più dalla biologia del tumore che dal tipo di farmaco somministrato.

Bibliografia

- 1 Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban R, McCall C, Adsay V, et al Increased(>20%) Ki67 proliferation index in morphologically well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs) correlates with decreased overall survival. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, Inc 26: 463A, 2013;
- 2 Heetfeld M, Chougnat CN, Olsen IH et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine- related cancer* 22: 657-664, 2015; Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocrine-related cancer* 20: 649-657, 2013.
- 3 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. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24: 152-160, 2013.
- 4 R. Garcia-Carbonero, H. Sorbye, E. Baudin, E. Raymond, B. Wiedenmann, B. Niederle, E. Sedlackova, C. Toumpanakis, M. Anlauf J.B. Cwikla, M. Caplin, D. O'Toole, A. Perren all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103:186-194
- 5 Fazio N, Milione M Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinomas: The NET G3 Subcategory Is a Reality. *The oncologist* 22: 359, 2017.
- 6 Kloppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Archiv: an international journal of pathology* 456: 595-597, 2010.
- 7 Fazio N, Milione M Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer treatment reviews* 50: 61-67, 2016.
- 8 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*, 2016.
- 9 Tang LH. Hystopathology Net G3 versus NEC G3. In: Spain tAECfdattoNTD-MB, ed.^, eds., 2016.
- 10 Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, Inc 30: 587-598, 2017.
- 11 Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *The American journal of surgical pathology* 40: 1192-1202, 2016.

Q2 - Indicazione a terapia con Analoghi della Somatostatina a lento rilascio

Q2: Nei pazienti con NET enteropancreatico non funzionante, non rapidamente progressivo, con basso Ki67 ed esprimenti i recettori della somatostatina la terapia con analoghi della somatostatina (octreotide o lanreotide) è raccomandabile?

Due studi prospettici randomizzati verso placebo, in doppio cieco, di fase III, hanno valutato l'attività antiproliferativa degli SSA. Lo studio PROMID ha confrontato Octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane vs placebo in una popolazione di pazienti con NET del midgut (piccolo intestino + colon prossimale) non pre-trattati. I due bracci di trattamento erano ben bilanciati per le caratteristiche pre-specificate, quali età, Ki67 e coinvolgimento epatico. C'era discrepanza per il tempo dalla diagnosi all'inizio del trattamento, che era di 7.5 mesi nel braccio di trattamento e 3.3 nel braccio placebo. Dei 90 pazienti inclusi, 85 sono stati randomizzati, 42 nel braccio octreotide LAR e 43 nel braccio placebo. Erano includibili pazienti con tumore sia non funzionante che funzionante, purchè il flushing o la diarrea fossero gestibili senza necessità di SSA. Avevano la sindrome 17 dei 42 pazienti del braccio sperimentale e 16 dei 43 del braccio placebo. Globalmente il 95% delle neoplasie aveva un Ki67 < 2% e il 74% era positivo alla scintigrafia con octreotide marcato. Lo stato di malattia al basale (progressione o stabilità) non è noto. Octreotide LAR ha più che raddoppiato il tempo alla progressione (da 6.0 a 14.3 mesi) rispetto al placebo. Il braccio placebo ha riportato un tempo alla prima progressione (TTP) più basso (6.0 vs 9.0 mesi) rispetto a quello pre-pianificato nel disegno statistico. Da analisi bivariata e multivariata dei fattori prognostici il "liver tumor load" < 10% vs > 10% è risultato statisticamente significativo, mentre la resezione del tumore primitivo e il tempo dalla diagnosi alla randomizzazione potrebbero esserlo. Va sottolineato che il vantaggio statisticamente significativo riguarda il TTP e non la sopravvivenza anche se tale dato non sorprende trattandosi di un endpoint non primario e avendo lo studio permesso il cross-over. Va sottolineato, inoltre, che la quasi totalità dei pazienti dello studio PROMID aveva tumori con Ki67 < 2%, per cui l'applicabilità di tali risultati in una popolazione di neoplasie dello stesso distretto ma con Ki67 > 2% andrebbe ragionata anche sulla base di altri dati clinici e di evidenza. Lo studio CLARINET ha incluso NEN intestinali e pancreatiche avanzate. Le neoplasie erano tutte non funzionanti, e potevano essere pre-trattate. Lo studio ha confrontato Lanreotide soluzione iniettabile in siringa pre-riempita 120 mg ogni 4 settimane con placebo in una popolazione di 204 pazienti (101 dei quali randomizzati a ricevere Lanreotide e 103 placebo). Era prevista una stratificazione per progressione verso non progressione al basale e per pre-trattamento verso non pre-trattamento. Il Ki67 (valutato centralmente) doveva essere < 10% e bisognava avere una scintigrafia con octreotide marcato con captazione > 2 (gradi di Krenning). Lo stato del tumore al basale doveva essere valutato con due TC o due RM nei 3-6 mesi antecedenti la randomizzazione per chiarire se il tumore fosse stabile o in progressione Recist 1.0. Lo studio ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore di lanreotide in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival), endpoint primario, che è risultata di 18 mesi nel braccio placebo e non raggiunta nel braccio lanreotide, $p < 0.001$, HR = 0.47 (95% CI: 0.30,0.73). La sopravvivenza globale (OS, overall survival), endpoint secondario, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due bracci. L'84% dei pazienti era non pre-trattato, il 70% circa aveva un NET con Ki67 < 2%, il 67% un carico tumorale epatico < 25% e il 96% aveva stabilità di malattia al basale. Lo studio CLARINET ha mostrato per la prima volta in prospettico un vantaggio in PFS di un analogo della somatostatina per NET enteropancreatici avanzati, non funzionanti, con stabilità di malattia al basale, indipendentemente dal carico epatico di malattia.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con NET enteropancreatico non funzionante, non rapidamente progressivo, con basso Ki67 ed esprimenti i recettori della somatostatina, la terapia con Octreotide e Lanreotide dovrebbe essere presa in considerazione (1,2).	Positiva forte

Bibliografia

1. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656–4663.
2. Caplin M, Pavel M, Cwikka JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med* 2014; Jul 17;371(3): 224-33.

Q3 - Indicazione a chemioterapia

Q3: Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del tratto gastrointestinale G1-G2 metastatici, l'utilizzo della chemioterapia potrebbe essere raccomandata?

In accordo ad una recente metanalisi l'utilizzo della chemioterapia nelle NET di basso grado del tratto gastrointestinale potrebbe essere utilmente riservata a pazienti selezionati (i.e. tumori neuroendocrini G2 in progressione) i cui criteri di selezione tuttavia non sono ad oggi univocamente identificati. Si ripropone, pertanto, l'assunto che, nel percorso decisionale terapeutico, è preferibile affidarsi a valutazioni paziente-specifiche piuttosto che ai soli generali criteri di primitività (i.e. PanNET vs non-PanNET) (1).

Nella revisione della letteratura pertinente sono applicati criteri di selezione che consentano di estrapolare dati per lo specifico sottogruppo delle neoplasie ileali, escludendo inoltre studi in cui siano incluse forme scarsamente differenziate di cui non venga esplicitato uno specifico outcome.

Gli studi rispondenti ai suddetti criteri sono i seguenti:

Studi di fase III randomizzati

Dahan et al. hanno randomizzato 64 pazienti affetti da tumore neuroendocrino a differente primitività tra un braccio di trattamento con STZ/5FU vs braccio di controllo con IFNa; 20 pazienti affetti da carcinoide ileale hanno ricevuto chemioterapia e tra loro si è osservato un tasso di risposte secondo criteri WHO pari al 5% (1/20 pazienti). Non disponibili dati in merito a PFS ed OS relativamente alla primitività ileale (2).

Studi di fase II randomizzati

Oberg et al. hanno randomizzato 20 pazienti di cui 19 affetti da carcinoide ileale ad un trattamento con STZ/5FU vs IFNa; dei 10 pazienti trattati con chemioterapia 5 hanno avuto una "risposta" (50%) descritta, tuttavia, con criteri non univocamente codificati (>50% di riduzione dei livelli urinari di 5-HIAA e/o >50% di riduzione del prodotto dei due diametri perpendicolari valutati alla TAC). Nessun dato relativo a PFS ed OS (3).

Janson et al. hanno randomizzato 23 pazienti affetti da tumore neuroendocrino a diversa primitività, a ricevere trattamento con 5FU/ADM/IFNa vs il solo IFNa. Non si è osservata alcuna risposta obiettiva in entrambi i gruppi sebbene il 100% dei pazienti trattati con chemioterapia abbia avuto una stabilizzazione di malattia a 6 mesi (vs 85% del braccio trattato con il solo IFNa). Non disponibili dati in merito a PFS e OS (4).

Studi di fase II

Le esperienze non randomizzate sono molte ed eterogenee per popolazione, biologia e varietà di trattamenti. Di seguito sono riportati gli studi che hanno escluso pazienti con neoplasie neuroendocrine scarsamente differenziate o che, qualora presenti, ne venisse distinto l'outcome.

Lo stato di progressione della malattia al momento dell'avvio del trattamento antiblastico è stato esplicitato in soli tre studi. Lo studio con maggior numerosità campionaria in questo contesto è quello di Mityr et al. che ha indagato l'efficacia della combinazione di capecitabina e bevacizumab in 49 pazienti chemo-naive di cui 40 affetti da carcinoide ileale G1-G2 secondo criteri WHO 2010. Si è osservata nella popolazione generale un tasso di risposte obiettive secondo criteri RECIST pari al 18% (9/49 pazienti) con un tasso di stabilizzazione pari al 79% (39/49 pazienti). La PFS osservata è pari a 25,2 mesi mentre l'OS media non è

stata raggiunta a fronte di un tasso di sopravvivenza dell'85% a 24 mesi (5).

Di Bartolomeo et al., utilizzando uno schema includente DTIC-5FU-EPI in una popolazione di 38 pazienti pretrattati affetti da neoplasia neuroendocrina, ha osservato nel contesto degli 8 pazienti con NET ileale inclusi, il 12% (1/8 pazienti) di risposte obiettive codificate secondo criteri WHO.

Nessun riscontro disponibile in merito a PFS ed OS relativamente al sottogruppo degli ileali (6). Huges et al. hanno valutato l'efficacia di uno schema includente 5FU ed IFNa in una popolazione mista di 14 pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine di cui 11 pazienti con carcinoide ileale. Non sono disponibili informazioni in merito ad eventuali precedenti trattamenti. Applicando criteri WHO, non si sono osservate risposte obiettive e non sono disponibili dati in merito a PFS ed OS (7). Sebbene non venisse dichiarato se la malattia fosse in progressione al basale del trattamento, altre due esperienze hanno descritto l'impiego della combinazione 5FU-IFNa complessivamente in ulteriori 20 casi di pazienti con carcinoide ileale. Il tasso di risposte in questi due studi è compreso tra il 7% (1/14 pazienti nello studio di Saltz et al.) e il 20% (1/5 pazienti nello studio di Andreyev et al.). Nessun dato in entrambi gli studi in merito a PFS ed OS (89).

Similmente ulteriori due esperienze hanno descritto l'impiego di taxani nell'ambito delle neoplasie neuroendocrine escludendo le forme scarsamente differenziate. Ansell et al. ha trattato con paclitaxel una coorte di 24 pazienti affetti da carcinoidi, 14 dei quali a primitività ileale e di cui globalmente solo l'8% pretrattati con chemioterapia. Nei pazienti con carcinoide ileale il tasso di risposte obiettive secondo criteri WHO è stato del 7%, la PFS di 3,4 mesi e l'OS di 21,6 mesi (10). Kulke et al. ha valutato l'efficacia del docetaxel in 21 pazienti affetti da carcinoide a diversa primitività di cui 11 ileali. Circa la metà dei pazienti arruolati era pretrattata con chemioterapia; non si sono osservate risposte obiettive secondo criteri WHO e non sono disponibili dati in merito né a PFS né a OS (11).

La maggior casistica di fase II relativa all'impiego di deticine (DTIC) nei carcinoidi ha risentito del fatto di aver arruolato popolazione a primitività mista senza averne distinto l'outcome ed è, perciò, da ritenersi non analizzabile ai fini di questa trattazione.

Studi retrospettivi

L'utilizzo di alchilanti è stato oggetto di molti studi retrospettivi nell'ambito delle neoplasie neuroendocrine ben differenziate.

Con l'importante limite di non aver esplicitato i criteri di valutazione della risposta, l'utilizzo di dacarbazina (DTIC) è stata oggetto di uno studio retrospettivo di 7 pazienti, di cui solo 1 pretrattato con chemioterapia, in cui si è osservato un tasso del 28% (2/7 pazienti) di risposte obiettive con una PFS di 10 mesi (12). Walter et al. hanno incluso il DTIC nel regime 5FU-DTIC-EPI ed hanno retrospettivamente analizzato l'outcome di 39 pazienti con documentata progressione di malattia di cui 12 affetti da tumore neuroendocrino ileale. Globalmente il 46% della popolazione aveva ricevuto precedenti linee di chemioterapia. Secondo criteri RECIST si è osservato un tasso di risposte pari al 28% (3/12 pazienti), una PFS di 8 mesi e un OS di 24 mesi (13).

Aoki et al. ha valutato retrospettivamente il trattamento con streptozotocina (STZ) in 54 pazienti affetti da NET di cui 8 affetti da primitività ileale. Con l'importante limite di non esser noti gli eventuali pretrattamenti, il tasso di risposte per il sottogruppo degli ileali è stato pari al 28% (2/8 pazienti) con un globale controllo di malattia nel 57% (4/7 pazienti). Non disponibili dati relativi a PFS e OS (14).

Uno studio retrospettivo con temozolomide (TMZ) in pazienti in gran parte pretrattati è quello di Kulke et al. che ne ha valutato l'efficacia in una popolazione di 101 pazienti affetti da NET di cui 19 con primitività ileale. Non si sono osservate risposte obiettive secondo criteri RECIST e non sono disponibili dati in merito a PFS e OS specifiche per le primitività ileali. Nonostante si riferisca ad una categoria eterogenea (bronchiali, ileali, a primitività sconosciuta), il dato traslazionale di maggior interesse in questo studio è che 13 dei 16 tumori con MGMT non metilato appartengono alla categoria dei carcinoidi. Un'altra esperienza retrospettiva ha valutato l'effetto della combinazione capecitabina e TMZ in 21 pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine "ben differenziate" con Ki67 <10%, di cui 7 neoplasie ileali. Il tasso di risposte secondo criteri RECIST nel sottogruppo delle neoplasie ileali è stato pari al 28% (2/7 pazienti) con un tasso di controllo di malattia pari al 57% (4/7 pazienti). La PFS è risultata pari a 10,5 mesi (16).

L'efficacia della sola capecitabina a dosaggio metronomico é stata valutata retrospettivamente da Bongiovanni et al. che, in una popolazione di 10 pazienti affetti da neoplasia neuroendocrina ben-moderatamente differenziata secondo WHO 2000, hanno osservato un tasso di risposte obiettive nel 33% dei 6 pazienti con primitività ileale. Relativamente a questi 6 pazienti la PFS è risultata pari a 6 mesi e la OS a 45 mesi (17).

Come premesso sono stati esclusi dall'attuale trattazione gli studi che, pur riferendosi all'impiego della chemioterapia in neoplasie neuroendocrine, non consentono inferenze relative alla specifica primitività ileale in oggetto e quelli in cui siano incluse forme scarsamente differenziate di cui non venga esplicitato specifico outcome (18-26). Spada et al. hanno analizzato retrospettivamente l'efficacia di regimi chemioterapici basati sull'impiego di oxaliplatino in una casistica di 78 pazienti affetti da tumore neuroendocrino avanzato.

Il tasso di risposte obiettive secondo criteri RECIST è stato pari al 26% nel sottogruppo delle primitività gastro- intestinali comprensive di casi appartenenti ai 3 sottogruppi istopatologici secondo classificazione WHO 2010. Non disponibili dati di PFS ed OS relativi allo specifico sottogruppo dei NET ileali (27).

Sintesi:

L'analisi della letteratura non consente di stabilire un reale beneficio ed una chiara evidenza scientifica sull'utilizzo della chemioterapia in pazienti con tumore neuroendocrino del piccolo intestino, G1-G2 secondo WHO 2010, metastatico. Tuttavia gli studi di coorte riportati mostrano che la chemioterapia potrebbe essere raccomandata in pazienti accuratamente selezionati, sulla base di alcuni dati di attività e sulla base della discreta tolleranza, soprattutto se stabilita nel contesto di una strategia multidisciplinare.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con NET del piccolo intestino G1-G2 localmente avanzati o metastatici in progressione, regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti o oxaliplatino potrebbero essere presi in considerazione (1, 25-27).	Positiva debole

Bibliografia

1. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? *Cancer Treat Rev*.
2. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer*. 2009.
3. Öberg K, Norheim I, Alm G. Treatment of malignant carcinoid tumors: a randomized controlled study of streptozocin plus 5-FU and human leukocyte interferon. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989.
4. Öberg K, Eriksson B, Janson ET. Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion*. 1994;55 Suppl 3:64-69. 17, 2015.
5. Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3107-3115.
6. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, et al. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group. *Ann Onc*. 1995;6(1):77-79.
7. Hughes MJ, Kerr DJ, Cassidy J, et al. Short report A pilot study of combination therapy with interferon-a-2a and 5-fluorouracil in metastatic carcinoid and malignant endocrine pancreatic tumours. *Ann Oncol*. 1996;7:208-210.
8. Andreyev HJ, Scott-Mackie P, Cunningham D, et al. Phase II study of continuous infusion fluorouracil and interferon alfa-2b in the palliation of malignant neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1486-1492.
9. Saltz L, Kemeny N, Schwartz G, Kelsen D. A phase II trial of alpha-interferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors. *Cancer*. 1994.

10. Ansell SM, Pitot HC, Burch PA, Kvols LK, Mahoney MR, Rubin J. A Phase II Study of High-Dose Paclitaxel in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors BACKGROUND. New agents with antitumor activity in patients with neuroendocrine.
11. Kulke MH, Kim H, Stuart K, et al. A Phase II Study of Docetaxel in Patients with Metastatic Carcinoid Tumors. *Cancer Invest.* 2004.
12. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F, Ramadori G. Treatment of metastasized midgut carcinoids with dacarbazine. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(4):627-631.
13. Walter T, Bruneton D, Cassier PA, et al. Evaluation of the combination 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9(4):248-254.
14. Aoki T, Kokudo N, Komoto I, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: an analysis of a multi-center survey in Japan. *J Gastroenterol.* 2015;50(7):769-775.
15. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, et al. O 6 -methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2009.
16. Abbasi S, Kashashna A, Albaba H. Efficacy of Capecitabine and Temozolomide Combination in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2014.
17. Bongiovanni A, Riva N, Calpona S, et al. Metronomic capecitabine in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a suitable regimen and review of the literature. *Onco Targets Ther.*
18. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the xelbevoct study. *BMC Cancer.* 2014
19. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 2002;13(4):614-621.
20. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. Treatment of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Cancer.* 1998.
21. Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(3):885-894. doi:10.1677/ERC-09-0042.
22. Bukowski RM, Tangen CM, Peterson RF, et al. Phase II Trial of Dimethyltriazenoimidazole Carboxamide in Patients with Metastatic Carcinoid.
23. Oberg K, Norheim I, Lundqvist G, Wide L. CYTOTOXIC TREATMENT IN PATIENTS WITH MALIGNANT CARCINOID TUMORS Response to streptozocin-alone or in combination with 5-FU. *Acta Oncol (Madr).* 1987;26 (6).
24. Meyer T, Qian W, Caplin ME, et al. Capecitabine and streptozocin ± cisplatin in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer.* 2014;50(5):902-911.
25. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007.
26. Cassier PA, Walter T, Eymard B, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: A single-center experience. *Cancer.* 2009.
27. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology.* 2016.

Q4 - Indicazione a chemioterapia

Q4: Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino ben differenziato gastroenteropancreatico con Ki-67 > 20% e <55%, avanzato, è preferibile una chemioterapia con regime capecitabina/temozolomide rispetto ad una chemioterapia contenente platino/etoposide?

Recentemente è stata pubblicata la nuova classificazione WHO 2017 che al momento, interessa, le sole neoplasie neuroendocrine a primitività pancreatica e che differenzia il Grado 3 in due sottoclassi prognostiche e di risposta terapeutica diversa. Tale classificazione distingue i NET ben differenziati G3 (generalmente con Ki-67 $\leq 55\%$) dai NEC G3 (scarsamente differenziati e generalmente con Ki-67 $> 55\%$) sulla base della morfologia tumorale. Lo studio morfologico associato alla valutazione del Ki-67 permette di migliorare la definizione prognostica e terapeutica delle NEN G3. Le evidenze scientifiche hanno, quindi, indotto la società europea per lo studio dei tumori neuroendocrini (ENETS) a distinguere le NEN G3 in due sottoclassi prognostiche e diagnostiche: NET G3 a miglior prognosi, per le quali si sconsiglia l'uso di regimi chemioterapici basati sul platino, e NEC a peggior prognosi e per le quali la chemioterapia con platino è la terapia consigliata (8). Queste due categorie sono quindi così differenti, in termini di aspettativa di vita e soprattutto del tipo di terapia alla quale risulteranno sensibili, che è indispensabile immaginare un percorso diagnostico quanto più possibile riproducibile per la loro distinzione. La letteratura disponibile fino ad ora non distingue, però, i tumori neuroendocrini G3 in questi due nuovi sottogruppi. Per tale ragione, nella definizione della strategia terapeutica, bisognerà valutare il caso dal punto di vista multidisciplinare, soprattutto nel gruppo dei NET G3. Il trattamento chemioterapico è una parte essenziale dell'approccio multimodale ai tumori neuroendocrini scarsamente differenziati (NEC -neuroendocrine carcinoma- secondo la classificazione WHO del 2010).

La sopravvivenza mediana nei pazienti con questa diagnosi, non trattati, si attesta attorno al mese, mentre per i pazienti sottoposti a chemioterapia oscilla tra i 7 e i 19 mesi (1).

Il trattamento di riferimento, per queste neoplasie è da anni identificato nel regime cisplatino ed etoposide mutuato dal microcitoma polmonare, ma con deboli evidenze di efficacia nei tumori neuroendocrini extra-polmonari (2,3). Peraltro l'esperienza clinica ha portato a maturare, negli anni, la convinzione che i tumori neuroendocrini scarsamente differenziati, rappresentassero un'entità molto eterogenea, composta da popolazioni con diversa capacità di rispondere ai trattamenti chemioterapici e diversa prognosi.

Da qui anche la recente suddivisione in due sottogruppi derivanti dalla WHO 2017.

Nel 2013 Sorbye H et al, hanno pubblicato i dati retrospettivi relativi ad una casistica di circa 300 pazienti con diagnosi di NEC, andando a valutare possibili fattori predittivi di risposta e prognostici. L'analisi effettuata dagli Autori, aveva confermato una diversa attitudine, in termini di risposta alla chemioterapia con platinoderivati, delle neoplasie analizzate, a seconda che il valore di Ki-67 fosse maggiore o minore del 55%. In particolare le neoplasie con Ki-67 < 55% mostravano un Response Rate del 15% vs 42% delle neoplasie più aggressive, ma per contro una sopravvivenza più lunga rispetto alle forme con Ki-67 > 55% (14 vs 10 m P<0.05).(4)

Infine veniva segnalato come nel lavoro pubblicato da Welin S et al (5), i pazienti in progressione a regimi contenenti platino che in seconda linea avevano ricevuto uno schema con temozolomide ed esprimevano Ki-67 < 60%, avessero una migliore risposta al trattamento (5).

Questo dato è ripreso anche da alcune segnalazioni di case reports (6,7).

Il principale limite relativo ai dati presentati è la scarsa numerosità del campione di pazienti trattati con regimi contenenti temozolomide e istologia chiaramente identificabile come NEC con Ki-67 < 55%, mentre è sicuramente ben definito il ruolo di questo regime nelle forme ben e moderatamente differenziate.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Una chemioterapia contenente temozolomide potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con tumore neuroendocrino gastroenteropancreatico avanzato, ben differenziato, e Ki-67 \leq 55%, in alternativa a platino ed etoposide (4,5-7).	Positiva debole

Bibliografia

1. Garcia Carbonero R et Al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010, 21: 1794-1803.
2. Moertel CG et Al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991,15:227-32.
3. Mitry E et Al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999, 81:1351-5.
4. Sorbye H 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*. 2013,24:152-60.
5. Welin S et Al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*. 2011, 117:4617-22.
6. Lindholm DP et Al. Response to temozolomide and bevacizumab in a patient with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Med Oncol*. 2012;29:301-303.
7. De Vitis C et Al. Metronomic temozolomide as second line treatment for metastatic poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinoma. *J Transl Med*. 2016, 14:113-115.
8. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103: 186-194, 2016.

Q5 - Carcinoidi gastrici: ruolo della endoscopia

Q5: Nei pazienti con NEN gastriche di tipo I associate a gastrite cronica atrofica, l'intervento di dissezione sottomucosa è raccomandabile rispetto alla sola mucosectomia endoscopica?

Non esistono in letteratura *trials* randomizzati che confrontino direttamente, in termini di efficacia e sicurezza, l'uso della mucosectomia endoscopica (EMR) e della dissezione sottomucosa (ESD) per la rimozione dei carcinoidi gastrici.

I dati di confronto derivano infatti da serie retrospettive (1, 2) che riportano un riscontro di infiltrazione dei margini di resezione con la sola mucosectomia del 16.7%- 66.7% rispetto allo 0%-2.6% della ESD.

L'applicazione della tecnica ESD per resecare endoscopicamente i NET gastrici é stata analizzata prevalentemente in casistiche retrospettive (3, 5) o prospettiche (6) che includono altri istotipi di tumore, e in cui i NET rappresentano solo una piccola percentuale. L'*outcome* della resezione con questa tecnica endoscopica viene quindi riportato per la popolazione totale e non per istotipo tumorale.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La dissezione sottomucosa (ESD) dei carcinoidi gastrici dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica rispetto alla sola mucosectomia endoscopica (EMR) (1-6).	Positiva forte

Bibliografia

1. Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Kobayashi M, Iwafuchi M, Narisawa R, Aoyagi Y. Hepatogastroenterology. 2013 Sep;60(126):1524-9. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection
2. Kim NH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:253860. doi: 10.1155/2014/253860. Epub 2014 Feb 17. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection.
3. Jung HJ, Hong SJ, Han JP, Kim HS, Jeong GA, Cho GS, Kim HK, Ko BM, Lee MS. J Dig Dis. 2015 Oct;16(10):595-600. doi: 10.1111/1751-2980.12279. Long-term outcome of endoscopic and surgical resection for foregut neuroendocrine tumors.
4. Chen WF, Zhou PH, Li QL, Xu MD, Yao LQ. ScientificWorldJournal. 2012;2012:869769. doi: 10.1100/2012/869769. Epub 2012 Dec 23. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for gastric neuroendocrine tumors: a retrospective study from mainland China.
5. Suzuki S, Ishii N, Uemura M, Deshpande GA, Matsuda M, Iizuka Y, Fukuda K, Suzuki K, Fujita Y. Surg Endosc. 2012 Mar;26(3):759-63. doi: 10.1007/s00464-011-1948-y. Epub 2011 Oct 13. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors.
6. Sattianayagam PT, Desmond PV, Jayasekera C, Chen RY. Endoscopic submucosal dissection: experience in an Australian tertiary center. Ann Gastroenterol. 2014;27(3):212-218.
7. He G, Wang J, Chen B, Xing X, Wang J, Chen J, He Y, Cui Y, Chen M. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for upper gastrointestinal submucosal tumors treatment and value of endoscopic ultrasonography in pre-operation assess and post-operation follow-up: a prospective study of 224 cases in a single medical center. Surg Endosc. 2016 Oct;30(10):4206-13.

Q6 - Carcinoidi gastrici: ruolo degli analoghi della somatostatina

Q6: Nei pazienti con NEN gastriche di tipo I, localizzate e a basso indice proliferativo, la terapia con analoghi della somatostatina potrebbe essere raccomandata rispetto alla sola sorveglianza endoscopica?

Sia la gestione clinica che il trattamento delle NEN gastriche (gNEN) di tipo 1 rimane un argomento dibattuto in considerazione del loro comportamento relativamente benigno (1-3) Tuttavia, sono stati riportati casi estremamente rari di malattia aggressiva (4-6) e metastatica (7-9). Inoltre, le NEN gastriche rappresentano spesso una malattia ricorrente che mostra una sopravvivenza libera da malattia di 24 mesi dopo la resezione (10). Anche se la gestione conservativa basata sul follow-up endoscopico o la resezione endoscopica rappresentano attualmente il trattamento di prima scelta, questa gestione può essere insufficiente nei casi di lesioni multiple ($n \geq 6$), invasive (oltre la submucosa), lesioni più ampie (> 2 cm di diametro) o malattie ricorrenti (10). In questi casi, l'antrectomia è stata suggerita per ottenere la soppressione della gastrina (9, 10), ma il suo beneficio rimane controverso e basato su pochi studi clinici (11-17). Gli analoghi della somatostatina (SSA) sono invece sempre più utilizzati anche nelle NEN gastriche di tipo 1, data la loro capacità di inibire la gastrina e quindi contrastare il suo l'effetto trofico sulle cellule endocrine. Gli studi a supporto di tale trattamento sono però scarsi e per la maggior parte costituiti da pochi pazienti, con un'ampia eterogeneità per durata e schedula di trattamento. Globalmente le esperienze cliniche sull'utilizzo terapeutico degli SSA nelle NEN gastriche di tipo 1, riportano una regressione numerica e volumetrica delle lesioni macroscopicamente visibili ed alla riduzione circolante dei livelli plasmatici di gastrina e di CgA.

In letteratura si contano 5 casistiche prospettiche (18-22) e due serie retrospettive (23, 24) sull'efficacia degli SSA nelle gNEN. In due delle 5 serie prospettiche il trattamento con SSA è effettuato in casi selezionati di gNEN, in particolare in gNEN multiple (> 5 lesioni con diametro < 1 cm, localizzate nella mucosa gastrica senza segni di invasione della muscolaris propria, con Ki67 $< 3\%$) (22) e in gNEN recidivanti (18).

In quattro delle cinque casistiche prospettiche i pazienti con gNEN tipo 1 vengono trattati con SSA per un anno, a dosaggi variabili (octreotide LAR 30, octreotide LAR 20, Lanreotide 120 ogni 28 gg), registrando una risposta completa a 12 mesi fra l'80 e il 100% (18, 19, 21, 22). In due di queste serie è riportata una percentuale di recidiva del 33% a 20 mesi (18) e di 40% a 60 mesi (23), rispettivamente. Infine in una serie prospettica di 15 pazienti affetti da gNEN tipo I sottoposti ad un trattamento mensile con Octreotide LAR o Lanreotide per almeno 6 mesi, ha evidenziato la scomparsa delle lesioni neuroendocrine nel 73% dei casi, con terapia continuativa e un follow-up mediano di 18 mesi (20). Esistono poi due serie retrospettive da cui si possono estrapolare i dati sui pazienti con gNEN e trattati con analogo della somatostatina. Un'analisi multicentrica retrospettiva italiana condotta dal 1998 al 2013 su 97 in pazienti con NEN gastrica di tipo I, ha evidenziato che la sorveglianza endoscopica, la resezione endoscopica e la terapia con SSA rappresentano delle valide opzioni terapeutiche nei pazienti in stadio 0-2. In particolare tra i 36 pazienti (37,1%) trattati con SSA si è osservato il 76% di risposte complete a 15 mesi di follow-up, con un tasso di recidiva del 26% (24). L'altra serie retrospettiva analizza una popolazione più eterogenea di 32 pazienti affetti da gNEN, ma non necessariamente di tipo 1, riportando percentuali di risposta completa del 25% e di risposta parziale del 46% (25). Tuttavia non esistono al momento studi randomizzati controllati che documentino l'efficacia degli SSA sia come trattamento di prima linea sia nel ridurre l'elevato rischio di ricorrenza delle NEN di tipo I, né che confrontino la loro efficacia con il solo trattamento endoscopico conservativo. Pertanto, al momento, l'indicazione al trattamento con SSA per le gNEN di tipo I non risulta supportata da adeguate evidenze di letteratura, e resta la raccomandazione a prediligere la gestione endoscopica per le forme con basso Ki67 e confinate alla sottomucosa. Peraltro un approccio sistematico con SSA su tutti i pazienti con gNEN sembrerebbe rappresentare un over-treatment. Considerati comunque i dati favorevoli in termini di efficacia degli analoghi della somatostatina, l'utilizzo di SSA potrebbe essere valutato in casi particolari, con frequenti recidive, lesioni multiple, e difficoltà nell'eseguire una bonifica endoscopica e come alternativa ad un'antrectomia. Inoltre, non è ancora chiaro se il trattamento dovrebbe essere continuato a lungo termine o sospeso dopo un anno.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
BASSA	Nelle NEN gastriche di tipo I, localizzate, a basso indice di proliferazione, gli analoghi della somatostatina potrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica solo in caso di lesioni multiple, di frequenti ricorrenze, o dopo plurime bonifiche endoscopiche (8, 9).	Positiva debole

Bibliografia

1. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:287825.
2. Management and clinical outcomes of type I gastric carcinoid patients: Retrospective, multicenter study in Japan. *Dig Endosc.* 2014; 26: 377-84.
3. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 1071-84.
4. Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE, Conte D, Sciola V, Ciafardini C, Ferrero S, Lodi L, Peracchi M. Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24: 589-93.
5. Tatsuta T, Yoshimura T, Hasui K, Takasugi K, Sawaya M, Hanabata N, Shimoyama T, Kijima H, Fukuda S. Multiple gastric G1 neuroendocrine tumors with venous and lymphatic invasion. *Intern Med.* 2013; 52: 1697-701. PMID: 23903502.
6. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, Pape UF, Felder S, Tsolakis AV, Alexandraki KI, Fraenkel M, Saiegh L, Reissman P, Kaltsas G, Gross DJ. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 8687-95.
7. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol.*

2011; 42: 1373-84. doi: 10.1016/j.humpath.2011.01.018. PMID: 21531442.

8. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, Luinetti O, Klersy C, Zangrandi A, La Rosa S, Capella C. Natural history, clinicopathologic classification and prognosis of gastric ECL cell tumors. *Yale J Biol Med.* 1998; 71: 285-90. PMID: 10461359; PMCID: PMC2578994.
9. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 2005;242: 64-73
10. 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, Ruzsiewicz P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine NEoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103:119-24.
11. Dobru D, Boeriu A, Mocan S, Pascarenco O, Boeriu C, Molnar C. Gastric carcinoids and therapeutic options. Case report and review of the literature. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2013; 22: 93-6. PMID: 23539397.
12. Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors. *J Surg Res.* 2010; 162: 22-5. doi: 10.1016/j.jss.2010.01.005. PMID: 20421108.
13. Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Matsumoto A, Yamamoto SR, Akimoto S, Kashiwagi H, Yanaga K. Usefulness of laparoscope-assisted antrectomy for gastric carcinoids with hypergastrinemia. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57: 379-82. PMID: 20583448.
14. Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J. Surg. Oncol.* 2006; 93: 368-72.
15. Otani Y, Furukawa T, Suganuma K et al. Minimally invasive surgery for gastric carcinoid tumor. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 217-221.
16. Guillem P, Vlaeminck-Guillem V, Leteurtre E, Kornhauser R, Cortot A, Wemeau JL, Triboulet JP. Fundic endocrine tumors and atrophic gastritis: the value of antrectomy. *Gastroenterologie Clinique et Biologique.* 2002; 26: 782-85.
17. D'Adda T, Annibale B, Delle Fave G, Bordi C. Oxyntic endocrine cells of hypergastrinemic patients. Differential response to antrectomy or octreotide. *Gut* 1996; 38: 668-674.
18. Massironi S, Zilli A, Fanetti I, Ciafardini C, Conte D, Peracchi M. Intermittent treatment of recurrent type-1 gastric carcinoids with somatostatin analogues in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis. *Dig Liver Dis.* 2015;47:978-83.
19. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:548-54.
20. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I, Gross DJ. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:475-82.
21. Fykse V, Sandvik AK, Qvigstad G, Falkmer SE, Syversen U, Waldum HL. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:621-8.
22. Campana D, Nori F, Pezzilli R, Piscitelli L, Santini D, Brocchi E, Corinaldesi R, Tomassetti P. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:337-42
23. Jianu CS, Fossmark R, Syversen U, Hauso Ø, Fykse V, Waldum HL. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:456-63.
24. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Albertelli M, Berretti D, Castellani D, Cacciari G, Fazio N, Colao A, Ferone D, Tomassetti P. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: a retrospective, multicentre study. *Endocrine.* 2016;51:131-9.
25. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, Fraenkel M, Alexandraki K, Sougioultzis S, Gross DJ, Kaltsas G. Long-term follow-up of a large series of patients with type I gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:185-93.

Q7 - NEN del pancreas: ruolo della resezione chirurgica nei piccolo noduli <2 cm.

Q7: Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas, G1-G2 secondo WHO 2010, localizzate e sporadiche, è raccomandabile una resezione atipica del tumore primitivo?

La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta nelle neoplasie pancreatiche neuroendocrine (PanNET) localizzate. La localizzazione della neoplasia influisce sul tipo di resezione chirurgica che comprende la duodenocefalopancreasectomia per i PanNET localizzati a livello della testa del pancreas e la pancreasectomia distale per i PanNET localizzati a livello del corpo-coda del pancreas. Tali resezioni sono gravate da un elevato rischio di complicanze perioperatorie e sequele a lungo termine come diabete e insufficienza esocrina pancreatica. Le resezioni pancreatiche atipiche (enucleazione e pancreasectomia intermedia) sono interventi che prevedono una conservazione di parte del parenchima pancreatico riducendo così il rischio di insufficienza pancreatica a lungo termine. Gli svantaggi di queste procedure sono rappresentati principalmente da un alto tasso di complicanze postoperatorie e dall'impossibilità di eseguire un'adeguata linfoadenectomia (1). Per tale motivo, le resezioni pancreatiche atipiche sono riservate a tumori neuroendocrini di piccolo diametro (PanNETs<2cm) che non presentano segni radiologici sospetti quali linfoadenopatie, invasione di organi vicini o dilatazione del dotto pancreatico principale o della via biliare.

Recenti studi retrospettivi hanno dimostrato che PanNETs < 2 cm, asintomatici, possono essere gestiti mediante un follow-up radiologico non chirurgico (2). Per tale motivo, il ruolo delle resezioni pancreatiche atipiche nei pazienti affetti da piccoli PanNET non funzionanti e asintomatici è estremamente limitato. Allo stato attuale, quindi, le resezioni atipiche sono riservate quasi esclusivamente ai piccoli tumori associati a sindrome clinica (funzionanti) (insulinomi). Il principale vantaggio di questo tipo di resezione è rappresentato dal basso rischio di sviluppare a lungo termine una insufficienza d'organo a lungo termine. Attualmente tali interventi giocano un ruolo in piccoli tumori funzionanti, come gli insulinomi, oltre a casi selezionati di PanNET < 2 cm non-funzionanti in cui vi sia una controindicazione a una gestione non chirurgica. Tutte le serie chirurgiche presenti in letteratura sono concordi nell'evidenziare un rischio di recidiva di circa il 10-15% dei casi nei piccoli tumori endocrini pancreatici con potenziale di aggressività per metastasi linfonodali

E' stato di recente pubblicato uno studio multicentrico europeo che comprende circa 210 pazienti con piccoli tumori del pancreas <2 cm e non associati a sindrome che ha descritto come in circa il 7% erano presenti metastasi linfonodali al momento della resezione. In secondo luogo, la sopravvivenza libera da malattia è stata elevata (circa il 94%), e soprattutto, nessuno dei pazienti con dimensioni tumorali inferiore a 10 mm ha presentato recidiva di malattia. Outcome indipendente di recidiva è il grading espresso come WHO 2010 (OR 4.4, CI 1.36-14.35, p 0.01)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas G1-G2 secondo WHO 2010, localizzato e sporadico, <2 cm, funzionante (insulinoma), ed in casi selezionati di tumore neuroendocrino non funzionante in cui vi sia controindicazione ad una gestione non chirurgica, la resezione atipica del tumore primitivo con preservazione di parenchima, ed eventualmente della milza dovrebbe essere presa in considerazione (2), in assenza di segni clinici radiologici sospetti per malignità.	Positiva forte

Bibliografia

1. Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR et al. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg* 2015.
2. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg* 2017.
3. Sallinen VJ, Le Large TTY, Tieftrunk E, Galeev S, Kovalenko Z, Haugvik SP, Antila A, Franklin O, Martinez-Moneo E, Robinson SM, Panzuto F, Regenet N, Muffatti F, Partelli S, Wiese D, Ruzsiewicz P, Dousset B, Edwin B, Bartsch DK, Sauvanet A, Massimo F, Ceyhan GO, Gaujoux S; Pancreas 2000 research group. Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors - a multi-institutional study. *HPB (Oxford)*. 2017 Oct 5. pii: S1365-182X(17)30939-5. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.03

Q8 - NEN del pancreas: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica**Q8: Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas G1-G2 secondo WHO 2010, con metastasi a distanza non resecabili, la resezione del tumore primitivo in associazione alla terapia medica è raccomandabile rispetto alla sola terapia medica?**

Le evidenze scientifiche derivano da una revisione sistematica della letteratura e da alcuni studi recenti di coorte retrospettivi, con campioni non particolarmente numerosi.

La revisione sistematica della letteratura (1), comprendente solo 3 studi, 2 retrospettivi ed uno prospettico, per un totale di 198 pazienti, mostra che i pazienti con resezione del tumore primitivo hanno una migliore percentuale di risposta sui sintomi (88% versus 31%) in uno studio su tre e di sopravvivenza a 5 anni in due studi su tre (60% versus 30% e 49% versus 16%) rispetto ai pazienti in cui non viene asportato il tumore primitivo. La revisione presenta, però, molteplici limiti quali il campione piccolo, eterogeneità delle coorti analizzate, disegno degli studi retrospettivo, oltre a bias quali l'approccio chirurgico più aggressivo preferito in pazienti con buon performance status o malattia meno avanzata. Pertanto, gli Autori concludono che tali risultati vanno presi con cautela anche se l'asportazione del tumore primitivo, in presenza di metastasi epatiche non resecabili, può essere realizzato, in particolare in centri ad elevato volume, in pazienti accuratamente selezionati e nel contesto di una strategia multidisciplinare.

Successivi studi di coorte, non randomizzati, hanno rinforzato tali conclusioni aggiungendo informazioni relative alla selezione dei pazienti. Bertani et al (3) riportando 43 pazienti di cui 12 (28%) sottoposti a resezione del tumore primitivo, mostrano una più lunga sopravvivenza nei pazienti resecati rispetto a quelli non resecati (82% versus 50%; $P=0.027$), più giovani, con basso Ki 67 e un tumore burden epatico $<25\%$. Citterio et al. (4), riportando una coorte di 139 pazienti affetti da NET G1-2, funzionanti, ben differenziati con metastasi epatiche, di cui 36 a primitività pancreatica, mostra una sopravvivenza molto superiore nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica rispetto a quelli non resecati (HR4.75; 95% CI 1.98-11.39)(169 mesi versus 18 mesi, $P<0.0001$). Bertani et al (5) riportano 94 pazienti affetti da tumore neuroendocrino pancreatico (PanNET) G1-2 con metastasi epatiche sincrone, 31 sottoposti a resezione pancreatica seguita da PRRT, 63 trattati solo con PRRT e mostrando una sopravvivenza libera da malattia ed una sopravvivenza globale superiore nei pazienti sottoposti a resezione pancreatica rispetto a quelli non resecati (70 versus 30 mesi; $P=0.002$ e 112 versus 65 mesi; $P=0.011$, rispettivamente). L'analisi multivariata, inoltre, mostra che i pazienti sottoposti ad asportazione del tumore primitivo presentano una sopravvivenza con malattia stabile/non in progressione (PFR) significativamente migliore di quelli non operati (HR 5.11; 95% CI 1.43-18.3; $P=0.012$). Gli stessi Autori⁵ riportano una migliore sopravvivenza anche considerando solo i PNET a sede corpo-caudale che vengono sottoposti a splenopancreasectomia sinistra (111 mesi versus 52 mesi; $P=0.003$). Anche l'analisi multivariata di questo campione (93 pazienti, 63 operati, 30 non operati) mostra come la mortalità durante il follow-up sia aumentata nei casi in cui non venga eseguita l'asportazione del tumore primitivo, il tumor burden epatico è superiore al 25% e il Ki 67 è via via più elevato.

L'analisi della letteratura non consente di stabilire un reale beneficio, una evidenza scientifica, della resezione del tumore primitivo pancreatico in presenza di metastasi epatiche non resecabili per la mancanza di studi randomizzati controllati. Tuttavia gli studi di coorte riportati mostrano come l'asportazione del tumore primitivo possa essere eseguita e possa risultare utile in pazienti accuratamente selezionati, in centri ad elevato volume nel contesto di una strategia multidisciplinare.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei tumori neuroendocrini del pancreas G1-G2 sec. WHO 2010 la resezione del tumore primitivo in associazione alla terapia medica rispetto alla sola terapia medica potrebbe essere presa in considerazione in centri ad elevato volume, con una strategia multidisciplinare ed in casi selezionati (1-6).	Positiva debole

Bibliografia

1. Partelli S, Cirocchi R, Rancoita PMV, Muffatti F, Andreasi V, Crippa S, Tamburrino D, Falconi M. Systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases. *HPB (Oxford)* 2018 Mar; 20(3): 197-2013.
2. Bertani E, Fazio N, Botteri E, Chiappa A, Falconi M, Grana C, Bodei L, Papis D, Spada F, Bazolli B, and Andreoni B. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: Possible indications for a multimodal approach. *Surgery* 2014;155:607-14.
3. Citterio D, Pusceddu S, Facciorusso A, Coppa J, Milione M, Buzzoni R, Bongini M, deBraud F, Mazzaferro V. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. *EJSO* 2017;43: 380-387.
4. Bertani E, Fazio N, Radice D, Zardini C, Grana C, Bodei L, Funicelli L, Ferrari C, Spada F, Partelli S, and Falconi M. Resection of the Primary Tumor Followed by Peptide Receptor Radionuclide Therapy as Upfront Strategy for the Treatment of G1–G2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Unresectable Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23:S981–S989.
5. Bertani E, Fazio N, Radice D, Zardini C, Spinoglio G, Chiappa A, Ribero D, Biffi R, Partelli S, Falconi M. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. *EJSO* 2017;43:372-379.

Q9 - NEN del pancreas: diagnosi dell'insulinoma

Q9: Nel corso del work up diagnostico di sospetta ipoglicemia sostenuta da insulinoma è raccomandabile sempre l'effettuazione del test del digiuno a 72 h con dosaggio di glicemia, insulina, peptide C?

La diagnosi di insulinoma necessita della documentazione di ipoglicemia in presenza di livelli di insulina non azzerati in un paziente con sintomatologia da ipoglicemia reversibile con assunzione di carboidrati a rapido assorbimento (triade di Whipple). La determinazione basale di glicemia, insulina, peptide C (e se possibile di proinsulina, β -idrossiburrato e della risposta glicemica alla somministrazione endovena (ev) di glucagone 1 mg) durante episodio sintomatico di ipoglicemia è in grado di confermare l'ipoglicemia stessa e discriminare fra l'ipoglicemia secondaria a iperinsulinemia (Cryer 2009). La presenza di ipoglicemia factitia o secondaria ad anticorpi anti insulina può inoltre essere esclusa dosando con l'utilizzo di metodiche di laboratorio specifiche.

Qualora non sia possibile ottenere tali informazioni durante ipoglicemia spontanea e pervenire ad una diagnosi biochimica di insulinoma il test del digiuno a 72 ore rappresenta il gold standard diagnostico. Infatti nei pazienti adulti con ipoglicemia spontanea con documentata triade di Whipple una volta escluse cause iatrogene e patologie ormonali ed oncologiche concomitanti, potenzialmente responsabili, *di per se*, di valori di glicemia ridotti, tale test è in grado di identificare i pazienti con insulinoma con un'elevata sensibilità.

In base a quanto raccomandato dalle linee guida dell'Endocrine Society nel 2009 sono da ritenersi suggestivi di insulinoma sia durante episodio spontaneo, sia durante test del digiuno, qualora non sia stato possibile ottenere tali determinazioni durante un episodio spontaneo, valori di glicemia inferiori a 55 mg/dl (3.0 mmol/l), di insulina superiori a 3.0 U/ml (18 pmol/l) valutati con metodica ad elevata sensibilità, di C-peptide superiori a 0.6 ng/ml (0.2 nmol/l) e di proinsulina superiori a 5.0 pmol/l. Valori di β -idrossibutirrato inferiori a 2.7 mmol/l e l'aumento della glicemia plasmatica di almeno 25 mg/dl (1.4 mmol/l) dopo somministrazione ev. glucagone sono suggestivi di ipoglicemia insulinomica mediata.

Tali evidenze derivano dalla valutazione retrospettiva della casistica della Mayo Clinic (Cryer 2013, Placzkowski 2009) relativi al periodo 1987-2007 comprendente una coorte di 237 pazienti con diagnosi istologica di insulinoma (57% femmine e 43% maschi), età media alla diagnosi 50 anni (range 17-86 anni). La sensibilità e specificità con tali cut-off è risultata essere rispettivamente per insulina di 93 e 95%, per C-peptide di 100 e 60%, per proinsulina di 100 e 68%; per β -idrossibutirrato di 100 e 100% mentre per la risposta glicemica al test del glucagone del 91 e 95% se l'accuratezza diagnostica veniva considerata nei confronti di soggetti di controllo con nadir di glicemia durante test di 60 mg/dl. La specificità tuttavia di tali determinazioni saliva al 100% per i livelli di insulina, al 78% per i livelli di peptide C e di proinsulina e al 100% per quanto riguarda la risposta glicemica al test con glucagone se venivano considerati livelli di glicemia dei soggetti di controllo inferiori a 50 mg/dl. Un lavoro retrospettivo condotto in due centri tedeschi fra il 1985 e 1995 (Nauck 2012) ha recentemente proposto l'utilizzo di criteri "modificati" di valutazione dell'ipoglicemia utilizzando il rapporto fra glicemia insulina e peptide C (rapporto fra insulina (pmol/L) e glucosio (mmol/L) - 1.7 mmol/L (30 mg/dL) utilizzando come limite di normalità il valore di 32.2 (pmol/L)/(mmol/L) da utilizzare per la diagnosi di insulinoma. Presupposto fisiopatologico di tale modifica l'evidenza suggerita da precedenti studi di fisiologia che la secrezione di insulina da parte delle β cellule pancreatiche è prossima allo zero solo quando i livelli di glucosio sono inferiori a 1.7 mmol/L (30 mg/dL). In 137 pazienti in studio per sospetto insulinoma, confermato dal punto di vista istologico in 49 pazienti, il valore predittivo positivo e predittivo negativo con utilizzo di tale criterio nella loro casistica è riportato essere rispettivamente di 0.98 (95% CI, 0.89 - 1.00) e 0.99 (CI 95%, 0.92 - 1.00) mentre il valore predittivo positivo di livelli di glucosio inferiori a 3.1 mmol/L e di insulina maggiori di 17.9 pmol/L risulta avere una sensibilità di 0.98 (95% CI, 0.89-1) e una specificità di 0.68 (95% CI, 0.55-0.79) con valore predittivo positivo 0.70 (95% CI, 0.57-0.8) e valore predittivo negativo di 0.98 (95% CI, 0.88-0.99). Valori di C peptide superiori a 0.2 nMol/L hanno una sensibilità di 0.98 (0.89 to 1.00) e una specificità di 0.68 (0.55 to 0.79). Al momento l'utilizzo di criteri modificati rispetto a quanto proposto dalle linee guida dell'Endocrine Society non è stato accettato sia perché derivati da valutazioni retrospettive con utilizzo di metodiche per la determinazione di insulina differenti e con diversa sensibilità nel corso degli anni sia perché non confermate in grandi serie.

Vezzosi et al (2007) hanno riportato in uno studio su 33 pazienti con iperinsulinemia endogena (32 insulinomi e 1 nesidioblastosi) e 67 controlli una sensibilità e specificità diagnostica per livelli di proinsulina > 5 mmol/l del 100% in concomitanza a livelli di glicemia < 2.5 mmol/l durante test del digiuno. Livelli di proinsulina > 22 mmol/l su prelievo al mattino a digiuno erano presenti in 24/33 pazienti (73%) mentre erano inferiori a 22 mmol/l in 66 su 67 dei soggetti di controllo e nel 100% se si considerava unicamente i soggetti con BMI < 30 kg/m² (con una sensibilità in tale caso del 70% e una specificità del 100%) suggerendo un possibile utilizzo nella pratica clinica di tale valutazione che necessita tuttavia di validazioni ulteriori su casistiche maggiori e non sembra migliorare in modo determinante l'accuratezza diagnostica dei criteri proposti dall'Endocrine Society.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con ipoglicemia e sospetto di insulinoma in cui i livelli di glicemia, insulina e peptide C in corso di episodio sintomatico non siano valutabili, il test del digiuno a 72 ore prima di ulteriori indagini strumentali dovrebbe essere preso in considerazione (1-5).	Positiva forte
ALTA	Nei pazienti con ipoglicemia e sospetto insulinoma il test del digiuno a 48 ore non deve essere sostituito dal test del digiuno a 72 ore (1-5).	Negativa forte

Bibliografia

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol* 2009; 94(3):709-28. doi: 10.1210/jc.2008-1410. Epub 2008 Dec 16.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society Task Force on the Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders. Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med*. 2013; 158:500-501. doi: 10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00020.
3. Kimberly A. Placzkowski, Adrian Vella, Geoffrey B. Thompson, Clive S. Grant, Carl C. Reading, J. William Charboneau, James C. Andrews, Ricardo V. Lloyd, F. John Service; Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1069– 1073.
4. Nauck MA, Meier JJ. Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med* 2012; 157:767-775.
5. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157:75-83.

Q10 - NEN del pancreas: indicazioni a terapia con Everolimus

Q10: Nei pazienti con tumore neuroendocrino gastroenteropancreatico ben differenziato in progressione di malattia la terapia con everolimus è raccomandabile?

Lo studio registrativo, randomizzato, di fase III, a due bracci, (RADIANT-3), ha confrontato everolimus (EVE) con placebo (P) (1) Tale studio ha portato all'approvazione da parte di FDA ed EMA di EVE in pazienti con PanNET ben o moderatamente differenziate, in stadio avanzato, in progressione. Lo studio RADIANT-3 ha arruolato 410 pazienti con PanNET ben o moderatamente differenziata, avanzata, in progressione radiologica. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere EVE 10 mg/die (207 paz) o P (203 paz). Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate. Ai pazienti del braccio P che andavano in progressione di malattia era permesso il *cross-over* verso il braccio EVE 10 mg/die. Con un *follow-up* mediano di 17 mesi la PFS mediana, *endpoint* primario dello studio, è risultata maggiore nel braccio EVE (11.4 mesi; 95% CI, 8.4–13.9) rispetto al braccio P (4.6 mesi; 95% CI, 3.1–5.4); hazard ratio (HR) di 0.35 (95% CI, 0.27–0.45; $p < 0.001$). Il beneficio di EVE si è manifestato per tutte le caratteristiche basali, quali *performance status*, progressa chemioterapia, progresso trattamento con analoghi della somatotatina. Una risposta radiologica parziale è stata osservata soltanto nel 5% dei pazienti randomizzati nel braccio EVE e nel 2% del braccio Placebo; il tasso di stabilità di malattia invece era elevato : 71% dei pazienti in trattamento con EVE 51% nel braccio con placebo.

La principale tossicità di grado 3-4 è stata rappresentata da stomatite (7%), anemia (6%), iperglicemia (5%) e trombocitopenia (4%). Le più frequenti tossicità di grado 1-2 sono state: stomatite aftosa (64%), diarrea (34%), fatigue (31%) e infezioni (23%), principalmente del tratto respiratorio.

Altri eventi avversi di minor incidenza sono stati polmonite non infettiva, neutropenia, ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia. Everolimus causa iperglicemia in particolare nei pazienti con preesistente iperglicemia, e nel RADIANT-3 la frequenza delle iperglicemie di grado severo è stato più alto nei pazienti con preesistente diabete mellito o iperglicemia basale. A causa di questo effetto, everolimus potrebbe essere di particolare interesse nei pazienti con ipoglicemia dovuta ad insulinoma maligno.

Il RADIANT-2 è uno studio prospettico randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato che valutava l'efficacia di everolimus 10 mg al dì in pazienti con sindrome da carcinoide associata a NET avanzata, in progressione radiologica, di qualsiasi origine, trattati con octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane. I pazienti con NET del piccolo intestino erano 111/216 nel braccio sperimentale e 113/213 nel braccio di controllo. Nella pubblicazione dello studio viene descritta la modalità di randomizzazione e vengono spiegate le modalità del "cieco". Considerando arbitrariamente una differenza del 10% si osserva uno sbilanciamento tra i due gruppi per genere, performance status (0 e 1) e sede primitiva polmonare. Il disegno dello studio è ben descritto e l'arruolamento è stato regolarmente completato sulla base di esso (2). La PFS nel braccio sperimentale è stata di 16.4 mesi vs gli 11.3 mesi del braccio placebo ($p = 0.026$). Tali dati si riferiscono alla revisione centralizzata delle immagini radiologiche, come previsto dallo studio, e sono chiaramente diversi da quelli derivati dalla revisione locale (12 vs 8.6 mesi; $p = 0.018$). La mediana di PFS basata sulla revisione centralizzata, che era l'*endpoint* primario dello studio, non ha raggiunto la soglia statistica predefinita dagli autori di $p = 0.024$, per cui lo studio risulta statisticamente negativo pur evidenziando una efficacia del trattamento sul piano clinico.

Non è emerso beneficio significativo in termini di *overall survival*, obiettivo secondario dello studio, probabilmente anche a causa del previsto cross-over, grazie al quale 124 su 213 pazienti del braccio di controllo hanno ricevuto everolimus a progressione tumorale.

La popolazione di NET intestinali non funzionanti è, invece, inclusa nello studio RADIANT-4, che è uno studio prospettico, randomizzato, di fase III internazionale, multicentrico, condotto in doppio-cieco, e volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di EVE vs. la migliore terapia di supporto in pazienti con tumore neuroendocrino G1-G2 del tratto gastrointestinale o polmonare. Nello studio sono stati inclusi 302 pazienti (il 32% con NEN del piccolo intestino), randomizzati 2:1 a ricevere EVE 10 mg al dì oppure placebo per os., che non dovevano avere storia o sintomi di sindrome da carcinoide e con malattia in progressione radiologica negli ultimi sei mesi. La PFS mediana è risultata di 11.0 mesi (95% CI 9.2-13.3) nel gruppo everolimus e 3.9 mesi nel gruppo placebo.

Everolimus è risultato associato a 52% di riduzione nel rischio stimato di progressione o morte (hazard ratio [HR] 0.48 [95% CI 0.35-0.67], $p < 0.00001$). Sebbene non statisticamente significativo, i risultati su OS ha indicato che everolimus può essere associato ad una riduzione del rischio di morte (HR 0.64 [95% CI 0.40-1.05], one-sided $p = 0.037$). Gli eventi avversi di grado 3 – 4 sono stati poco frequenti ed includevano stomatite (9%), diarrea (7%), infezioni (7%), anemia (4%), fatigue (3%), e iperglicemia (3%).

I risultati dello studio RADIANT 4 hanno portato alla recente approvazione FDA e EMA di everolimus nei tumori neuroendocrini a partenza gastrointestinale e polmonare.

Uno studio italiano (4) condotto su 169 pazienti affetti da neoplasia endocrina avanzata originante da diversi siti anatomici, in progressione radiologica di malattia dopo precedenti trattamenti, trattati con EVE all'interno di un programma ad uso compassionevole, ha dimostrato una analoga efficacia del trattamento indipendentemente dalla sede del tumore primitivo (18.3% presentava comunque un tumore primitivo ileale). La sopravvivenza libera da malattia durante il periodo di trattamento, in particolare, è risultata di 11 mesi nei tumori a primitività pancreatico, e di 12 mesi in quelli non-pancreatici, compreso quindi quelli a primitività ileale. Anche la sopravvivenza complessiva è risultata sovrapponibile nei due gruppi. Il beneficio clinico, espresso come *disease control rate* (scomparsa/riduzione del tumore o stabilizzazione della malattia) è risultato essere del 77.6% nei primitivi pancreatici e del 73.8% in quelli non-pancreatici. Il lavoro dimostra che, nel *real-world setting* dei pazienti in progressione dopo precedenti trattamenti, Everolimus ha la stessa efficacia in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza complessiva, e risposta oggettiva nei pazienti con tumore a primitività pancreatico e non-pancreatico.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nelle GEP-NEN ben/moderatamente differenziate, localmente avanzate non resecabili o metastatiche, in progressione, la terapia con Everolimus dovrebbe essere presa in considerazione (1, 3).	Positiva forte

Bibliografia

1. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. (2011) Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364, 514-23.
2. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebowitz D, Jehl V, Wolin EM, Oberg 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; 378: 2005–2012.
3. 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, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; 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 Mar 5;387(10022):968-977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X. Epub 2015 Dec 17.
4. Panzuto et al. Real world study of Everolimus in Advanced Progressive Neuroendocrine Tumors. *The Oncologist* 2014 Sep;19(9):966-74.

Q11 - NEN del pancreas: indicazione a terapia con Sunitinib

Q11: Nei pazienti con tumore neuroendocrino a primitività pancreatica ben e moderatamente differenziato, in progressione di malattia, la terapia con Sunitinib è raccomandabile?

L'esperienza del sunitinib (SUN) nelle NEN deriva principalmente da uno studio randomizzato, di fase III, a due bracci, registrativo (SUN-1111), che ha confrontato Sunitinib (SUN) 37.5 mg/die continuativamente vs. placebo (P), in pazienti con PanNEN (pancreatic neuroendocrine neoplasm) avanzate, ben differenziate, in progressione radiologica. A differenza dello studio di fase 3 relativo a Everolimus, in questo trial non era permesso il cross-over verso il braccio di trattamento per i pazienti che andavano in progressione nel braccio placebo. Questi pazienti uscivano dallo studio e ricevevano Sunitinib in uno studio *open-label* separato, come estensione del protocollo. Lo studio è stato interrotto in anticipo, nel 2009, poiché un'analisi non pre-pianificata *dell'independent data and safety monitoring board* ha trovato una differenza statisticamente significativa in termini di PFS, *endpoint* primario dello studio. A tale punto 86 pazienti avevano ricevuto SUN e 87 P. Ai pazienti del braccio P con PD veniva permesso di ricevere SUN in uno studio *open-label* separato, come estensione del protocollo. Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate tra i due bracci. Il PFS è risultato di 11.4 mesi nel braccio SUN verso 5.5 mesi nel braccio P; HR 0.42 (95% CI, 0.26– 0.66; $P < 0.001$). In altre SUN ha prodotto un prolungamento della PFS nel 68% dei pazienti. Il tasso di RR per SUN è stato di 9.3% (95% CI, 3.2–15.4). I più comuni eventi avversi di grado 3-4 sono stati neutropenia (12%), ipertensione (10%), eritrodissiestesia palmo-plantare (6%), diarrea (5%), astenia (5%), dolore addominale (5%), stomatite (4%) e trombocitopenia (4%) (1)

E' stato effettuato uno studio di fase IV sui pazienti dello studio registrativo in cui è stata effettuata una revisione centralizzata indipendente (BICR) e una nuova analisi della PFS e OS.

Di 171 pazienti randomizzati (sunitinib 86 placebo 85), 160 pazienti (94%) presentavano una completa acquisizione delle immagini radiologiche per tempo. Da una analisi indipendente (BICR), la mediana di PFS è 12.6 (11.1-20.6)(95%CI) mesi per il sunitinib e 5.8 (3.8-7.2) mesi con placebo (HR 0.32; 95% CI 0.18-0.55; p= 0.00001). Cinque anni dopo la chiusura dello studio, la mediana di OS è 38.6 (25.6-56.4) mesi per sunitinib e 29.1 (16.4-36.8) mesi per placebo (HR 0.73; 95%CI 0.50-1.60; p=0.094) con il 69% di paziente che hanno assunto placebo e che hanno effettuato crossover verso sunitinib.

Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino non primitivo pancreatico non ci sono evidenze scientifiche.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas, localmente avanzato non resecabile o metastatico, ben differenziato, in progressione di malattia, la terapia con Sunitinib dovrebbe essere presa in considerazione (1).	Positiva forte

Bibliografia

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501–13.)
2. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Updated Progression-Free Survival and Final Overall Survival From a Phase III Randomized Study. *Ann Oncol* 2017;28:339-43.

Q12 - NET del pancreas G3: indicazione ad utilizzo di Everolimus e Sunitinib

Q12: Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino del pancreas NET G3 (sec. WHO 2017) con Ki-67 > 20% <55%, l'utilizzo di Everolimus o Sunitinib verso chemioterapia è raccomandabile?

Recentemente è stata pubblicata la nuova classificazione WHO 2017 che al momento, interessa, le sole neoplasie neuroendocrine a primitività pancreatico e che differenzia il Grado 3 in due sottoclassi prognostiche e di risposta terapeutica diversa. Tale classificazione distingue i NET ben differenziati G3 (Ki-67 ≤55%) dai NEC G3 (scarsamente differenziati e con Ki-67 >55%) sulla base della morfologia tumorale. Lo studio morfologico associato alla valutazione del Ki-67 permette di migliorare la definizione prognostica e terapeutica delle NEN G3. Le evidenze scientifiche hanno, quindi, indotto la società europea per lo studio dei tumori neuroendocrini (ENETS) a distinguere le NEN G3 in due sottoclassi prognostiche e diagnostiche: NET G3 a miglior prognosi, per le quali si sconsiglia l'uso di regimi chemioterapici basati sul platino, e NEC a peggior prognosi e per le quali la chemioterapia con platino è la terapia consigliata (8). Queste due categorie sono quindi così differenti, in termini di aspettativa di vita e soprattutto del tipo di terapia alla quale risulteranno sensibili, che è indispensabile immaginare un percorso diagnostico quanto più possibile riproducibile per la loro distinzione. La letteratura disponibile fino ad ora non distingue, però, i tumori neuroendocrini G3 in questi due nuovi sottogruppi. Per tale ragione, nella definizione della strategia terapeutica, bisognerà valutare il caso dal punto di vista multidisciplinare, soprattutto nel gruppo dei NET G3. Il trattamento chemioterapico è una parte essenziale dell'approccio multimodale ai tumori neuroendocrini scarsamente differenziati (NEC). La sopravvivenza mediana nei pazienti con questa diagnosi, non trattati si attesta attorno al mese, mentre per i pazienti sottoposti a chemioterapia oscilla tra i 7 e i 19 mesi (1).

Il trattamento di riferimento, per queste neoplasie è da anni identificato nel regime cisplatino ed etoposide mutuato dal microcitoma polmonare, ma con deboli evidenze di efficacia nei tumori neuroendocrini extra-polmonari (2,3). Peraltro l'esperienza clinica ha portato a maturare, negli anni, la convinzione che i tumori

neuroendocrini G3, rappresentassero un'entità molto eterogenea, composta da popolazioni con diversa capacità di rispondere ai trattamenti chemioterapici e diversa prognosi.

Recenti segnalazioni suggeriscono che queste neoplasie hanno una prognosi migliore rispetto a quelle degli altri GEP NEC e che rispondono meno alle chemioterapie convenzionali dei GEP NEC (4, 5).

Nonostante l'introduzione di terapie a bersaglio molecolare nei tumori neuroendocrini ben differenziati (everolimus e sunitinib) (6,7,8) ad oggi non esiste dimostrazione di efficacia nelle forme G3 o poco differenziate.

Alcune esperienze aneddotiche e alcuni studi preclinici, sembrano comunque indicare una potenziale attività di queste molecole anche nelle neoplasie neuroendocrine più aggressive, ma tali dati dovranno essere confermati da ulteriori trials clinici (9,10,11,12).

Per quanto i dati riportati in letteratura relativi all'utilizzo di Everolimus e Sunitinib nei NET pancreatici ben differenziati con Ki-67 >20% e <55% siano sporadici, va considerato che i due farmaci sono stati approvati nei tumori neuroendocrini del pancreas in progressione sulla base dei risultati positivi di studi che consideravano la morfologia (ben differenziato) piuttosto che il Ki67 (4, 6). La recente classificazione WHO 2017 che distingue in due sottogruppi i NET G3 dai NEC G3 sulla base del valore del Ki-67 e della morfologia, dovrà essere quanto mai considerata nella valutazione di pazienti candidabili al trattamento con Ki-67 >20% ma che presentano una morfologia ben differenziata.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Un trattamento con Everolimus o Sunitinib potrebbe essere preso in considerazione nei pazienti affetti da NET pancreatico, localmente avanzato non resecabile o metastatico, ben differenziato con Ki-67 tra 21 e 55% (NET G3 sec. WHO 2017) (6-8, 11), se non precedentemente trattati con questi farmaci.	Positiva debole

Bibliografia

- Garcia Carbonero R et Al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010, 21: 1794-1803.
- Moertel CG et Al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991,15:227-32.
- Mitry E et Al. Treatment of poorly differentiated tumours with cisplatin and etoposide. *Br J Cancer*. 1999, 81:1351-5
- Vélayoudom-Céphise FL et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogenous? *Endocr Relat Cancer*. 2013 Aug 19;20(5):649-57
- Heetfeld M et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015. Aug;22(4):657-664.
- Yao JC et Al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
- Yao JC et Al. 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 Mar 5;387(10022):968-77.
- Raymond E et Al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
- Gilabert M et Al. Targeted Therapies Provide Treatment Options for Poorly Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas. *Oncology*. 2017;92(3):170-172
- Panzuto F et Al. Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. *Pancreas*. 2017 Mar;46(3):302-305.
- Catena L et Al. Mammalian target of rapamycin expression in poorly differentiated endocrine carcinoma: clinical and therapeutic future challenges. *Target Oncol*. 2011 Jun;6(2):65-8.
- Bollard Jet Al. Antitumor Effect of Everolimus in Preclinical Models of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*, 2013;97(4):331-40.
- Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103: 186-194, 2016

Q13 - NEN del piccolo intestino: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica

Q13: Nei pazienti con tumore neuroendocrino del piccolo intestino, G1-G2 secondo WHO 2010, localmente avanzato e con metastasi epatiche al momento della diagnosi è raccomandabile la chirurgia a scopo di debulking sia del primitivo che delle lesioni epatiche?

Le evidenze scientifiche derivano da studi retrospettivi di coorte senza gruppi di controllo. Pochi gli studi comparativi. Inoltre, tali studi presentano campioni di pazienti estremamente eterogenei, in cui troviamo diversità di sito primitivo (pancreas e intestino, etc), di resezione epatica (R0,R1,R2) e diverse caratteristiche della malattia epatica.

Sono riportate due revisioni sistematiche sull'argomento che rispecchiano l'eterogeneità della popolazione appena descritta e molteplici studi di coorte.

La prima revisione sistematica (1), riporta 29 studi per un totale di 1469 pazienti affetti da tumore neuroendocrino (52% a primitività intestinale) sottoposti a resezione epatica (R2 nel 18% dei casi). Tutti gli studi sono "case series" non confrontati con gruppi di controllo. La mortalità e morbilità postoperatoria sono accettabili, variando dallo 0 al 9%, e dal 3 al 45%, rispettivamente. Nel 95% il trattamento resettivo delle metastasi epatiche consente la risoluzione dei sintomi che permane nel 37% (range 15-46%) dei casi fino a 5 anni. La sopravvivenza mediana globale è prolungata, variando da 48 a 125 mesi, a 5 e 10 anni risulta del 70.5% e del 42%, rispettivamente. La sopravvivenza mediana senza progressione della malattia o libera da malattia risulta di 21 mesi (range 13-46), a 5 anni del 29%, a 10 anni dell'1%.

La seconda revisione sistematica (2), riporta 38 studi per un totale di 1594 pazienti affetti da tumore neuroendocrino sottoposti a resezione epatica. Tutti gli studi sono retrospettivi, 11 comparativi, 27 "case series". Tra gli 11 studi comparativi, la sopravvivenza globale mediana a 5 anni, risulta sempre superiore nei casi sottoposti a resezione epatica rispetto agli altri trattamenti non chirurgici (chemioterapia, embolizzazione, terapia conservativa).

Woltering et al (3), invece, riportano 516 pazienti con tumore neuroendocrino intestinale (su 800 pazienti affetti da tumore neuroendocrino), sottoposti a chirurgia palliativa, citoriduttiva con una sopravvivenza globale mediana di 161 mesi, a 5 anni dell'84%, a 10 del 67% ed a 20 anni del 31%. Gli Autori riportano, inoltre, la sopravvivenza in relazione all'entità della citoriduzione (tra 70 e 90%) mostrando un decremento della sopravvivenza non significativo al diminuire dell'entità del debulking.

Bertani et al (4), riportando 78 tumori neuroendocrini dell'intestino con metastasi epatiche, 63(77.9%) dei quali trattati con chirurgia di debulking, mostrano come il Ki 67 considerato come variabile continua (P=0.081), tumor burden epatico <25% (P=0.016) e assenza di localizzazioni extraepatiche (P=0.030) rappresentino fattori prognostici favorevoli.

L'analisi della letteratura non consente di stabilire un reale beneficio, una chiara evidenza scientifica, della chirurgia a scopo di debulking per i pazienti con tumore neuroendocrino del piccolo intestino, G1-G2 secondo WHO 2010, metastatico. Tuttavia gli studi di coorte riportati mostrano che il debulking chirurgico tra il 70 e 90% può essere raccomandabile poiché gravato da bassa incidenza di mortalità e morbilità postoperatoria, in grado di risolvere/migliorare i sintomi e impattare favorevolmente sulla sopravvivenza a distanza, in pazienti accuratamente selezionati, in centri ad elevato volume nel contesto di una strategia multidisciplinare.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle NEN ben differenziate del piccolo intestino G1-G2 secondo WHO 2010, metastatici, la chirurgia a scopo di debulking potrebbe essere presa in considerazione in centri ad elevato volume, con una strategia multidisciplinare, ed in casi selezionati, qualora si possa asportare tutta la malattia o la gran parte di essa (1-4).	Positiva debole

Bibliografia

1. Saxena A, Chua TC, Perera M, Chu F, Morris DL. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: A systematic review. *Surgical Oncology* 2012; 21:131-141.
2. Lesurtel M, Nagorney D M, Mazzaferro V, Jensen RT, Poston GJ. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB* 2015, 17, 17–22.
3. Woltering EA, Voros BA, Beyer DT, Wang YZ, Thiagarajan R, Ryan P, Wright A, Ramirez RA, Ricks MJ, Boudreaux JP. Aggressive Surgical Approach to the Management of Neuroendocrine Tumors: A Report of 1,000 Surgical Cytoreductions by a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2017;224:434-447.
4. Bertani E, Falconi M, Grana C, Botteri E, Chiappa A, Misitano P, Spada F, Ravizza D, Bazolli B, Fazio N. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: Prognostic factors for decision making. *International Journal of Surgery* 2015;20:58-64.

Q14 - NEN del piccolo intestino: ruolo della terapia Radiorecettoriale

Q14: Nei pazienti con NEN del piccolo intestino, G1-G2 secondo WHO 2010, metastatiche, positive alla PET/TC con ^{68}Ga -DOTA peptide ed in progressione durante terapia con analogo della somatostatina, la Terapia Radiorecettoriale (PRRT) è raccomandabile?

La terapia radiorecettoriale (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) è un approccio terapeutico innovativo per il trattamento delle GEP NEN non resecabili radicalmente o metastatiche, che si basa sul *targeting* specifico delle cellule tumorali che sovra-esprimono i sstr, mediante peptidi SSA radiomarcanti con isotopi emettitori di particelle beta. Il composto è in grado di irradiare i tumori e le loro metastasi attraverso l'internalizzazione mediata dai sstr. I farmaci utilizzati sono ^{90}Y -DOTA-Tyr³-octreotide o ^{90}Y -DOTATOC e, più recentemente, ^{177}Lu -DOTA-Tyr³-octreotate o ^{177}Lu -DOTATATE.

È ormai ampiamente accettato e dimostrato dagli studi dosimetrici che la PRRT sia con ^{90}Y -octreotide o ^{177}Lu -octreotate eroga dosi di radiazioni adeguate al raggiungimento di rilevanti risposte tumorali (3). I pazienti candidati a ricevere la terapia con gli analoghi radiomarcanti della somatostatina sono quelli che presentano lesioni che abbiano una sufficiente densità di sstr, e quindi con una captazione adeguata (superiore a quella del fegato sano) all'*imaging* recettoriale con OctreoScan o, meglio, con PET/CT con ^{68}Ga -DOTA-peptidi. Questo criterio di selezione è critico, poiché permette di erogare dosi elevate al tumore, risparmiando i tessuti normali.

La PRRT è tipicamente frazionata in più cicli. L'attività massima cumulativa somministrabile dipende dall'irradiazione dei reni, che sono gli organi dose-limitante.

In oltre 15 anni di studi di fase I / II, nonostante la mancanza di omogeneità tra gli studi, la PRRT ha dimostrato di essere una terapia efficace con impatto anche sulla sopravvivenza.

La PRRT è generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali acuti, quali nausea o astenia, sono generalmente lievi e di breve durata. Da un punto di vista ematologico, le tossicità gravi (grado 3 o 4 WHO) si verificano in meno del 13% dei casi dopo ^{90}Y -octreotide e in meno del 10% dopo ^{177}Lu -octreotate.

Gli effetti cronici e permanenti sui reni e sul midollo osseo sono generalmente lievi se vengono adottate le necessarie precauzioni, come ad esempio la co-infusione di aminoacidi con carica positiva e frazionamento delle attività cumulativa.

Una recente metanalisi (6 studi; 473 pazienti con NETs inoperabili o metastatici) sulla PRRT con ^{177}Lu , ha confermato l'efficacia evidenziando una risposta obiettiva globale del 29% con criteri RECIST e 23% con criteri SWOG. La percentuale media di controllo di malattia è 81% nel gruppo RECIST e 82% nel gruppo SWOG (1).

Lo studio NETTER-1 (NCT01578239) è il primo studio multicentrico di fase III, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, verso trattamento di controllo, per confrontare la terapia con ^{177}Lu -DOTA⁰-

Tyr³Octreotate verso Octreotide LAR in pazienti con tumore neuroendocrino del piccolo intestino, inoperabile e in progressione durante la terapia di prima linea con analoghi della somatostatina e con positività per i recettori della somatostatina. Scopo dello studio è la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della PRRT.

Il trattamento con ¹⁷⁷LuDOTATATE prevedeva 4 somministrazioni ad intervalli di 8 settimane per una dose cumulativa di 29.6 GBq, in aggiunta alla terapia di supporto con Sandostatina LAR 30 mg ogni quattro settimane; il gruppo di controllo prevedeva la somministrazione di alte dosi di Sandostatina LAR 60 mg ogni 4 settimane. La risposta alla terapia è stata valutata ogni 12 settimane dalla randomizzazione secondo i criteri RECIST 1.1. I pazienti arruolati sono 229.

Obiettivo primario dello studio è la sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS, in accordo ai criteri RECIST 1.1). Obiettivi secondari sono la risposta obiettiva, la sopravvivenza globale, la sicurezza e il profilo degli effetti collaterali.

I risultati sono i seguenti:

- La percentuale stimata di PFS a 20 mesi è 65.2% con PRRT e 10.8% nel gruppo di controllo.
- La risposta obiettiva è del 18% (PRRT) contro 3% (controllo).
- All'interim analysis della sopravvivenza i decessi sono 14 nel gruppo PRRT e 26 nel gruppo di controllo.

Per quanto riguarda la tossicità, si è osservata una neutropenia di grado 3-4, piastrinopenia e linfopenia rispettivamente nel 1%, 2% e 9% nel gruppo PRRT contro 0% nel gruppo di controllo. Non si è osservata tossicità renale nel periodo di osservazione.

E' stata quindi osservata una marcata riduzione del rischio di progressione di malattia/morte (>70%) nei pazienti in terapia con ¹⁷⁷Lu SST rispetto ai pazienti in terapia con Octreotide LAR, a fronte di una tossicità ematologica <10%. Sulla base di questi risultati si può affermare che "nei pazienti con NET del piccolo intestino, G1-G2, positivi alla PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTA peptidi, plurimetastatici, in progressione sotto analogo, la Terapia Radiorecettoriale con analoghi della somatostatina radiomarcata (PRRT) risulta la prima opzione di trattamento"

Sono comunque opportuni ulteriori studi prospettici randomizzati di confronto con le altre terapie e per altre sedi.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con NEN del piccolo intestino, G1-G2, metastatiche, positive alla PET/TC con ⁶⁸ Ga-DOTA peptide ed in progressione durante terapia con analogo della somatostatina, la PRRT dovrebbe essere presa in considerazione, in assenza di controindicazioni (2).	Positiva forte

Bibliografia

1. Kim SJ, Pak K, Koo PJ, Kwak JJ, Chang S. The efficacy of (¹⁷⁷)Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Dec;42(13):1964-70.
2. 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, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors; N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135.

Q15 - NEN del piccolo intestino: ruolo del 5-HIAA nella diagnosi

Q15: Nella diagnosi di sindrome da carcinoide associata a neoplasia neuroendocrina del piccolo intestino è raccomandabile l'utilizzo del dosaggio dell'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA) nelle urine delle 24 ore?

Il dosaggio dell'escrezione urinaria di 5-HIAA nelle 24 h è un indicatore utile per NEN che producono serotonina e pertanto mantiene un suo ruolo centrale nella diagnosi e follow-up delle neoplasie neuroendocrine del piccolo intestino associate a "sindrome da carcinoide" (CS). La sensibilità e la specificità complessive del 5-HIAA urinario in presenza di CS, riportata da revisioni descritte della letteratura, sono elevate, di circa il 70 e il 90%, rispettivamente (1). L'accuratezza di questo marker non è però stata esaminata in studi prospettici disegnati per valutare le caratteristiche operative del marcatore, bensì derivano da vecchi studi retrospettivi o da studi caso-controllo. L'accuratezza è risultata elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al *cut-off* massimo (valore almeno doppio rispetto a quello massimo normale) (2). E' indispensabile, per evitare falsi positivi, che il paziente rispetti precise indicazioni dietetiche prima di raccogliere il campione (evitare ananas, banane, kiwi, prugne, frutta secca, frutta esotica, bevande alcoliche, formaggi stagionati, fumo). Con tali accortezze, il test ha una sensibilità di circa il 70% e una specificità fino al 100%.

Le neoplasie neuroendocrine del piccolo intestino con CS sono più frequentemente associate a incrementi di 5-HIAA, mentre la sensibilità è minore nei pazienti con tumori neuroendocrini intestinali senza CS e nei pazienti con NEN in altra sede, a causa della minore produzione di serotonina da questi ultimi.

La correlazione tra i livelli di 5-HIAA e la gravità clinica della CS è scarsa. Studi recenti hanno esaminato il 5-HIAA urinario anche come fattore prognostico per NEN del piccolo intestino (3,4). Almeno tre studi hanno evidenziato un valore prognostico negativo degli elevati valori di 5-HIAA; d'altro canto, altri studi non hanno confermato questa conclusione (6).

Sono stati riportati valori più elevati di 5-HIAA nei pazienti con malattia cardiaca (7) suggerendo che tale marker possa essere utilizzato per lo screening del coinvolgimento cardiaco; tuttavia, questo utilizzo non è attualmente standardizzato.

L'utilizzo del dosaggio del 5-HIAA, al momento, dovrebbe essere limitato ai pazienti con diagnosi di neoplasie neuroendocrine del piccolo intestino, per un migliore inquadramento della sindrome da carcinoide, e per monitorare la risposta alla terapia medica e l'eventuale progressione di malattia. Non è consigliabile un suo utilizzo di *screening* nell'approccio al paziente con diarrea in assenza di una diagnosi di NEN. Dubbio è il suo ruolo nello screening della cardiopatia da carcinoide.

Al momento non vi è alcuna evidenza o indicazione al dosaggio del 5-HIAA in tumori neuroendocrini al di fuori del piccolo intestino.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con NEN del piccolo intestino associata a sindrome da carcinoide, il dosaggio del 5-HIAA dovrebbe essere preso in considerazione per un inquadramento della sindrome da carcinoide, per monitorare la risposta alla terapia medica e per valutare l'eventuale progressione di malattia (1).	Positiva forte

Bibliografia

- Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec JY, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D; all other Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017 Apr 8.
- Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranina A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and hydroxyindolacetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86:858-865.

3. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, et al: Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut* 2006;55:1586–1591
4. van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, Links TP, Willemse PH, Wymenga AN, de Vries EG. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 2007, 43: 2651-2657
5. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al: Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8:685–690.
6. Manfé AZ, Norberto L, Marchesini M, Lumachi F. Usefulness of chromogranin A, neuron-specific enolase and 5-hydroxyindolacetic acid measurements in patients with malignant carcinoids. *In Vivo*. 2011;25:1027-9.
7. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, Wong C, Chadwick C, George K, Keevil B, Adaway J, Ardill JE, Anthoney A, Hofmann U, Poston GJ, Cuthbertson DJ. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013, 8: e73679

Q16 - NEN del piccolo intestino: ruolo della radiologia nella ricerca della malattia primitiva occulta

Q16. Nella diagnosi di tumore neuroendocrino a cosiddetta primitività occulta è raccomandabile effettuare una Entero-TC o Entero-RM in confronto ad una TC/RM tradizionale?

La tecnologia nel campo dell'imaging negli ultimi anni ed in particolare sia la performance diagnostica della TC multistrato (TCMS) che della RMN hanno raggiunto livelli di accuratezza elevati nell'evidenziare le localizzazioni focali singole o diffuse dei tumori neuroendocrini del piccolo intestino (SiNENs).

Nel campo specialistico dei NEN l'entero-TC permane l'esame di riferimento nella ricerca di primitività occulta da tumore neuroendocrino supportato da dati in letteratura scientifica che hanno dimostrato la sua elevata sensibilità(1;2;3;4) con valori che variano da 86 - 100%(1;2).

Di recente Soyer P et al. hanno riportato in uno studio dati sulla sensibilità della entero TC nella diagnosi di primitività NEN enterica (1) diversificando :

- per singolo paziente dell' 86% (19/22; 95%CI: 65–97%), una specificità del 100% (6/6; 95%CI: 54–100%) ed una accuratezza dell'89% (25/28; 95%CI: 72–98%);

- per lesione, la sensibilità complessiva è stata del 76% (19/25; 95%CI: 55–91%);

Nei tumori con diametro ≥ 10 mm, la sensibilità è stata del 100% (16/16; 95%CI: 74–100%).

La sensibilità nei pazienti con lesioni < 10 mm è stata del 33% (3/9; 95%CI: 7–70%).

Le rimanenti 6 lesioni non apprezzabili alla entero-TC avevano un diametro di $5.7 \text{ mm} \pm 2.1$ (SD) (range: 4–10 mm)La entero-risonanza magnetica (entero-RM) ha pochi lavori scientifici a supporto della valutazione del piccolo intestino nei pazienti con primitività occulta da tumore neuroendocrino; una pubblicazione di Dohan A et al (5), ha analizzato le caratteristiche entero-RM di 19 pazienti con un totale di 27 localizzazioni NET del piccolo intestino confermate istologicamente.

Lo studio ha mostrato dati sulla sensibilità incoraggianti :

- per singolo paziente del 95% (18/19)

- per lesione del 74%; che sale nelle lesioni > 10 mm al 94% mentre per le lesioni < 10 mm del 45%.

Nello studio di Bader et al., la RM utilizzata senza distensione delle anse del piccolo intestino non ha evidenziato la presenza di lesioni NEN in 4 /12 pazienti (33%) (6).

Un grosso limite agli studi con RMN in letteratura è dato dall'esiguo numero di pazienti nelle casistiche pubblicate .

In conclusione, l'utilizzo della entero TC con mdc permane fondamentale come primo step diagnostico per la diffusione e la facilità di accesso alla metodica sul territorio Nazionale e per la possibilità di poter valutare altri fattori fondamentali come la stratificazione del rischio preoperatorio secondo i criteri proposti da Lardière-Deguelte S et al. , che si basano sull'utilizzo della TC per valutare la localizzazione e l'infiltrazione dei rami dell'arteria mesenterica superiore (7).

Non si può escludere in futuro l'introduzione a pieno della metodica entero-RM in attesa di nuovi dati che potranno rafforzare il suo potere diagnostico.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nella diagnosi di tumore neuroendocrino a cosiddetta primitività occulta l'Entero-TC (1-7) dovrebbe essere presa in considerazione, in assenza di controindicazioni specifiche.	Positiva forte

Bibliografia

- 1) Soyer P, Dohan A, Eveno C, Dray X, Hamzi L, Hoeffel C, et al. Carcinoid tumors of the small-bowel: evaluation with 64-section CT-enteroclysis. *Eur J Radiol* 2013;82: 943–50.
- 2) Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennesson N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:629–33.
- 3) Soyer P, Aout M, Hoeffel C, Vicaut E, Placé V, Boudiaf M. Helical CT-enteroclysis in the detection of small-bowel tumours: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:388–99.
- 4) Khalife S, Soyer P, Alatawi A, Vahedi K, Hamzi L, Dray X, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: preliminary comparison of 64-section CT enteroclysis with video capsule endoscopy. *Eur Radiol* 2011;21:79–86.
- 5) Dohan A, El Fattach H, Barat M, Guerrache Y, Eveno C, Dautry R, Mulé S, Boudiaf M, Hoeffel C, Soyer P. Neuroendocrine tumors of the small bowel: evaluation with MR-enterography. *Clin Imaging*. 2016 May-Jun;40(3):541-7. doi: 10.1016/j.clinimag.2015.12.016. Epub 2016 Jan 15. PubMed PMID: 27133701.
- 6) Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:261–9.
- 7) Lardière-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme MP, Zappa M, Hoeffel C, Noaves M, Brixi H, Hentic O, Ruzsniowski P, Cadiot G, Panis Y, Kianmanesh R. Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology*. 2016;103(5):552-9. doi: 10.1159/000441423. Epub 2015 Oct 8. PubMed PMID: 26445315

Q17 - NEN: ruolo del trapianto di fegato

Q17: Nei pazienti affetti da metastasi epatiche da NET ben differenziato, G1-G2 secondo WHO 2010, e tumore primitivo ad origine del sistema portale, asportato precedentemente in modo radicale, è raccomandabile proporre una valutazione per trapianto epatico (OLT)?

Il trapianto di fegato rappresenta attualmente un approccio generalmente accettato in casi selezionati con sopravvivenze complessive del tutto soddisfacenti; tuttavia non esistono dei criteri di selezione rigorosi e convalidati. Ad oggi non vi sono trial randomizzati che dimostrino la superiorità del OLT rispetto alla resezione o ai trattamenti medici non chirurgici: i pochi studi comparativi confermano una simile sopravvivenza a 5 anni ma una netta superiorità della DFS in caso di OLT.

Di fronte alla grande variabilità di risultati osservata e alla difficoltà nella categorizzazione dei pazienti che potrebbero beneficiarsi del OLT, si rende primordiale lo studio approfondito dei Criteri di selezione (1). Di fatto, recentemente, è stato evidenziato un trend di miglioramento dei risultati dei pazienti sottoposti a trapianto epatico, e questo riflette una maggiore sensibilità al momento della valutazione, considerando adeguati certi criteri di selezione, insieme al miglioramento tecnico chirurgico e ai nuovi regimi di immunosoppressione.

I primi dati pubblicati, (studi di coorte retrospettivi) hanno dimostrato un beneficio di sopravvivenza in determinate categoria di pazienti (età inferiore a 50 anni e tumori a basso grado) (2).

Tuttavia, la loro interpretazione si rende molto difficoltosa a causa dell'eterogeneità di queste casistiche e alla grande variabilità nell'allocazione della risorsa limitando la possibilità di eseguire studi prospettici e randomizzati (3).

Nel 1997, viene pubblicata una prima serie consecutiva di casi, raccolti retrospettivamente in diversi centri Francesi con dei risultati di OS e di DFS a 5 anni del 36% e 17% rispettivamente (4). In un aggiornamento del 2008 degli stessi autori (simile metodologia) si evidenzia un miglioramento di OS (47% a 5 anni) e si sottolinea l'origine pancreatico del tumore e il coinvolgimento epatico della malattia > 50% rappresentano fattori predittivi negativi con rispetto alla sopravvivenza. (5)

Un'analisi retrospettiva dell'università di Kentucky ha raccolto i dati dal UNOS database, americano (periodo 1988-2008), includendo 150 pazienti sottoposti a OLT per NET, confermando una OS di 81%, 65% e 49% a 1,3 e 5 anni, e una DFS a 5 anni di 77%, 50% e 32% rispettivamente. I principali fattori prognostici negativi identificati sono stati l'età superiore a 55 anni e l'attesa breve in lista inferiore a 67gg (6). Più recentemente, lo stesso gruppo, ha confrontato i dati del UNOS database sino al 2013 in pazienti sottoposti a trapianto di fegato per malattia primitiva (HCC, CCC e HCC-CCC) e metastasi da NET, osservando simile sopravvivenza dopo i 10 anni (34% per NETs e 44% per HCC) (7).

L'analisi multivariata di 213 pazienti del European Liver Transplant Registry (ELTR) (studio di coorte, retrospettivo e multicentrico) con 213 casi in un periodo di 27 anni, ha riportato una OS a 5 anni del 52% e DFS del 30% dopo OLT (8), e ha identificato l'associazione di grosse demolizioni al momento del trapianto, i tumori ad alto grado e l'epatomegalia come condizionanti negativi sulla sopravvivenza.

Più recentemente, dati pubblicati da uno studio monocentrico, in questo caso prospettico, che confronta due gruppi di pazienti con simili caratteristiche cliniche e biologiche sottoposti (n=42) o no (n=46) a OLT, definiti come 'Criteri di Milano': tumori G1-G2, primitivo drenato dal sistema portale e asportato in un precedente tempo chirurgico, diffusione epatica inferiore al 50%, malattia stabile per almeno 6 mesi ed età inferiore a 60 anni; con una mediana di follow up di 120 mesi, il gruppo sottoposto a trapianto ha avuto un vantaggio significativo di OS (97,2% e 88.8% a 5 e 10 anni) rispetto al gruppo no OLT (50,9% e 22.4%) e di TTP (13.1% vs 89% a 10 anni). Risulta molto interessante, dopo aggiustamento con il modello di Propensity Score, il dato a lungo termine di beneficio di sopravvivenza (benefit survival) per il gruppo sottoposto a OLT (6,82 e 38,43 mesi a 5 e 10 anni) (9).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Pazienti ben selezionati, < 60 anni, con metastasi epatiche da NET a sede primitiva drenata dal sistema portale, a basso grado di malignità, con coinvolgimento epatico < 50%, malattia radiologicamente stabile per almeno sei mesi, tumore primitivo radicalmente asportato e assenza assoluta di malattia extraepatica, potrebbero essere considerati per trapianto di fegato, in centri dedicati e previa discussione multidisciplinare (3,9)	Positiva debole

Bibliografia

1. Mazzaferro V; Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47 (4): 460-6.
2. Lehnert T. liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 cases. *Transplantation* 1998;66:1307-1312.
3. Frilling A, Modlin IM; Kidd M, et al. recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet oncology* 2014; 15:e 8-e21.
4. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, et al. results of Liver Transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225(4): 355-64.
5. Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transpl* 2008;8(6): 1205- 13.
6. Gedaly R, Daily MF, Daveport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database, *Arch Surg* 2011; 146:953-8.
7. Vilchez V, Gedaly R. Liver transplantation for the treatment of neuroendocrine liver metastases. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & metabolism* 30 (2016) 141-147.
8. Le Treut YP; Gregoire E, Klempnauer J, et al. Liver Transplantation for neuroendocrine tumors in Europe- results and trend in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013; 257:807-15.
9. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *American Journal of transplantation* 2016; XX: 1-11

2. NEN toraciche

Q18 – Resezione broncoscopica

Q18: La resezione broncoscopica di un carcinoma bronchiale può rappresentare un trattamento curativo in alternativa alla chirurgia toracica?

Tab. 1 Studi di serie di casi sui trattamenti endoscopici di carcinoidi bronchiali con intento curativo

Autore	Anno	Pazienti trattati	Mediana follow-up	% di cura	Tecnica broncoscopica
Sutedja TG, et al. ¹⁾	1995	11	70 mesi	55	RB + laser e/o MR (AG)
van Boxem TJ, et al. ²⁾	1998	19	29 mesi	73	RB + laser (AG)
Cavaliere S, et al. ³⁾	2002	38	24 mesi	92	RB + laser e/o MR (AG)
Bertoletti I, et al. ⁴⁾	2006	18	55 mesi	96	RB + crioterapia (AG)
Luckraz H, et al. ⁵⁾	2006	28	105 mesi	94	RB + MR (AG)
Brokx HA, et al. ⁶⁾	2007	33	65 mesi	100	RB + FB + Nd:YAG laser o elettrocauterio (AG)
Fuks L, et al. ⁷⁾	2009	10	24 mesi	100	FB + crioterapia (S)
Neyman K, et al. ⁸⁾	2012	25	36 mesi	94	RB + laser (AG)
Dalar L., et al. ⁹⁾	2015	29	49 mesi	100	RB+laser±crioterapia (AG)
Boyaci H et al. ¹⁰⁾	2016	14	32 mesi	100	RB + laser±crioterapia e/o MR (AG)

RB:broncoscopia rigida - FB:fibrobroncoscopia - MR:resezione meccanica - AG:anestesia generale - S:sedazione

Gli studi riportati nella Tab.1 sono studi di serie di casi retrospettivi osservazionali condotti su un totale di 225 pazienti affetti da carcinoide tipico ad esclusiva crescita endoluminale senza infiltrazione della sottomucosa o del parenchima polmonare senza evidenza di linfadenopatie mediastiniche con base d'impianto piccola e inferiore a 1,5 cm² con volume inferiore a 5 cm³ (dal 2002 Cavaliere S, et al.). L'obiettivo di tali studi è la valutazione della resezione endoscopica del carcinoide tipico con le caratteristiche sopra ricordate in alternativa alla resezione chirurgica.

Gli studi di letteratura riportati nella Tab. 1, suggeriscono che l'idoneità alla resezione endoscopica viene, preliminarmente, verificata con la broncoscopia flessibile, possibilmente con metodica aggiuntiva EBUS, e anche con uno studio del torace mediante TC.

L'intervento viene condotto in anestesia generale e, tramite broncoscopia rigida, si ottiene la resezione tumorale meccanica talvolta anche con l'aiusilio di trattamenti addizionali locali come la fotocoagulazione laser (con Nd-YAG laser si somministrano 1000-3000 Joules/2 cm² senza carbonizzazione e/o vaporizzazione del tessuto, ma coagulando le proteine sino ad una profondità di circa 5 millimetri con effetto citocida profondo senza perdita di tessuto (3)), crioterapia ed elettrocoagulazione.

La resezione tumorale radicale endoscopica potrebbe essere valutata come alternativa alla chirurgia toracica che rappresenta, comunque, un'opzione terapeutica successiva, in caso di recidiva locoregionale.

Sebbene il follow-up a lungo termine faccia parte integrante del trattamento con l'obiettivo di diagnosticare precocemente una recidiva, ad oggi non esiste un protocollo di follow-up condiviso; nell'esperienza di Cavaliere, la broncoscopia con prelievo biptico ed agoaspirato e la TC del torace dovrebbero essere ripetute ad 1 mese dalla resezione e poi, in caso di negatività oncologica, ogni 6 mesi per i primi due anni ed infine una volta l'anno.

Il vantaggio ultimo della resezione endoscopica di un carcinioide tipico è quello di essere un trattamento meno invasivo rispetto alla chirurgia toracica senza perdita di tessuto polmonare a beneficio della funzionalità respiratoria.

A parte lo studio di Sutedja (1) che ha analizzato retrospettivamente 11 pazienti trattati in diversi ospedali olandesi ottenendo risultati positivi in poco più della metà dei casi, la percentuale di resezione broncoscopica curativa che si evince dalle altre casistiche è molto alta, variando dal 73% al 100% (media 93,6%) con lungo follow-up (mediane da 24 a 105 mesi) considerando che la chirurgia, che è considerata il gold standard del trattamento, è associata ad un tasso di sopravvivenza del 90% - 95% (11, 12) a 5 anni dalla resezione.

Nel confronto tra la resezione chirurgica e quella broncoscopica uno studio retrospettivo (8) ha documentato sopravvivenza globale pressoché uguale (94,5% nel gruppo chirurgico vs 94,4% nel gruppo trattato endoscopicamente). Anche nello studio di Dalar (9) non c'erano differenze di sopravvivenza o di recidiva tra il gruppo di pazienti trattati endoscopicamente e il gruppo di quelli sottoposti a exeresi chirurgica, sebbene questi ultimi fossero un esiguo gruppo.

La resezione broncoscopia di un carcinioide tipico non infiltrante con piccola base d'impianto è considerata, oltre che efficace, anche sicura; infatti la complicanza più frequente iè l sanguinamento intraoperatorio che, però, di norma è controllabile con provvedimenti locali.

Per ridurre il rischio emorragico che, talvolta, può essere significativo (5), (è stato segnalato un caso fatale segnalato (13), è stato proposto di effettuare l'embolizzazione selettiva del campo da trattare 24-48 ore prima della resezione broncoscopica (14); tale procedura è stata eseguita su 5 pazienti con carcinioide bronchiale, e di questi 4 sono stati resecati con intento radicale. Le complicanze tardive sono rappresentate da stenosi cicatriziali della zona trattata, tuttavia meno frequenti rispetto alla crioterapia (15).

L'indicazione alla resezione endoscopica locale in carcinoidi polmonari viene raccomandata anche dalla senza componente Società Europea dei Tumori Neuroendocrini (16) per la possibilità di offrire un risultato a lungo termine e con risparmio di tessuto rispetto ad un approccio chirurgico immediato.

I limiti principali di questi studi sono rappresentati dal disegno in quanto si tratta di studi osservazionali retrospettivi e l'eterogeneità della tecnica broncoscopica.

Scarsa evidenza di attività antiproliferativa dell'IFN-alfa2b nelle NEN polmonari, per lo più in aggiunta all'SSA, deriva da studi con popolazioni miste di NEN non responsive all'SSA stesso. I numeri per le NEN polmonari in tali studi erano bassissimi (5,6).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La resezione endoscopica di un carcinioide polmonare a sviluppo esclusivamente endoluminale che non infilti la sottomucosa, senza evidenza di linfadenopatie mediastiniche, con base d'impianto piccola ed inferiore a 1,5 cm ² e di volume inferiore ai 5 cm ³ , potrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla chirurgia toracica (1-3).	Positiva debole

Bibliografia

1. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vandershueren RG, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995;107:556-8.
2. van Boxem TJ, Venmans BJ, van Mourik JC, Postmus PE, Sutedja TG. Bronchoscopic treatment of intraluminal typical carcinoid: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(3):402-406.
3. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C. Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors. *J Bronchol* 2002;9:90-5.
4. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-François R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006;130 (5):1405-1411.

5. Luckraz H, Amer K, Thomas L, et al. Long-term outcome of bronchoscopically resected endobronchial typical carcinoid tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:113-5.
6. Brokx HA, Risse EK, Paul MA, et al. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2007;133:973-8.
7. Fuks L, Fruchter O, Amital A, Fox BD, Abdel Rahman N, Kramer MR. Long-term follow-up of flexible bronchoscopic treatment for bronchial carcinoids with curative intent. *Diagn Ther Endosc* 2009;2009:782961.
8. Neyman K, Sundset A, Naalsund A, et al. Endoscopic treatment of bronchial carcinoids in comparison to surgical resection: a retrospective study. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012; 19(1):29–34.
9. Dalar L, Ozdemir C, Abul A, Sokucu SN, Karasulu L, Urer HN, Altin S. Endobronchial Treatment of Carcinoid Tumors of the Lung. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:166-171.
10. Hilal Boyacı, Mustafa Çörtük, Şule Gül, Elif Tanrıverdi, Mehmet Akif Özgül, Hüseyin Erhan Dinçer , Eroğan Çetinkaya Results of bronchoscopic excision in typical carcinoid tumors of the lung in Turkey. *Med Glas (Zenica)* 2017; 14(1):61-66.
11. Rizzardi G, Marulli G, Bortolotti L et al. Sleeve resections and bronchoplastic procedures in typical central carcinoid tumours. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 56: 42-45.
12. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010 ; 89 (3): 998 - 1005.
13. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C. Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors. *J Bronchol* 2002;9:90-5.
14. Salamonsen M, Tazi-Mezalek R, López-Lisbona R, Cubero N, Baixeras N, Dominguez J, Dorca J, Rosell A. Combined Bronchial Artery Embolization and Endobronchial Resection for Bronchial Carcinoid: A Safety and Feasibility Pilot Study *Respiration*. 2016;91(1):63-8.
15. Bertolotti L, Elleuch R, Kaczmarek D, Jean-Francois R, Vergnon JM. Bronchoscopic cryotherapy treatment of isolated endoluminal typical carcinoid tumor. *Chest* 2006; 130: 1405-1411.
16. M. E. Caplin, E. Baudin, P. Ferolla, P. Filosso, M. Garcia-Yuste, E. Lim, K. Oberg, G. Pelosi, A. Perren, R. E. Rossi, & W. D. Travis the ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology* 26: 1604–1620, 2015.

Q19 – Ruolo della chirurgia radicale

Q19: Nei pazienti con carcinoide tipico o atipico del polmone localizzato o localmente avanzato resecabile, è indicata la chirurgia radicale del tumore primitivo con massima preservazione del parenchima polmonare e linfadenectomia completa?

La chirurgia rappresenta l'unica opzione curativa nel trattamento dei carcinoidi tipici e atipici localizzati e resecabili (1,2). La resezione del tumore primitivo non è indicata in caso di malattia metastatica non resecabile (2).

Il tipo di approccio chirurgico dipende dalla topografia della neoplasia: in caso di localizzazioni periferiche è sempre raccomandata una resezione anatomica (lobectomia o segmentectomia); per tumori localizzati nelle vie aeree centrali si raccomandano resezioni a manico o comunque procedure di preservazione del volume polmonare; in entrambi i casi una linfadenectomia completa dovrebbe essere sempre realizzata per confermare una malattia R0. La malattia N2 non è di per sé una controindicazione assoluta alla resezione, anche alla luce della relativa indolenza di queste neoplasie (1).

In presenza di metastasi a distanza la resezione chirurgica potrebbe essere discussa in caso di malattia metastatica limitata e dove un trattamento radicale è possibile per tutte le sedi (1).

Considerata la relativa indolenza di queste neoplasie, con rischio di recidiva e mortalità molto basso ed indipendente dal tabagismo, alcuni Autori non consigliano una stretta sorveglianza nel programma di follow up successivo alla resezione, raccomandando l'esecuzione di una TC del torace ogni 5 anni (4).

Dopo resezione polmonare radicale la sopravvivenza a 5 e 10 anni è maggiore del 90% per pazienti con carcinoidi tipici mentre, nel caso di carcinoidi atipici, la sopravvivenza a 5 e 10 anni si attesta sul 70% e 50% rispettivamente (4-6).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	I pazienti con carcinomide tipico o atipico del polmone localizzato o localmente avanzato resecabile, dovrebbero essere sottoposti a chirurgia radicale del tumore primitivo con massima preservazione del parenchima polmonare e linfadenectomia completa (1, 4, 6).	Positiva forte

Bibliografia

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al; and the ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoid. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1604-1620.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors. Version 1.2016.
3. Murthy SC, Bariana C, Raja S, Ahmad U, Raymond DP, Rice TW, Wang R, Ainkaran P, Houghtaling PL, Blackstone EH Is Close Surveillance Indicated for Indolent Cancers? The Carcinoid Story *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Summer; 28(2):541-548.
4. Rea F, Rizzardi G, Zuin A, et al. Outcome and surgical strategy in bronchial carcinoid tumors: single institution experience with 252 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:186–191.
5. Dettner FC. Management of carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89:998–1005.
6. Cardillo G, Sera F, Di Martino M, et al. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77:1781–1785.

Q20 – Ruolo della chemioterapia nei carcinoidi bronchiali

Q20: La chemioterapia può essere raccomandata nel trattamento di un carcinomide (tipico/atipico) polmonare avanzato?

Non esistono studi randomizzati di fase III che abbiano confrontato un trattamento chemioterapico con la terapia con analoghi della somatostatina in questo *setting* di pazienti.

La scelta tra un trattamento sistemico come la chemioterapia o gli analoghi della somatostatina si basa quindi principalmente sulle caratteristiche cliniche del singolo paziente, sull'estensione della malattia e su considerazioni sulla tossicità a breve e lungo termine.

I fattori che possono favorire la scelta della chemioterapia sono principalmente: alto carico di malattia (malattia “Bulky”); pazienti sintomatici; rapida progressione del tumore in $\leq 6-12$ mesi; possibilità di rendere resecabile, in caso di buona risposta obiettiva, una malattia considerata inizialmente non operabile (terapia di conversione) (1,2).

Pazienti asintomatici con basso carico di malattia possono invece beneficiare di un trattamento con octreotide o lanreotide in prima linea (3,4,5).

Sono necessari trial prospettici randomizzati per poter determinare la migliore terapia di prima linea e la migliore sequenza terapeutica.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con carcinoidi polmonare tipico/atipico avanzato e/o con alto carico di malattia e/o in rapida progressione radiologica e/o sintomatici per effetto massa del tumore, la chemioterapia potrebbe essere presa in considerazione (1-5).	Positiva debole

Bibliografia

1. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, Granberg D. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):151
2. Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M, Oberg K, Eriksson B, Skogseid B. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007 May 15;13(10):2986-91.
3. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*, 2001, 37:1014–1019.
4. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, et al. Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21:913–917.
5. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO guidelines working group. *Ann. Oncol*, 2012, 23(7):120–123.

Q21 – Ruolo di everolimus nei carcinoidi bronchiali

Q21: Nei pazienti affetti da carcinoidi polmonare/timico localmente avanzato o metastatico, è proponibile l'impiego di Everolimus*?

I carcinoidi polmonari e timici sono stati trattati con everolimus in diversi studi di popolazioni di NEN miste. Nessuno di tali studi era però specifico per carcinoidi polmonari e/o timici. Solo 4 pazienti con carcinoidi polmonari erano inclusi nello studio di fase II pubblicato nel 2008 su JCO da Yao, che in totale comprendeva 30 pazienti con diagnosi di carcinoidi e 30 con diagnosi di NET pancreatico. Lo studio in generale dimostrava come everolimus alla dose di 10 o 5 mg al dì, fosse attivo e che lo fosse maggiormente nei NET pancreatici. Non si può trarre, tuttavia, alcun dato conclusivo per le NEN polmonari (7).

Tenuto conto della dimostrata espressione del pathway di m-TOR e della presenza di meccanismi di resistenza ad everolimus, quali riattivazione di mTOR tramite AKT ed IGF-IGFR, esiste un rationale biologico per associare everolimus ad analoghi della somatostatina, noti per la loro azione inibitrice sia su AKT sia su IGF1 (8,9).

Nello studio RADIANT-2, che confrontava everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in 429 pazienti con NET ben o moderatamente differenziato associato a sindrome da carcinoidi, i NET ad origine polmonare erano 44. Non essendo prevista stratificazione per sede primitiva la loro distribuzione risulta sbilanciata, con 11 pazienti nel braccio placebo e 33 in quello everolimus. Si trattava, tuttavia, della maggiore casistica di NET polmonari mai trattati in uno studio clinico fino a quel momento. L'analisi retrospettiva, non pianificata, per sottogruppi ha dimostrato che everolimus ha prolungato il PFS di 2.4 volte rispetto a placebo, da 5.6 a 13.6 mesi. Pur non essendo un risultato statisticamente significativo tale dato è da considerare rilevante in clinica (10).

Una popolazione di NET polmonari a basso grado di malignità, molto diversa da quella inclusa nel RADIANT-2 è quella inclusa nello studio RAMSETE. Si trattava, infatti, di pazienti con NET polmonare non funzionante e che non ricevevano octreotide LAR. In questo studio sono stati trattati con everolimus 22 pazienti con NET polmonare o timico in progressione al basale. E' stato osservato controllo della crescita tumorale nel 60% dei casi con 129 giorni (range 84-321) di PFS (11).

Questo studio ha creato le basi per uno studio prospettico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, di fase III, che ha incluso pazienti con NET non funzionante, non pancreatico, in progressione radiologica (RADIANT-4). Nello studio sono stati arruolati 90 pazienti affetti da NET polmonare, stratificati nei due bracci con randomizzazione 2:1, e in quelli trattati con everolimus si è osservato un incremento del 50% della sopravvivenza libera da progressione di malattia (12). Questo studio rappresenta un importante passo avanti, in quanto, fino a questo momento non vi era alcuna opzione di trattamento correttamente stabilita per i carcinoidi polmonari. In particolare, si ritiene che everolimus possa essere particolarmente adatto per i pazienti con malattia più aggressiva e con rapida progressione, come i carcinoidi atipici.

L'unico studio prospettico concluso specifico per carcinoidi polmonari e timici è lo studio LUNA, di cui si attendono i risultati (4). Si tratta di uno studio randomizzato di fase II, a tre bracci, in cui 124 pazienti affetti da carcinoidi tipici e atipici del polmone e del timo sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con pasireotide LAR (analogo della somatostatina che si lega a 4 dei 5 sottotipi recettoriali della somatostatina) o con everolimus oppure con la combinazione di entrambi i farmaci. A 9 mesi di trattamento, la proporzione di pazienti in risposta è stata maggiore nel braccio di combinazione dei due farmaci rispetto ai singoli agenti (58.5%, 39.0%, 33.3% rispettivamente). La PFS mediana è stata di 8,51 mesi nel gruppo trattato con pasireotide LAR, 12,48 mesi nel gruppo trattato con everolimus, e 11,79 mesi nel braccio di combinazione dei due farmaci. Lo studio non è stato dimensionato per fare un confronto di attività tra i 3 bracci, ma è possibile concludere che, sia pasireotide che everolimus sono due farmaci attivi per il trattamento dei carcinoidi toracici.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da carcinoma polmonare avanzato, non funzionante ed in progressione, la terapia con Everolimus* dovrebbe essere presa in considerazione (4).	Positiva forte
BASSA	La terapia con Everolimus* potrebbe essere presa in considerazione in pazienti affetti da carcinoma timico avanzato in progressione (5).	Positiva debole

* Al momento dell'estensione delle linee guida, Everolimus nel trattamento delle NEN polmonari, è stato approvato da EMA e prescrivibile in Italia secondo le modalità previste dalla legge 648.

Bibliografia

1. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*, 2001, 37:1014–1019.
2. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, et al. Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21:913–917.
3. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO guidelines working group. Ann. Oncol*, 2012, 23(7):120–123.
4. Yao J, Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, Tesselaar M, Wolin E, Van Cutsem E, Tomassetti P, Strosberg J, Voi M, Pacaud L, Ridolfi A, Singh S, Pavel M, Kulke M. Efficacy and Safety of Everolimus in Advanced, Progressive, Nonfunctional Neuroendocrine Tumors (NET) of the Lung: RADIANT-4 Subgroup Analysis: Topic: Medical Oncology. *J Thorac Oncol*. 2016 Nov;11(11S):S253.
5. Multicenter 3-arm Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pasireotide LAR or Everolimus Alone or in Combination in Patients with Well Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Lung and Thymus - LUNA Trial [clinicaltrials.gov NCT01563354](https://clinicaltrials.gov/NCT01563354).

3 Sindromi non ereditarie

Sindrome di Cushing ectopica

Epidemiologia

La sindrome di Cushing ectopica è una patologia rara e costituisce il 10–20% di tutti i casi di ipercortisolismo ACTH-dipendente (1,2). secondo le più recenti casistiche (3-5) la fonte principale dell'ACTH ectopico è rappresentata dai NET, soprattutto carcinoidi bronchiali (3–54.8%), mentre in passato era stata dimostrata una maggior prevalenza in pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (3.3–50%) (6). Altri NET meno frequentemente associati a ACTH ectopico sono: carcinoidi timici (5–42%), NET pancreatici (7.5–25%), feocromocitoma (2.5–25%) e carcinoma midollare della tiroide (2–8%) (3-5). Le forme occulte rappresentano il 12–36.5% del totale, a seconda delle casistiche (3,5).

Presentazione clinica

La presentazione clinica può essere caratterizzata da rapida insorgenza dei sintomi associati a livelli molto alti di cortisolo oppure da forme a lenta insorgenza più insidiose, anche ad andamento ciclico. I principali sintomi clinici sono: astenia, miopatia degli arti soprattutto inferiori, assottigliamento ed iperpigmentazione della cute, ecchimosi, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico, psicosi, infezioni locali e sistemiche e osteoporosi (3,5). Oltre agli elevati valori di cortisolo plasmatico, urinario e ACTH, è presente ipokaliemia in circa il 70% di pazienti.

Prognosi

La prognosi di questi pazienti dipende dalla severità dell'ipercortisolismo, dal tipo di NET che sostiene la sindrome, dalla presenza di metastasi a distanza oltre che dal diabete mellito e ipokaliemia (5). In uno studio multicentrico italiano comprendente 110 pazienti la sopravvivenza a 1 anno era dell'84%, a 2 anni dell'81%, a 3 anni del 74% e a 4 e 5 anni del 70%. La sopravvivenza a 5 anni era significativamente superiore per i carcinoidi bronchiali rispetto ai NET pancreatici e occulti (86% vs 60%, $p=0.003$) e per i NET G1 vs G2 e G3 (rispettivamente 87.7%, 72.4% e 37% $p = 0.007$) (5).

Terapia

Lo scopo della terapia è il controllo della sindrome ormonale e della crescita neoplastica. Il controllo della sindrome, mediante chirurgia del NET, terapia medica o surrenectomia nei casi refrattari, è prioritario in quanto l'ipercortisolismo può portare il paziente a morte più rapidamente della neoplasia sottostante a causa delle conseguenze cardiovascolari, endocrino-metaboliche ed infettive (5,7-8).

La terapia raccomandata è l'exeresi chirurgica del tumore primitivo quando è possibile. Pazienti sottoposti a chirurgia del NET primitivo hanno mostrato una miglior sopravvivenza a 5 anni rispetto a quelli non operati (85% vs 51%, $P < 0.001$).

La chirurgia con intento curativo è efficace nel 30-47% dei casi con maggiori tassi di guarigione per i carcinoidi bronchiali (fino al 70%) (3-5). La terapia medica ha un ruolo fondamentale in attesa di intervento chirurgico o in seguito a trattamento chirurgico non curativo o in caso di neoplasie non resecabili o metastatiche o tumori occulti. (1,9)

La terapia si basa sugli inibitori della steroidogenesi associati o meno ad analoghi della somatostatina. Il ketoconazolo è il farmaco più utilizzato nel controllo dell'ipercortisolismo ed attualmente rappresenta il farmaco di prima scelta. È disponibile sul mercato italiano (vedi delibera GU dell'1/4/16 n° 76). Si tratta di una molecola appartenente alla famiglia degli Imidazoli originariamente sviluppata per la sua azione antifungina, esplica un'azione di inibizione su diverse tappe della via di sintesi dei glucocorticoidi e degli androgeni endogeni (inibizione diretta della 17-idrossilasi e della 17,20-liasi, della 11 β -idrossilasi e della aldosterone-sintasi). Dagli studi clinici presenti in letteratura è dimostrata un'azione di controllo della sindrome di Cushing nel 70-80% dei pazienti trattati anche se utilizzata in monoterapia (con maggiore efficacia nella malattia di Cushing ipofisaria rispetto alla forma ectopica) (10). La percentuale stimata di escape dall'effetto farmacologico è di circa il 14%.

Il dosaggio giornaliero varia fra i 200 mg e i 1600 mg in 2-3 somministrazioni/die; il dosaggio massimo deve essere raggiunto gradualmente con incrementi settimanali al fine di evitare sia l'iposurrenalismo che la comparsa di eventi avversi maggiori, in particolare incremento delle transaminasi e degli indici di colestasi (nel 10-15% dei pazienti). Si tratta per lo più di alterazioni di entità lieve-moderata (2-3 volte il valore normale), che non richiedono sospensione della terapia, ma solo un aggiustamento del dosaggio e rientrano spontaneamente nell'arco di 2-4 settimane con la riduzione delle dosi; un danno epatico severo si osserva solo in circa 1 su 15.000 soggetti trattati (10). Dato il rischio di ipogonadismo maschile e' preferibile l'uso del ketoconazolo nelle donne.

Il metopirone e' attualmente disponibile sul mercato italiano (vedi delibera GU 27/8/15, n° 198). Si tratta di un inibitore dell'attività dell'enzima 11 β -idrossilasi (P450c11) che fisiologicamente converte l'11-deossicortisolo in cortisolo biologicamente attivo. Gli studi clinici hanno dimostrato che il farmaco è in grado di controllare la sindrome nel 50-75% dei pazienti, sebbene si possa assistere ad un escape farmacologico legato ad aumento dei livelli plasmatici di ACTH (11). Il farmaco presenta rapido inizio d'azione ma breve emivita, pertanto deve essere somministrato 3-4 volte al giorno alla dose di 500 mg-6 gr/die. Gli effetti avversi, ad insorgenza precoce dopo l'inizio della terapia, comprendono disturbi gastro-intestinali (in assenza di iposurrenalismo), che possono essere evitati nella maggior parte dei casi se le compresse vengono assunte in concomitanza dei pasti.

In caso di terapia cronica possono invece comparire acne ed irsutismo per accumulo di precursori androgenici, per cui e' preferibile nei maschi. Il farmaco, inoltre, bloccando anche la sintesi dell'aldosterone, può determinare accumulo dei precursori mineralcorticoidi con effetti variabili sulla pressione arteriosa e sulla potassiemia.

Il mitotane e' utilizzato prevalentemente nella terapia del carcinoma surrenalico. Esplica la propria attività adrenolitica per inibizione del CYP11A1 (11 α -idrossilasi, 18-idrossilasi, 3 α -idrossilasi, idrossisteroidi deidrogenasi e numerosi enzimi di clivaggio delle catene laterali del colesterolo). Presenta attività citotossica diretta sulle cellule della corteccia surrenalica per dosaggi superiori ai 4 g/die, grazie al legame dei suoi metaboliti ai mitocondri delle cellule corticosurrenaliche, nelle quali induce morte per necrosi (12). Presenta un'emivita prolungata e tende ad accumularsi nel tessuto adiposo. Per tali motivi ha una lunga durata d'azione ed un effetto farmacologico che si rende evidente dopo alcune settimane dall'inizio della terapia. Nel caso della sindrome di Cushing i dosaggi richiesti per il controllo dell'ipercortisolismo (inizio con 250 – 500 mg con graduale aumento del dosaggio fino a 4 – 12 g/die) sono inferiori rispetto a quelli utilizzati nella terapia del carcinoma surrenalico e vanno calibrati in relazione al peso del paziente, alle concentrazioni sieriche e agli effetti collaterali. Questi ultimi comprendono: iposurrenalismo ed ipotiroidismo, disturbi gastrointestinali, rialzo degli enzimi di citolisi epatica, ipercolesterolemia, iperuricemia, ginecomastia e alterazioni neurologiche. Essi sono presenti fin nel 30% dei pazienti e spesso richiedono una sospensione della terapia.(13)

L'etomidato e' un anestetico a breve durata d'azione, utilizzato in passato per indurre l'anestesia in caso di procedure diagnostiche, poiché caratterizzato da rapido onset dell'azione farmacologica e altrettanto rapida perdita dell'effetto. Agisce inibendo gli enzimi 11 β -idrossilasi e P450-SSC. È l'unico inibitore della steroidogenesi disponibile per la somministrazione per via parenterale e pertanto rappresenta il farmaco di scelta in condizioni di emergenza. Dal punto di vista molecolare è un derivato degli Imidazoli (come il ketoconazolo) che, nel caso della sindrome di Cushing, viene utilizzato a dosaggi inferiori a quelli anestetici. Dati i suoi effetti ipnoinducenti la somministrazione è riservata ai Reparti intensivistici. La somministrazione deve avvenire attraverso un accesso venoso centrale con monitoraggio della cortisolemia ogni 4-6 ore, avendo come obiettivo terapeutico valori di cortisolo sierico compresi fra 10 e 20 mcg/dL (280 – 560 nmol/L). Dal punto di vista pratico viene eseguita una dose da carico di 3-5 mg seguita da un'infusione continua di 0.03-0.10 mg/Kg/h (2.5-3.0 mg/h). A questi dosaggi non sono stati riportati in letteratura casi di sedazione. (14).

Mifepristone (RU486) e' l'unico antagonista del recettore dei glucocorticoidi in commercio. Lega competitivamente i recettori per glucocorticoidi, androgeni e progestinici, impedendo quindi il legame e l'azione dei ligandi endogeni. Viene rapidamente assorbito dopo assunzione orale e presenta una lunga emivita. Attualmente le evidenze circa il suo utilizzo nella sindrome di Cushing sono ancora limitate. Uno studio retrospettivo europeo ha dimostrato un effetto di riduzione dell'ipercortisolismo in 3 su 4 pazienti con

MC (15). Un altro studio multicentrico del 2012 ha analizzato una popolazione di sindrome di Cushing endogena da diverse eziologie, dimostrando un significativo miglioramento dell'intolleranza glucidica e dell'ipertensione secondarie all'ipercortisolismo (16). L'utilizzo del farmaco, data la sua azione, si associa ad elevati livelli ematici di cortisolo e di ACTH, pertanto la valutazione dell'efficacia terapeutica può basarsi solamente su parametri clinici e biochimici dipendenti da glucocorticoidi. Effetti avversi noti comprendono iposurrenalismo, ipokaliemia, ipertensione ed iperplasia endometriale. (17).

Nei NET ben e moderatamente differenziati che esprimono i recettori della somatostatina, possono essere utilizzati gli analoghi della somatostatina a scopo antisecretivo e antiproliferativo in associazione o meno agli inibitori della steroidogenesi (3,18-20). Anche i dopamino-agonisti sono stati associati con efficacia agli analoghi della somatostatina nei casi che esprimono recettori dopaminergici (21-23).

Nei casi di sindrome refrattaria deve essere presa in considerazione la surrenectomia bilaterale per via laparoscopica (soprattutto con approccio retroperitoneale) in unica seduta o 2 tempi per consentire un controllo rapido e definitivo della sindrome (3, 24-26).

Q22 – Surrenectomia bilaterale in pazienti con syndrome di Cushing refrattaria a terapia medica

Q22: Nei pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica refrattaria alla terapia medica, la surrenectomia bilaterale potrebbe migliorare la sopravvivenza rispetto ai pazienti non sottoposti a surrenectomia?

Nello studio retrospettivo multicentrico italiano che include una popolazione di 110 pazienti (5), la piu' numerosa pubblicata riguardante pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica da NET, i pazienti che sono stati sottoposti a surrenectomia hanno presentato una miglior tasso di sopravvivenza nei primi 2 anni rispetto a quelli che non sono stati surrenectomizzati. Infatti nei primi 2 anni di follow-up non si sono registrati decessi nel primo gruppo rispetto a 18 decessi registrati nel secondo con un tasso di sopravvivenza a 2 anni del 74%, sebbene la differenza di sopravvivenza a 5 anni non fosse significativa tra i 2 gruppi (76% vs 68%, $P = 0.168$).

Gli autori concludono che, visto che la surrenectomia laparoscopica e' un trattamento minimamente invasivo e sicuro, dovrebbe essere presa in considerazione piu' spesso come opzione terapeutica dell'ipercortisolismo soprattutto nelle fasi iniziali quando la sindrome ormonale non e' controllata dalla terapia medica e/o persiste dopo la rimozione chirurgica del tumore primitivo.

In una review sistematica riguardante l'outcome della surrenectomia nella sindrome di Cushing, e' stata fatta un'analisi separata sui pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica (10 studi con 132 pazienti): quest'ultimi hanno mostrato un maggior tasso di mortalita' con una mediana del 39% dopo follow-up mediano di 35 mesi rispetto a pazienti affetti da morbo di Cushing ipofisario. La progressione tumorale era la causa principale di morte nei pazienti con sindrome di Cushing ectopica (23).

In conclusione, il trattamento della sindrome di Cushing ectopica si basa su un approccio multidisciplinare rivolto in primis al controllo della sindrome mediante l'exeresi della neoplasia, se non attuabile o inefficace, mediante terapia medica eventualmente associata a trattamenti locoregionali della metastasi epatiche, terapia radiometabolica nei casi con positivita' dei recettori della somatostatina (3-26,27).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
BASSA	La surrenectomia bilaterale potrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Cushing ectopica refrattaria alla terapia sistemica anche nelle fasi iniziali di malattia (54-27).	Positiva debole

Bibliografia

- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK: Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-17
- Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA: Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994; 15: 752-8
- Alexandraki KI, Grossman AB: The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 117-126
- Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA: Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 271-80
- Davi' MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, Faggiano A, Mantovani G, Fazio N, Piovesan A, Arvat E, Grimaldi F, Canu L, Mannelli M, Ambrogio AG, Pecori Giraldi F, Martini C, Lania A, Albertelli M, Ferone D, Zatelli MC, Campana D, Colao A, Scaroni C, Terzolo M, De Marinis L, Cingarlini S, Micciolo R, Francia G. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr;176(4):451-459. doi: 10.1530/EJE-16-0809.
- Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F: Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 21-27
- Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jul;4(7):611-29.
- Clayton RN. Mortality in Cushing's Disease. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl.): 71-76.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK: Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913-27
- Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzodi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre M, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T: Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try?. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1623-1630
- Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder AEH, Newell-Price J: Effectiveness of Metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 4146-4154
- Mancini T, Porcelli T, Giustina A: Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6: 505-516
- Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A: Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2807-2831
- Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB: Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 137-143
- Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S: Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6): 1003-1010
- Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Scheingart DE, Gross C, on behalf of the SEISMIC Study Investigators: Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2039-2049
- Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B: Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:279-289
- Rodrigues P, Castedo JL, Damasceno M, Carvalho D. Ectopic Cushing's syndrome caused by a pulmonary ACTH- secreting tumor in a patient treated with octreotide. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Oct;56(7):461-4.
- Bruno OD, Danilowicz K, Manavela M, Mana D, Rossi MA. Long-term management with octreotide or cabergoline in ectopic corticotropin hypersecretion: case report and literature review. *Endocr Pract*. 2010 Sep-Oct;16(5):829-34. doi: 10.4158/EP09286.CR. Review.
- Vignati F, Loli P. Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):2885-90.

21. Modica R, Colao A, Faggiano A. Complete clinical and biochemical control with cabergoline and octreotide in a patient with ectopic ACTH syndrome before surgery. *J Endocrinol Invest*. 2015 Mar;38(3):373-4.
22. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, Colao A Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2457-8.
23. Francia G, Davì MV, Montresor E, Colato C, Ferdeghini M, Lo Cascio V. Long-term quiescence of ectopic Cushing's syndrome caused by pulmonary neuroendocrine tumor (typical carcinoid) and tumorlets: spontaneous remission or therapeutic effect of bromocriptine? *J Endocrinol Invest*. 2006 Apr;29(4):358-62.
24. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, Reincke M: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3939-3948
25. Thompson SK, Hayman AV, Ludlam WH, Deveney CW, Loriaux DL, Sheppard BC: Improved quality of life after bilateral laparoscopic adrenalectomy for Cushing's disease a 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 245: 790-794
26. Guerin C1, Taieb D1, Treglia G1, Brue T1, Lacroix A1, Sebag F1, Castinetti F2. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? *Endocr Relat Cancer*. 2016 Feb;23(2):R131-42.
27. Davì MV, Bodei L, Ferdeghini M, Falconi M, Testoni M, Paganelli G, Oliani C, Lo Cascio V, Francia G. Multidisciplinary approach including receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC ([⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3]-octreotide) and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ([¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3]-octreotate) in ectopic Cushing syndrome from a metastatic gastrinoma: a promising proposal. *Endocr Pract*. 2008 Mar;14(2):213-8.
28. Makis W, McCann K, Riauka TA, McEwan AJ Ectopic Corticotropin-Producing Neuroendocrine Tumor of the Pancreas Treated With ¹⁷⁷Lu DOTATATE Induction and Maintenance Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Clin Nucl Med*. 2016 Jan;41(1):50-2.

4. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN 1)

Q23 - Paratiroidectomia totale in pazienti con iperparatiroidismo in MEN-1

Q23: Nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo in MEN-1 la paratiroidectomia totale o quasi totale rappresenta l'intervento chirurgico di scelta?

La chirurgia è l'unico approccio curativo dell'iperparatiroidismo MEN1-correlato e poiché nella MEN1 è interessato tutto il tessuto paratiroideo, la strategia chirurgica dovrebbe essere una paratiroidectomia totale (con eventuale autotrapianto di frammento di paratiroide) o quasi totale, effettuata in un centro di comprovata esperienza. Un recente studio retrospettivo ha valutato 99 pazienti MEN1 ed i migliori risultati in termini di controllo della malattia sono stati ottenuti con l'asportazione di 3.5 o più ghiandole rispetto a ≤ 3 (ricidiva 5% vs 40% $p < 0.01$) (18). In un altro studio retrospettivo condotto in 69 pazienti con iperparatiroidismo primitivo MEN1 correlato, sottoposti come prima operazione a paratiroidectomia parziale (< 3 ghiandole) in 31, subtotale in 30 (3-3,5 ghiandole) e totale in 8, la ricidiva era più frequente dopo paratiroidectomia parziale portando a 24 reinterventi in 17 pazienti. Inoltre l'assenza di ipocalcemia post-operatoria e una chirurgia meno radicale erano significativamente associati a rischio di ricidiva (19)

Il rischio di ricidiva sembra sovrapponibile tra paratiroidectomia subtotale e totale con autotrapianto. La timectomia profilattica transcervicale dovrebbe essere associata alla paratiroidectomia sia per la possibile presenza di paratiroidi ectopiche sia per la prevenzione del carcinoma timico, raro nella MEN1 ma molto aggressivo (20).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con MEN1 la paratiroidectomia totale, o quasi totale, dovrebbe essere presa in considerazione come terapia dell'iperparatiroidismo (18).	Positiva forte

Q24 - Terapia con cinacalcet o chirurgia in pazienti con iperparatiroidismo primitivo in MEN-1

Q24: Nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo in MEN-1 la terapia con cinacalcet è suscettibile di impiego in alternativa a chirurgia?

Il cinacalcet cloridrato, calciomimetico a somministrazione orale, che agisce sui recettori del calcio, ha mostrato efficacia nella normalizzazione della calcemia e del PTH in alcuni studi che hanno incluso pazienti MEN1 con iperparatiroidismo primario (21-24). In particolare, recentemente sono stati valutati 33 pazienti che sono stati trattati con cinacalcet 30 mg/die per un periodo di 12 mesi, nell'ambito di uno studio clinico prospettico multicentrico, di cui 22 pazienti come alternativa alla chirurgia e 11 per iperparatiroidismo persistente nonostante la chirurgia (24). I risultati dello studio hanno mostrato significativa riduzione della calcemia e buona tolleranza del farmaco, con effetti collaterali di lieve entità (bruciore di stomaco e nausea di grado 1 in 5 pazienti).

In considerazione della possibilità di ricidiva dopo chirurgia, il cinacalcet può rappresentare pertanto un valido approccio terapeutico per il trattamento dell'iperparatiroidismo nei pazienti con MEN1, anche in pazienti che rifiutino o che presentino controindicazioni alla chirurgia, o con iperparatiroidismo persistente dopo l'intervento chirurgico. Sono necessari studi prospettici e a lungo termine per valutare eventuali effetti benefici anche sulle complicanze dell'iperparatiroidismo, in particolare quelle cardiovascolari.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con iperparatiroidismo in MEN1 la terapia con cinacalcet potrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che rifiutano la chirurgia o presentano controindicazioni o recidiva/persistenza dopo l'intervento chirurgico (24).	Positiva debole

Terapia dei NET duodeno-pancreatici associati a MEN-1

La chirurgia è l'unico approccio terapeutico in grado di guarire i pazienti con NET duodeno-pancreatici, ma poiché la maggior parte dei pazienti con MEN1 presenta tumori duodeno-pancreatici multipli, la chirurgia curativa non è generalmente possibile, a meno che non vengano adottati approcci molto aggressivi come la duodeno-cefalo-pancreasectomia o la pancreasectomia totale.

In considerazione della correlazione tra dimensioni del NET e rischio di metastasi e mortalità, la chirurgia è indicata nei NET duodeno-pancreatici non funzionanti > 2 cm, e nella maggior parte dei NET funzionanti. Controversa è la chirurgia dei gastrinomi in quanto la sindrome di Zollinger Ellison è ben controllata dai PPI. Tuttavia alcuni autori consigliano trattamento chirurgico per tumori > 3 cm dato l'aumentato rischio metastatico al fegato rispetto al trattamento conservativo (25, 26). In questi casi la duodenopancreasectomia secondo Whipple è in genere la chirurgia di scelta (27).

Riguardo l'approccio chirurgico degli altri NET, quello minimamente invasivo sembra sicuro in pazienti con MEN1, come mostrato in una serie di 33 pazienti, in cui tuttavia la percentuale di complicanze postoperatorie era sovrapponibile tra il gruppo sottoposto a chirurgia open e quello minimamente invasiva (laparoscopica o robotica) (28). In particolare negli insulinomi la pancreasectomia distale è associata ad un minore rischio di recidiva di ipoglicemie, ma l'enucleazione può essere preferita per il minor rischio di complicanze, come mostrato su una popolazione di 73 pazienti con insulinoma in MEN1 non metastatico (29).

Q25 – Chirurgia in pazienti con NET del pancreas < 2 cm e MEN -1

Q25: Nei pazienti con NET del pancreas ≤ 2 cm e MEN-1, l'approccio conservativo può essere una alternativa sicura alla terapia chirurgica?

Uno studio su 65 pazienti con NET del pancreas non funzionanti in MEN 1 ha mostrato durante un follow up di 6.7 anni, assenza di beneficio della chirurgia in caso di NET ≤ 2 cm (30). Questi risultati positivi sono stati confermati dopo follow up medio di 10.7 anni: solo 1 paziente su 46 con NET-NF ≤ 2 cm, e' deceduto per la patologia, 16 hanno evidenziato progressione tumorale (aumento delle dimensioni o numero dei tumori, sviluppo di ipersecrezione o necessita' di chirurgia), ma assenza di metastasi alla fine del follow up (31).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con NET del pancreas associato a MEN1 ≤ 2 cm, un approccio conservativo dovrebbe essere preso in considerazione (4).	Positiva forte

Terapia con analoghi della somatostatina nei NET duodeno-pancreatici associati a MEN-1

Analogamente a quanto descritto per i NET funzionanti sporadici, specifici trattamenti medici sintomatici sono in grado di controllare i sintomi nella maggioranza dei pazienti MEN-1 e dovrebbero essere considerati come primo approccio terapeutico. E' il caso degli inibitori di pompa protonica per la sindrome di Zollinger-Ellison da eccesso di gastrina e del diazossido per la sindrome ipoglicemica da eccesso di insulina (32, 4).

Oltre ai farmaci sintomatici, gli SSA octreotide e lanreotide sono considerati il trattamento di scelta per la gestione clinica dei sintomi legati ai NET funzionanti, poiché consentono il controllo dei sintomi nella maggior parte delle sindromi endocrine funzionali ed anche per la loro documentata attività antiproliferativa, tuttavia non sono disponibili studi che abbiamo confrontato l'efficacia di questi farmaci in ampie casistiche di pazienti MEN-1 confrontate con NET sporadici (33).

In considerazione dell'insorgenza precoce di NET duodeno pancreatici in MEN-1, è importante individuare efficaci strategie in grado di rallentare la progressione tumorale, e se possibile prevenirne lo sviluppo. Un recente studio retrospettivo su 40 pazienti ha dimostrato che la terapia con SSA induce la stabilizzazione dei NET duodeno-pancreatici MEN-1 correlati di dimensioni <2 cm, previene lo sviluppo di nuovi tumori e consente il controllo clinico e ormonale nei casi sindromici, suggerendo così di adottare questa strategia terapeutica per il trattamento di NET duodeno-pancreatici MEN-1 correlati in una fase iniziale di malattia (34).

Trattamento con farmaci a bersaglio molecolare everolimus e sunitinib dei NET pancreatici ben differenziati in progressione.

Nuove terapie a bersaglio molecolare come gli inibitori delle tirosin-chinasi (sunitinib) e gli inibitori del complesso mTOR (everolimus) sono stati recentemente approvati per il trattamento dei NET pancreatici ben differenziati in progressione, a seguito della pubblicazione di trial clinici di fase III randomizzati verso placebo. Benché ad oggi non vi siano studi focalizzati sullo studio di questi nuovi agenti nel trattamento di NET duodeno-pancreatici MEN1-correlati, i dati dei due recenti trial clinici suggeriscono di utilizzare questi farmaci anche nei pazienti MEN-1 con NET pancreatici in progressione (35,36) (livello di evidenza 3).

L'everolimus sembra avere una particolare efficacia nei NET pancreatici insulino secernenti, in cui determina un controllo efficace della sindrome endocrina oltre ad una stabilizzazione o riduzione delle lesioni tumorali (37).

Trattamento degli adenomi ipofisari in MEN-1

Il trattamento degli adenomi ipofisari nei pazienti con MEN-1 è analogo alla controparte sporadica e include la terapia medica (agonisti della dopamina per il prolattinoma, SSA per il somatotropinoma), la chirurgia, da effettuarsi preferenzialmente con un intervento selettivo endoscopico per via trans-sfenoidale, la radioterapia, riservata ai casi di persistenza tumorale non suscettibili di re-intervento (4). L'analisi di una serie di 77 adenomi ipofisari in MEN1 ha mostrato la presenza di tumori più grandi rispetto a quelli sporadici, più invasivi e ad insorgenza più precoce (38). E' stato riportato che gli adenomi ipofisari MEN1-correlati sono più spesso resistenti alla terapia e possono facilmente recidivare, quindi sono importanti il trattamento precoce e un attento follow up (39,40). Tuttavia la recente valutazione di una coorte di 123 pazienti con adenomi ipofisari in MEN1 ha mostrato un'aggressività ridotta rispetto a quanto atteso, una buona risposta dei prolattinomi alla terapia medica e un decorso sostanzialmente indolente dei microadenomi non funzionanti, mettendo così in discussione la necessità di uno stretto follow up (41)

Analisi mutazionale del gene MEN-1

L'analisi mutazionale del gene MEN-1 è utile nella pratica clinica per: 1) confermare la diagnosi clinica; 2) identificare i familiari portatori della mutazione genetica, da includere in appropriati programmi di follow-up per la ricerca dei tumori e delle manifestazioni MEN-1 correlate; 3) identificare i familiari che non sono portatori di mutazioni del gene MEN-1, che possono essere così giudicati non affetti dalla sindrome ed esclusi da successive valutazioni (4).

L'analisi mutazionale del gene MEN-1 deve essere effettuata in: 1) un probando con diagnosi clinica di MEN1 (almeno due delle tre manifestazioni classiche di MEN1: iperparatiroidismo primario, adenoma ipofisario, NET duodeno-pancreatico); 2) familiari di primo grado asintomatici di soggetti portatori di una mutazione nota del gene MEN-1; 3) familiari di primo grado di un portatore di mutazione del gene MEN-1, con diagnosi di MEN-1 familiare; 4) pazienti con sospetto di MEN-1 o MEN-1 atipica (soggetti con iperparatiroidismo primario che insorge prima dell'età di 30 anni; soggetti con coinvolgimento paratiroideo multiplo e NET duodeno-pancreatici, singoli o multipli, che insorgono a qualunque età; soggetti con due o più tumori MEN-1 correlati che non rientrano nella classica triade paratiroidi, ipofisi, duodeno-pancreas) (4) L'analisi mutazionale del gene MEN-1 nei parenti di primo grado di un soggetto affetto andrebbe effettuata entro il primo decennio di vita, poiché sono riportati in letteratura bambini con insorgenza di tumori MEN-1 correlati prima dei 10 anni di vita, al fine di stabilire un intervento adeguato in termini di test clinici, biochimici, radiologici e terapeutici (4, 39) L'individuazione di casi positivi per MEN-1 allo screening genetico in soggetti asintomatici è di grande utilità nel definire strategie terapeutiche efficaci, basate sulla diagnosi precoce e su trattamenti poco invasivi, con un conseguente miglioramento dell'*outcome* a lungo termine e della qualità di vita (40-42).

Bibliografia

1. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484-494.
2. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008 Jan;29(1):22-32.
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5658-71.
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2990-3011.
5. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D, Manzoni M, Davì MV, Bianchi A, Valcavi R, Papini E, Giuffrida D, Ferone D, Fanciulli G, Arnaldi G, Franchi GM, Francia G, Fasola G, Crinò L, Pontecorvi A, Tomassetti P, Colao A. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest.* 2012 Oct;35(9):817-23.
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997 Apr 18;276(5311):404-7.
7. Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;86(9):4371-4.
8. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM, Zhang CX, Porchet N, Cordier M, Béroud C, Calender A. Germline mutation profile of MEN1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. *Hum Mutat.* 2002 Jul;20(1):35-47.
9. Rindi G, Arnold R, Capella C, Klimstra DS, Kloppel G, Komminoth P & Solcia E 2010 Nomenclature and classification of digestive neuroendocrine tumours. In *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, pp 10-12. Eds F Bosman & F Carneiro. Lyon: IARC Press.
10. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, Bauersfeld J, Koch CA, Dralle H, Raffel A, Knoefel WT, Weihe E, Ruzniewski P, Couvelard A, Komminoth P, Heitz PU, Klöppel G. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 May;30(5):560-74.
11. Akerström G, Hessman O, Hellman P, Skogseid B. Pancreatic tumours as part of the MEN-1 syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Oct;19(5):819-30.
12. Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G, Avenia N, Cantelmi MG, Giovenali P, Del Basso De Caro ML, Milone F, Scarpelli G, Masone S, Santeusano F, Lombardi G, Angeletti G, Colao A. The biological characterization of neuroendocrine tumors: the role of neuroendocrine markers. *J Endocrinol Invest.* 2008 Mar;31(3):277-86.

13. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009 Nov;38(8):876-89.
14. Camera L, Paoletta S, Mollica C, Milone F, Napolitano V, De Luca L, Faggiano A, Colao A, Salvatore M. Screening of pancreaticoduodenal endocrine tumours in patients with MEN 1: multidetector-row computed tomography vs. endoscopic ultrasound. *Radiol Med*. 2011 Jun;116(4):595-606. doi: 10.1007/s11547-011-0636-2.
15. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary*. 2005;8(1):39-42.
16. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002 Mar 20;287(11):1427-34.
17. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):553-8
18. Nilubol N, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Marx SJ, Kebebew E. Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Primary Hyperparathyroidism: A Setup for Failure. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):416-23.
19. Fyrsten E, Norlén O, Hessman O, Stålberg P, Hellman P. Long -Term Surveillance of Treated Hyperparathyroidism for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Recurrence or Hypoparathyroidism? *World J Surg*. 2016 Mar;40(3):615-21.
20. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel RF, Evans DB. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 2005 Apr;140(4):374-82.
21. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:9061-63.
22. Filopanti M, Verga U, Ermetici F, Olgiati L, Eller-Vainicher C, Corbetta S, Persani L, Beck-Peccoz P, Spada A. MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990Gly. *Eur J Endocrinol*. 2012 Aug;167(2):157-64.
23. Saponaro F, Faggiano A, Grimaldi F, Borretta G, Brandi ML, Minisola S, Frasoldati A, Papini E, Scillitani A, Banti C, Del Prete M, Vescini F, Gianotti L, Cavalli L, Romagnoli E, Colao A, Cetani F, Marcocci C. Cinacalcet in the management of primary hyperparathyroidism: post marketing experience of an Italian multicentre group. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):20-6.
24. Giusti F, Cianferotti L, Gronchi G, Cioppi F, Masi L, Faggiano A, Colao A, Ferolla P, Brandi ML. Cinacalcet therapy in patients affected by primary hyperparathyroidism associated to Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome type 1 (MEN1). *Endocrine*. 2016 Jun;52(3):495-506.
25. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J, Boninsegna L, Fendrich V, Goretzki PK, Langer P, Kann PH, Partelli S & Bartsch DK 2013 Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Annals of Surgery* 257:308–31
26. Norton JA, Fang TD & Jensen RT. 2006b Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw* 4:148–53.
27. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S, Falconi M. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):R153-62. doi: 10.1530/EJE-14-0173. Epub 2014 Jun 11. Review.
28. Lopez CL, Albers MB, Bollmann C, Manoharan J, Waldmann J, Fendrich V, Bartsch DK. Minimally Invasive Versus Open Pancreatic Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg*. 2016 Jul;40(7):1729-36.
29. Vezzosi D, Cardot-Bauters C, Bouscaren N, Lebras M, Bertholon-Grégoire M, Niccoli P, Levy-Bohbot N, Groussin L, Bouchard P, Tabarin A, Chanson P, Lecomte P, Guilhem I, Carrere N, Mirallié E, Pattou F1, Peix JL, Goere D, Borson-Chazot F, Caron P, Bongard V, Carnaille B, Goudet P, Baudin E. Long-term results of the surgical management of insulinoma patients with MEN1: a Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) retrospective study. *Eur J Endocrinol*. 2015 Mar;172(3):309-19.
30. Triponez F, Goudet P, Dosse D, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Calender A, Proye CA; French Endocrine Tumor Study Group. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*. 2006 May;30(5):654-62; discussion 663-4.
31. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, Sebag F, Niccoli P, Deguelte S, Cadiot G, Poncet G, Lifante JC, Borson-Chazot F, Chaffanjon P, Chabre O, Menegaux F, Baudin E, Ruzsniwski P, Du Boullay H, Goudet P. Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small ≤ 2 cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Ann Surg*. 2017 Mar 15.

32. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Feb;14(3):307-21.
33. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85.
34. Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, Marciello F, Camera L, Napolitano V, De Luca L, Circelli L, Colantuoni V, Di Sarno A, Carratù AC, de Luca di Roseto C, Colao A, Faggiano A; Multidisciplinary Group for Neuroendocrine Tumors of Naples. Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):850-5.
35. 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 Feb 10;364(6):501-13.
36. 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, Tesselar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; 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 Mar 5;387(10022):968-77.
37. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):195-7.
38. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, Patey M, Mazucca M, Decullier E, Vergès B, Chabre O, Calender A; Groupe d'études des Tumeurs Endocrines. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008 Apr;32(4):534-43.
39. Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD, Rotondo F, Horvath E, Uribe H. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1:43-8. Review.
40. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruzsniwski P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégau F, Tabarin A, Kühn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binquet C, Delemer B. MEN1 disease occurring before 21 years old. A 160-patient cohort study from the GTE (groupe d'étude des tumeurs endocrines). *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100: 1568-77.
41. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Toledo RA. A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jul;68(7):1039-56.
42. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, de Herder WW, Valk GD. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep;100(9):3288-96. doi: 10.1210/JC.2015-2015. Epub 2015 Jun 30.
43. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SA, dos Santos MA, Montenegro FL, Machado MC, Toledo SP. The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007 Aug;62(4):465-76.
44. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP, Vriens MR, Rinkes IH, Zonnenberg BA, van der Luijt RB, Valk GD. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Apr;70(4):575-81.
45. Ramundo V, Milone F, Severino R, Savastano S, Di Somma C, Vuolo L, De Luca L, Lombardi G, Colao A, Faggiano A. Clinical and prognostic implications of the genetic diagnosis of hereditary NET syndromes in asymptomatic patients. *Horm Metab Res*. 2011 Oct;43(11):794-800

5. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN 2)

Introduzione

La revisione del 2015 delle Linee Guida ATA (1) propone di classificare le sindromi MEN-2 in due sottotipi: MEN-2A e MEN 2B.

La MEN 2-A, rappresenta il 95% dei casi MEN 2, e comprende 4 varianti:

- MEN-2A classica (presenza costante di MTC, e meno frequente di feocromocitoma, FEO, o iperparatiroidismo primario, IPTH, o entrambi)
- MEN-2A con amiloidosi cutanea lichen
- MEN-2A con malattia di Hirschprung
- Carcinoma midollare tiroideo familiare – FMTC (famiglie o individui con mutazioni **R** germinali senza PHEO o IPTH)

Nelle rare famiglie con MEN 2A classica clinica, nelle quali non sia stata identificata una mutazione RET germinale, la diagnosi della sindrome va posta se uno o più parenti di primo grado presentano fenotipo MEN 2A. E' fondamentale considerare FMTC una variante di MEN 2A e non un'entità clinica distinta da MEN 2A e MEN 2B per evitare che tali pazienti non siano sottoposti a screening periodico per FEO e IPTH.

Aspetti genetici della MEN 2

La revisione del 2015 delle Linee Guida per la gestione del carcinoma midollare della tiroide (MTC) dell'American Thyroid Association ATA (1) dà indicazione di come dovrebbero essere modificate le categorie di rischio delle precedenti LG ATA 2009 in base alle mutazioni germinali di RET (A,B,C,D in ordine crescente di rischio) (2) (Tabella 1):

- la categoria livello D andrebbe modificata nella categoria "Rischio Più Alto" e include pazienti con MEN 2B e mutazione RET M918T
- la categoria di livello C dovrebbe essere modificata nella categoria "Rischio alto" che include pazienti con mutazioni del codone C634 (MEN 2A) o mutazione del codone A883F (MEN 2B)
- le categorie A e B andrebbero riunite nella categoria di "Rischio moderato" e include i pazienti con MTC ereditario e mutazioni diverse da M918T, C634 e A883F.

Tabella 1 . Categorie di rischio MEN-2

RISCHIO		Mutazioni	Sindrome
LG ATA 2009	LG ATA 2015		
D	Più Alto	M918T	MEN 2B
C	Alto	C634	MEN2A
C	Alto	A883F	MEN 2B
B	Moderato	Le altre mutazioni	MEN2A
A			

La proposta di una nuova classificazione del rischio di aggressività biologica dell'MTC familiare deriva dalla esigenza di chiarezza tra le classificazioni di diverse Società Scientifiche (schema TNM dell'American Joint Committee on Cancer utilizzato dalla North American Neuroendocrine Tumor Society e dalla National Comprehensive Cancer Network, o altri termini quali livello I, II, III o "alto", "più alto", "altissimo") (3-5), per utilizzare un linguaggio comune in una classificazione semplice che indichi con immediatezza il comportamento dell'MTC, della sindrome associata e del tipo di gestione che comporta (Tabella 1).

A proposito del rischio di aggressività del carcinoma midollare ereditario, è interessante una recentissima valutazione retrospettiva di un Centro Americano di 262 pazienti MEN 2A, dei quali 127 con mutazioni RET di rischio ATA-moderato e 135 di rischio ATA-alto (6), partendo dall'assunto di assenza in letteratura di una analisi sistematica dell'aumentata aggressività, specie a lungo termine, di MTC dopo la diagnosi della neoplasia nelle forme MEN 2A ad alto rischio.

Il gruppo di rischio moderato alla diagnosi di MTC aveva età mediana di 42.3 anni, il gruppo di rischio alto di 23 anni ; il follow-up mediano era di 6.49 anni per il primo gruppo, e di 11.5 anni per il secondo gruppo. Alla diagnosi veniva riscontrata una maggiore prevalenza di stadio T3/T4 nel gruppo di rischio moderato ($p=0.034$), senza differenze per la stadiazione N e M nei due gruppi.

La sopravvivenza complessiva (OS) non differiva significativamente nei due gruppi ($p=0.40$); all'analisi multivariata per OS, l'età più avanzata alla diagnosi di MTC, lo stadio T3/T4 e M1 alla diagnosi risultavano significativamente correlate all'aumentato rischio di decesso, ma non la mutazione di alto rischio; neppure il tempo di sviluppo di metastasi a distanza risultava statisticamente diverso nei due gruppi ($p=0.33$).

Pur con i vari limiti di questo lavoro (analisi retrospettiva di database di unico Istituto, dettagli clinici e patologici registrati in periodi diversi e durante ampio arco temporale, impossibilità di rilievo della stadiazione iniziale di malattia per una parte dei pazienti, casistica limitata), se il rilievo di decorso clinico equivalente di MTC dopo la diagnosi nelle categorie di rischio ATA alto e moderato verrà confermato da altre casistiche e con lunghi follow-up, nelle future Linee Guida si potrà considerare una classificazione delle mutazioni RET di rischio alto e moderato in base alla probabilità di insorgenza di MTC (precoce vs tardiva) anziché al rischio di comportamento biologico più aggressivo, come suggerito dagli autori.

Q26 – Ruolo della tiroidectomia profilattica nei portatori di mutazione RET

Q26: Nei portatori di mutazione RET di categoria alta e moderata, la tempistica della tiroidectomia profilattica deve essere basata solo sul tipo di mutazione RET e l'età del bambino?

Le ultime Linee Guida ATA (1) per i bambini di categoria ATA-Più alta (mutazione RET codone M918T) confermano l'indicazione alla tiroidectomia nel primo anno di vita, forse anche nei primi mesi, mentre i bambini di categoria ATA-alta dovrebbero essere operati di tiroidectomia all'età di 5 anni, o prima se rilievo di livelli elevati di Ctn, con dissezione del comparto linfonodale centrale se Ctn > 40 pg/ml, o se evidenza di linfonodi metastatici.

I bambini di categoria ATA-moderata dovrebbero essere valutati clinicamente, con US del collo e dosaggio di Ctn a partire dai 5 anni; il timing della tiroidectomia andrebbe basato sul rilievo di valori elevati di Ctn (tabella 2).

Se negative Ctn e US, le valutazioni successive, ogni 6 -12mesi, possono durare anni o decenni, è quindi fondamentale la compliance dei genitori in merito a tale programma a lungo termine: in caso contrario va considerata insieme a loro la tiroidectomia intorno ai 5 anni.

Tabella 2 – Tiroidectomia nei bambini con MEN 2, basata sulle categorie di rischio

Rischio ATA 2015	Timing tiroidectomia profilattica	Dissezione comparto linfonodale centrale
Più Alto (M918T)	entro 1° anno	se N1 sospetti
Alto (C634/A883F)	-a 5 anni -o prima se rialzo di Ctn	-Ctn > 40 pg/ml -imaging positivo -N1 sospette durante chirurgia
Moderato (le altre mutazioni)	-quando rialzo di Ctn -o prima se impossibile monitoraggio a lungo termine	se Ctn elevata

Diversamente da quanto considerato sino a pochi anni fa, ora si sottolinea il concetto che per il timing della tiroidectomia profilattica per le categorie di rischio ATA-Alto e Moderato non possiamo affidarci solo al tipo di mutazione RET e all'età del bambino, bensì anche ad altri elementi, in particolare il valore di calcitonina. Nel 2011 sono stati pubblicati i risultati di un'analisi retrospettiva multicentrica su 170 portatori di mutazione RET (categoria rischio A e B, oggi moderato: 32%, rischio C, oggi alto: 53%, rischio D, oggi il più alto: 15%), di età mediana 9 anni al momento della tiroidectomia, follow-up mediano 5.8 anni (7).

La Ctn pre-operatoria era stata valutata di base (bCtn) nel 98.8% dei ragazzi e dopo stimolo con pentagastrina (sCtn) nel 70%, con rilievo di bCtn alterata nel 59.5% e dopo stimolo nel 92.4% dei pazienti.

Tempistica ed estensione dell'intervento, effettuato prima dei 21 anni, era stata stabilita in base a tipo di mutazione RET e calcitonina pre-operatoria.

Dei 161 pazienti considerati nel follow-up, 140 (87%) presentavano bCtn normale, e dei 71 pazienti valutati anche con sCtn il 94.4% risultava guarito. I 140 pazienti con bCtn post-operatoria normale, presentavano una sopravvivenza mediana libera da malattia di 21.9 anni; degli altri 21 pazienti 5 presentavano persistenza di malattia e 16 recidiva di MTC. La guarigione era ottenuta in tutti i pazienti con bCtn pre-operatoria < 30 pg/ml, a prescindere dalla mutazione RET, anche nei pazienti con sCtn patologica.

L'età <10 ani al momento dell'intervento all'analisi univariata correlava con la stadiazione pTN, ma non rappresentava un parametro indipendente per la sopravvivenza libera da malattia.

Dalla valutazione di questa coorte, pur limitata, di giovani pazienti con MTC ereditario, si evince che la valutazione della Ctn basale rappresenta un ottimo strumento per decidere la tempistica della tiroidectomia nei portatori di mutazione RET per le categorie di rischio moderata e alta.

In uno studio prospettico monocentrico (8) inerente 84 portatori di mutazione germinale RET (67 FMTC e 17 MEN2A), per i quali l'indicazione alla tiroidectomia veniva data per Ctn basale o stimolata (con pentagastrina) > 10 pg/ml, alla prima valutazione 21 soggetti presentavano bCtn e sCtn elevate (12 FMTC, 9 MEN 2A età mediana 56 aa e 24 aa), 31 solo sCtn elevata (26 FMTC, 5 MEN 2A età mediana 30 aa e 13 aa), 32 con bCtn e sCtn negative (29 FMTC, 3 MEN 2A età mediana 20 aa e 5 aa).

All'ultimo controllo di follow-up (media 7.5 anni) tutti i gene carriers trattati con tiroidectomia totale + exeresi del comparto linfonodale centrale al momento della Ctn positiva, risultavano liberi da malattia, anche i soggetti di Rischio C (ATA 2009) (ora rischio Alto). I 30 soggetti non operati e in sorveglianza attiva (3 di rischio alto) mantenevano Ctn negativa, basale e stimolata.

Non veniva riscontrata correlazione tra bCtn e categoria di rischio A e B (oggi Rischio ATA-Moderato) o C (oggi Rischio ATA-Alto).

Da questa casistica risulta che la tiroidectomia effettuata al momento della positivizzazione del test di stimolo è sicura quanto la tiroidectomia profilattica ai fini della guarigione.

I risultati di queste due casistiche (pur con il limite della bassa numerosità) indicano che per i bambini di rischio ATA moderato e alto effettuare la tiroidectomia nel momento rialzo di Ctn basale o stimolata non compromette l'outcome a lungo termine.

Se si opta per la tiroidectomia al momento del rialzo di Ctn basale o stimolata, è fondamentale che i genitori comprendano, accettino e garantiscano i controlli periodici che deve effettuare la/il bambina/o.

Postporre l'intervento al momento della positivizzazione di Ctn stimolata comporta il vantaggio di posticipare la medicalizzazione dei bambini, e di ridurre le possibili complicanze della tiroidectomia, più frequenti nei bambini (la più significativa è l'ipoparatiroidismo).

Follow-up

Per il follow-up post-operatorio, il sistema di stadiazione AJCC-TNM non considera importanti fattori prognostici quale la Ctn post-operatoria, e anche la recente revisione delle Linee Guida ATA non dà indicazioni per la **stratificazione del rischio di recidiva dell'MTC** in base alla risposta alla terapia chirurgica iniziale, stratificazione già applicata in clinica per i tumori differenziati non midollari della tiroide (DTC).

Nel 2013 Tuttle e Ganly (9) proponevano la definizione di risposta di MTC alla chirurgia:

- **Eccellente:** Ctn indosabile e CEA normale, non evidenza di malattia strutturale
- **Incompleta biochimica:** Ctn dosabile e CEA elevato, non evidenza di malattia strutturale
- **Incompleta strutturale:** Persistenza/recidiva di malattia strutturale a prescindere dai valori Ctn e CEA

Nel 2015 Lindsey et al. (10) in 287 pazienti con MTC hanno confrontato l'impatto clinico di tale stratificazione del rischio con la stadiazione TNM/AJCC per il carcinoma midollare tiroideo.

In questa coorte di pazienti, età media 50 anni (80 % con forma sporadica, 20 % con forma ereditaria), follow-up mediano di 5.2 anni, 50 % con N1 all'esordio, e 18% M1 diagnosticate entro sei mesi dall'esordio, una risposta eccellente alla terapia chirurgica iniziale è stata ottenuta nel 27% dei pz, risposta biochimica incompleta nel 35% dei pz, mentre nel 38% è stata riscontrata risposta strutturale incompleta a un anno dall'intervento.

In base al sistema AJCC la mortalità malattia-specifica variava dal 2% per lo stadio I al 40% per lo stadio IV, mentre la probabilità di non evidenza di malattia si riduceva dal 71% per lo stadio I al 3 % per lo stadio IV.

La stratificazione basata sulla risposta alla chirurgia iniziale ha fornito importanti informazioni sulla prognosi:

- Pazienti con risposta iniziale eccellente: durante il follow-up 76 % senza evidenza di malattia (NED), 15% malattia biochimica, 4% malattia strutturale e 3% decesso malattia specifico
- Pazienti con risposta biochimica incompleta: 51% persistenza di malattia biochimica, 37% malattia strutturale e decesso nell'11% dei pazienti
- Pazienti con risposta incompleta strutturale: decesso nel 56% dei pazienti, persistenza biochimica di malattia 8% e strutturale 36%.

Tali dati indicano che il sistema di stratificazione dinamica del rischio (dopo il primo trattamento e durante il follow-up) fornisce informazioni prognostiche cliniche più utili rispetto al sistema di stadiazione statico iniziale basato sull'istologia, mentre il sistema TNM/AJCC fornisce una valida stratificazione del rischio di mortalità malattia specifica e la probabilità di NED al follow-up finale, ma non stratifica i pazienti in modo adeguato per la probabilità di persistenza/recidiva di malattia.

Sulla stessa linea, in uno studio successivo (11) sono state definite 3 categorie di Rischio di persistenza/recidiva di malattia combinando la stadiazione TNM/AJCC con il valore del primo controllo di Ctn post-chirurgia iniziale:

- **Rischio Basso:** Stadio AJCC I/II e calcitonina post-operatoria <10 pg/ml
- **Rischio Intermedio:** Stadio AJCC III o calcitonina post-operatoria > 10 pg/ml < 150 pg/ml
- **Rischio elevato:** Stadio AJCC IV o calcitonina post-operatoria > 150 pg/ml

L'associazione della stadiazione istopatologica con il monitoraggio nel primo anno di follow-up di Ctn e CEA, e se dosabili calcolare il loro tempo di raddoppio (12-14), permette una migliore valutazione prognostica e quindi una adeguata personalizzazione del follow-up.

Bibliografia

1. Wells SA Jr, Asa SA, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal S, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015, 25(6): 567-610
2. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 19:565-612
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671

4. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Daniels GH, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, Ehya H, Farrar WB, Haddad RI, Kandeel F, Kloos RT, Kopp P, Lamonica DM, Loree TR, Lydiatt WM, McCaffrey J, Olson JA Jr, Parks L, Ridge JA, Shah JP, Sherman SI, Sturgeon C, Waguespack SG, Wang TN, Wirth LJ. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010, 8:512–530
5. Chen H, Sippel RS, O’Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010, 39:775–783
6. Voss RK, Feng L, Lee JE, Perrier ND, Graham PH, Hyde SM, Nieves-Munoz F, Cabanillas ME, Waguespack SG, Cote GJ, Gagel FR, Grubbs EG. Medullary Thyroid carcinoma in MEN 2A: ATA moderate or high-risk RET mutations do not predict disease aggressiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, 102(8):2807-2813
7. Rohmer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, Niccoli P, Murat A, Wemeau JL, Borson-Chazot F, Schwartz C, Tabarin A, Chabre O, Chabrier G, Caron P, Rodien P, Schlumberger M, Baudin E; for the Groupe Francais des Tumeurs Endocrines. Prognostic Factors of Disease-Free Survival after Thyroidectomy in 170 Young Patients with a RET Germline Mutation: A Multicenter Study of the Groupe Francais d’Etude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:E509-E518
8. Elisei R, Romei C, Renzini G, Bottici V, Cosci B, Molinaro E, Agate L, Cappagli V, Miccoli P, Berti P, Faviana P, Ugolini C, Basolo F, Vitti P, Pinchera A. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:426–435
9. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging. *Oral Oncol* 2013; 49:695–701
10. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to Initial Therapy Predicts Clinical Outcomes in Medullary Thyroid Cancer – Thyroid 2015; 25:242-249
11. Jang JH, Lindsey SC, Camacho CP, Valente FOF, Germano-Neto F, Machado AL, Mamone MCOC, Brodskiynt F, Biscolla RPM, Tuttle RM, Dias-da-Silva MR, Maciel RMB. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2015, 83:938-942
12. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:6077–6084
13. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, Smit JW. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010, 72:534–542
14. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, Dromain C, Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008, 158:239–246.