Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida
NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

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

It.a.net
Italian Association for Neuroendocrine Tumours

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con

AIMN

AIOT
ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA TORACICA

Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

AISP
Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas

Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

SIAPEC - IAP
Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology

Società Italiana di Dermatologia (SIDeMaST)

sie
Società Italiana Endocrinologia

SIGE

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

Coordinatore	Nicola Fazio	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Segretario	Fabio Gelsomino	Dipartimento di Oncologia ed Ematoncologia - AOU, Modena
Presidente Itanet	Massimo Falconi	Chirurgia Pancreatica - Ospedale San Raffaele – Milano
Coordinatrice Task-force Linee Guida Itanet	Francesca Spada	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS – Milano

Estensori ed. 2019

Manuela Albertelli	Endocrinologia - DiMI, Università degli Studi di Genova - Genova
Valentina Ambrosini	Medicina Nucleare - Bologna
Vito Amoroso	Oncologia Medica - Spedali Civili - Brescia
Vanna Chiarion Sileni	Oncologia del melanoma e esofago - Istituto Oncologico Veneto - Padova
Francesco Fiore	Radiologia Interventistica - Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS Fondazione Pascale - Napoli
Massimo Milione	Anatomia Patologica e Medicina di Laboratorio - Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS - Milano
Francesco Panzuto	Gastroenterologia - Sant'Andrea - Roma
Stefano Partelli	Chirurgia Pancreatica - Ospedale San Raffaele - Milano
Elisabetta Pennacchioli	Chirurgia Melanoma, Sarcoma, Tumori Rari - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Francesco Petrella	Chirurgia Toracica - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS – Milano
Pietro Quaglino	Dermatologia - Torino
Paola Queirolo	Oncologia Medica Melanoma, Sarcoma, Tumori Rari - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Davide Ravizza	Gastroenterologia ed Endoscopia - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Maria Rinzivillo	Gastroenterologia, Sant'Andrea – Roma

Francesco Spagnolo	Oncologia Medica – Ospedale Policlinico San Martino - Genova
Salvatore Tafuto	Oncologia Medica, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS Fondazione Pascale - Napoli
Dario Zerini	Radioterapia - 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, 2018): *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, Sant' 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-bilio-pancreatica 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), Gianfranco Delle Fave (Malattie del'Apparato Digerente, Sant'Andrea, Roma), 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 (Gastroenteroloiga, Policlinico, Milano), Vincenzo Mazzaferro (Chirurgia epato-bilio-pancreatica 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, Sant'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), Pietro Quaglino (Dermatologia, AOU, Torino), Paola Queirolo (Oncologia, San Martino, Genova), 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), Roberta Elisa Rossi (Chirurgia epato-bilio-pancreatica e trapianto di fegato, INT, Milano), 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

Renato Cannizzaro	SIGE	Gastroenterologia – Aviano
Cesare Gridelli	AIOT	Oncologia Medica - A.O.S.G. Moscati - Avellino
Franco Grimaldi	AME	Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica– AOU, Udine
Antongiulio Faggiano	SIE	Endocrinologia – Policlinico Universitario Umberto I, Università La Sapienza - Roma
Giuseppe Pelosi	SIAPEC	IRCCS Multimedica - Milano
Orazio Schillaci	AIMN	Medicina Nucleare - Policlinico Tor Vergata - Roma
Nadia Di Muzio	AIRO	Radioterapia - Ospedale San Raffaele - Milano
Piergiacomo Calzavara-Pinton	SIDEMAST	Dermatologia – Spedali Civili - Brescia
Alessandro Zerbi	AISP	Chirurgia del Pancreas - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
Maria Antonietta Mazzei	SIRM	Radiologia - Siena

Indice

1. GEP - NEN 12
Introduzione 12
Diagnosi, classificazione, inquadramento morfologico e funzionale 12
1.1 Diagnostica anatomo-patologica 12
1.2 Diagnostica di laboratorio 18
1.3 Diagnostica strumentale radiologica 19
1.4 Diagnostica nucleare 20
2. Terapie con analoghi della somatostatina 25
2.1 Analoghi "freddi" 25
2.2 Terapia con analoghi della somatostatina nelle GEP-NEN 26
2.3 Terapia radiorecettoriale delle GEP NEN 28
3. Chemioterapia nelle GEP NEC (G3 sec. OMS 2010) 30
4. Stomaco 32
4.1 Classificazione 32
4.2 Imaging 33
4.3 Trattamento medico 33
4.3.1 Analoghi della somatostatina 33
4.3.2 Chemioterapia 34
4.4 Trattamento endoscopico/chirurgico NEN gastriche di Tipo I 35
5. Pancreas 37
5.1 Diagnostica di laboratorio 37
5.2 Diagnostica strumentale 37
5.2.1 Ecoendoscopia 37
5.2.2 Imaging funzionale 38
5.2.3 Aspetti radiologici (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.4) 38
5.3 Trattamento medico 38
5.3.1 Analoghi della somatostatina 38
5.3.2 Chemioterapia (vedasi Q3 - Quesiti) 38
5.3.3 Farmaci a bersaglio molecolare (Vedasi Q10-11-12 - Quesiti) 41
5.4 Trattamento chirurgico 44
5.5 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche 47
5.6 Trapianto di fegato (OLT) per metastasi epatiche di tumore neuroendocrine 50
6. Piccolo intestino 52
6.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.2) 52
6.2 Diagnostica strumentale 52
6.2.1 Diagnostica radiologica (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.3) 52
6.2.2 Diagnostica funzionale (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.4) 52
6.3 Stadiazione 52
6.3.1 Locoregionale (vedasi anatomia patologica, cap.1 paragrafo 1.1) 52
6.3.2 A distanza (vedasi diagnostica, cap.1 paragrafi 1.2, 1.3, 1.4) 52
6.4 Trattamento sistemico 52
6.4.1 Chemioterapia nelle forme G1-G2 52
6.4.2 Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale, cap 1 paragrafo 2.1) 54
6.4.3 Farmaci a bersaglio molecolare 54
6.4.4 Terapia radio recettoriale (vedasi parte generale) 55
6.5 Trattamento loco-regionale 55
6.5.1 Chirurgia (Vedasi Q13 - Quesiti) 56
6.5.1.1 Chirurgia del tumore primitivo 56
6.5.1.2 Chirurgia delle metastasi 56
6.5.2 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas - trattamento radiologico delle metastasi epatiche, paragrafo 5.5) 58

7. Colon-retto 58
7.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale, cap. 1 paragrafo 1.2) 58
7.2 Diagnostica strumentale (vedasi parte generale, cap 1 paragrafi 1.3, 1.4, 1.5) 58
7.2.1 Diagnostica endoscopica 58
7.2.2 Diagnostica radiologica 58
7.2.3 Diagnostica funzionale 58
7.3 Stadiazione 58
7.3.1 Locoregionale (vedasi anatomia patologica, cap 1 paragrafo 1.1) 58
7.3.2 A distanza (vedasi diagnostica, cap 1 paragrafi 1.3, 1.4, 1.5) 58
7.4 Trattamento sistemico 58
7.4.1 Chemioterapia nelle forme G1-G2 58
7.4.2 Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale paragrafo 2) 59
7.4.3 Farmaci a bersaglio molecolare 59
7.4.4 Terapia radiorecettoriale (vedasi parte generale) 60
7.5 Trattamento loco regionale 60
7.5.1 Chirurgia e trattamento endoscopico del tumore primitivo 60
7.5.2 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (*vedasi pancreas – trattamento radiologico delle metastasi epatiche, cap. 1 paragrafo 5.5*) 62
7.5.2.1 Trattamenti ablativi 62
7.5.2.2Trattamenti vascolari (radioembolizzazione) 62
2. NEN toraciche 62
2.1 Diagnosi e classificazione 62
2.1.1 NEN del polmone 62
2.1.2 NEN del timo 66
2.2 Note epidemiologiche 67
2.3 Aspetti endoscopici diagnostici 68
2.4 Imaging morfologico 69
2.5 Imaging funzionale 71
2.6 Terapia biologica 72
2.6. 1 Analoghi della somatostatina (SSA) 72
2.6.2 Agenti a bersaglio molecolare 73
2.6.2.1 Everolimus 73
2.6.2.2 Sunitinib e bevacizumab 75
2.7 Chemioterapia nelle NEN a basso grado 77
2.7.1 Terapia adiuvante 77
2.7.2 Malattia avanzata 77
2.8.4 LCNEC LD: Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante 81
2.8.4.1 LCNEC ED: chemioterapia di prima linea 83
2.8.4.2 LCNEC ED: chemioterapia di seconda linea 83
2.9 Aspetti endoscopici terapeutici 84
2.9.1 Broncoscopia rigida (vedasi Q18 - Quesiti) 84
2.10 Chirurgia 85
2.10.1 NEN del timo 85
2.10.2 NEN del polmone 85
2.11 Terapia radiorecettoriale (vedasi parte generale di questo testo) 87
2.12 Applicazioni cliniche nelle NEN toraciche 87
3. Carcinoma a cellule di Merkel 89
3.1 Note introduttive 89
3.2 Diagnostica 90
3.2.1 Diagnostica anatomo-patologica 91
3.2.2 Diagnostica strumentale radiologica (vedasi parte generale, cap. 1 paragrafo 1.4) 92
3.2.3 Diagnostica strumentale funzionale 92
3.2.3.1 Biopsia del Linfonodo Sentinella 92
3.2.3.2 18FDG-PET/CT 93

3.2.3.3 68Ga-DOTA peptidi PET/CT 94
3.3 Stadiazione 95
3.4 Malattia resecabile 96
3.4.1 Stadio localizzato 96
3.4.2 Stadio localmente avanzato 97
3.5 Malattia non resecabile 102
3.5.1 Stadio localmente avanzato 102
3.5.2 Stadio metastatico 103
4. Terapia delle sindromi 106
4.1 Sindrome da carcinoide 106
4.2 Sindrome di Zollinger – Ellison (ZES) 109
4.3 Sindrome di Cushing 112
4.4 Inappropriata secrezione di ADH (SIADH) 115
4.5 Terapia dell'ipoglicemia paraneoplastica da tumori non insulari e terapia della sindrome ipoglicemica iperinsulinemica da insulinomi. 118
4.6 Ipercalcemia paraneoplastica 120
4.7 Acromegalia da GHRH ectopico 122
5. Feocromocitoma/Paraganglioma 124
5.1 Aspetti anatomo-patologici 124
5.1.1 Aspetti morfologici 124
5.1.2 Profilo immunoistochimico 125
5.1.3 Profilo molecolare e genetico 125
5.2 Aspetti radiologici 131
5.3 Aspetti medico-nucleari 133
5.4 Aspetti genetici 136
5.5 Applicazioni terapeutiche 141
5.5.1 Chemioterapia 142
5.5.2 Terapia biologica 143
5.5.3 Terapia medico-nucleare 145
5.5.4 Chirurgia del feocromocitoma 146
5.5.5 Chirurgia del paraganglioma addominale extrasurrenalico 149
6. Neoplasia endocrina multipla di Tipo 1 (MEN1) 151
Introduzione 151
6.1 Epidemiologia 151
6.2 Aspetti clinici e diagnosi 151
6.3 Terapia 153
6.4 Analisi mutazionale del gene MEN1 157
6.5 Follow-up 157
7. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN2) 160
7.1 Introduzione 160
7.1.2 MEN 2A 160
7.1.3 Carcinoma midollare della tiroide (FMTC) 160
7.1.4 MEN-2B 161
7.1.5 Aspetti genetici della MEN 2 161
7.2 Carcinoma midollare tiroideo (MTC) 166
7.2.1 Aspetti clinici 166
7.2.2 Aspetti diagnostici 166
7.2.3 Aspetti terapeutici 168
7.2.4 Follow up 175
7.3 Feocromocitoma 177
7.3.1 Aspetti clinici 177
7.3.2 Diagnosi 178
7.3.3 Terapia 179

Algoritmi

8.0 Indice algoritmi……201

8.1 Sospetto di GEP-NEN.....201
8.2 Diagnosi Anatomo-Patologica.....204
8.3 Sindromi cliniche.....209
8.4. Sindromi ereditarie.....213
8.5 Diagnosi e stadiazione morfologica.....216
8.6 Diagnosi e stadiazione funzionale.....218
8.7 Impostazione terapeutica nelle NEN.....225

Quesiti

9.1. GEP.....236
Q1 - Requisiti per una corretta diagnosi di NEN.....236
Q2 - Indicazione a terapia con Analoghi della Somatostatina a lento rilascio.....238
Q3 - Indicazione a chemioterapia.....240
Q4 - Indicazione a chemioterapia.....243
Q5 - Carcinoidi gastrici: ruolo della endoscopia.....245
Q6 - Carcinoidi gastrici: ruolo degli analoghi della somatostatina.....246
Q7 - PanNEN: ruolo della resezione chirurgica nei piccolo noduli <2 cm......248
Q8 - PanNEN: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica.....249
Q9 - PanNEN: diagnosi dell'insulinoma.....251
Q10 – GEP-NEN: indicazioni a terapia con Everolimus.....252
Q11 - PanNEN: indicazione a terapia con Sunitinib.....254
Q12 – PanNET G3: indicazione ad utilizzo di Everolimus e Sunitinib.....242
Q13 - NEN del piccolo intestino: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica.....244
Q14 - NEN del piccolo intestino: ruolo della terapia Radiorecettoriale.....245
Q15 - NEN del piccolo intestino: ruolo del 5-HIAA nella diagnosi.....247
Q16 - NEN del piccolo intestino: ruolo della radiologia nella ricerca della malattia primitive occulta.....261
Q17 - NEN: ruolo del trapianto di fegato.....263
9.2 NEN toraciche.....265
Q18 – Resezione broncoscopica.....265
Q19 – Ruolo della chirurgia radicale.....266
Q20 – Ruolo della chemioterapia nei carcinoidi bronchiali.....268
Q21 – Ruolo di everolimus nei carcinoidi bronchiali.....269
9.3 Sindromi non ereditarie.....271
Q22 – Surrenectomia bilaterale in pazienti con syndrome di Cushing refrattaria a terapia medica.....273
9.4. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN 1).....275
Q23 - Paratiroidectomia totale in pazienti con iperparatiroidismo in MEN-1.....275
Q24 - Terapia con cinacalcet o chirurgia in pazienti con iperparatiroidismo primitive in MEN-1.....276
Q25 – Chirurgia in pazienti con NET del pancreas < 2 cm e MEN -1.....277
9.5. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN 2).....282
Q26 – Ruolo della tiroidectomia profilattica nei portatori di mutazione RET.....283

Appendice 1

Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN……192

Figura 2. Algoritmo di impostazione diagnostica nel sospetto di sindrome da carcinoide……200
Figura 3. Criteri di impostazione terapeutica in una NEN avanzata del pancreas……216

Si specifica che alcuni capitoli e paragrafi di questo testo rimandano Agli Algoritmi (A) o ai Quesiti (Q) rispettivamente dei capitoli 8 e 9.

Figura 4. Impostazione terapeutica in pazienti con sindrome da carcinoide……..221

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 linfoadenectomia (<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 inconsiderazione 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 inconsiderazione 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 √**.**

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

<table>
<tr><td colspan="7">QUESITO xx: …….</td></tr>
<tr><td colspan="7">RACCOMANDAZIONE:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Forza della raccomandazione:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Votazione forza raccomandazione</td><td colspan="3">Votazione bilancio Beneficio/Danno</td></tr>
<tr><td>Positiva forte</td><td>Positiva debole</td><td>Negativa debole</td><td>Negativa forte</td><td>Favorevole</td><td>Incerto</td><td>Sfavorevole</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="7">Implicazioni per le ricerche future:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Certezza delle Prove

La certezza delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:</td></tr>
<tr><td colspan="7">Certezza globale delle prove: …….</td></tr>
</table>

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione. Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	**Positiva forte**
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

** 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

Nota editoriale alla Metodologia SIGN applicata alle Linee Guida:

Le evidenze scientifiche relative alle Neoplasie Neuroendocrine sono poche e con qualità globale delle

evidenze bassa. Per tale ragione, è possibile che gli esperti del settore, nel formulare e scrivere tali Linee Guida, abbiano necessariamente dovuto basarsi sui dati di letteratura presenti, sebbene molti di essi non siano sostenuti da studi clinici di qualità come spesso accade in neoplasie a bassa incidenza. Per tale ragione, è possibile creare confusione nell'utilizzatore finale di tale lavoro nel notare che raccomandazioni "forti" siano basate su evidenze "basse".

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

1. GEP - NEN

Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) originano dal sistema neuroendocrino diffuso e, pertanto, possono insorgere in qualsiasi distretto corporeo. Nei due terzi dei casi nascono nel tratto gastroenteropancreatico (GEP) (1). Le NEN sono abitualmente considerate neoplasie rare se confrontate in termini di incidenza con le corrispondenti neoplasie non-neuroendocrine. La loro frequenza, tuttavia, è notevolmente aumentata negli ultimi decenni, come riportato da studi epidemiologici eseguiti sui registri SEER negli Stati Uniti, che riportano un aumento da 1 a 5 nuovi casi/100.000 abitanti/anno. In considerazione della più favorevole prognosi delle GEP-NEN rispetto alle neoplasie non-neuroendocrine, la prevalenza delle GEP-NEN è di 35 casi/100.000 abitanti, cioè subito dopo quella dell'adenocarcinoma del colon-retto e prima di tutti gli altri adenocarcinomi del tratto gastroenterico (1). In Italia l'incidenza stimata dei NEN nel 2015 era di 2697 casi e la prevalenza stimata nel 2010 era di 23937 casi, con una sopravvivenza a 5 anni del 63% (2).

I principali fattori prognostici negativi delle NEN sono la sede del tumore primitivo (le NEN pancreatiche hanno in genere una prognosi peggiore rispetto a quelle intestinali), lo stadio secondo il TNM, la classificazione istopatologica OMS, che esprime sia l'aspetto morfologico del tumore sia la sua attività proliferativa in termini di numero di mitosi o indice di proliferazione (Ki67) (3-7). Esso non solo correla significativamente con la sopravvivenza globale, ma anche con la progressione della malattia nei pazienti con NEN pancreatica (PanNEN) in fase avanzata (8,9), e con la recidiva tumorale nei pazienti sottoposti a chirurgia curativa per PanNEN (10).

Ulteriori fattori prognostici sono rappresentati dalla espressione dei recettori della somatostatina (che predice un comportamento clinico più favorevole rispetto alla non espressione), dalla velocità di evoluzione spontanea del tumore e dall'età del paziente.

Sul piano clinico le GEP-NEN vengono comunemente distinte in funzionanti e non funzionanti, in relazione alla presenza o meno di una sindrome clinica correlata alla produzione ed immissione in circolo di una o più sostanze ormonali.

Diagnosi, classificazione, inquadramento morfologico e funzionale

1.1 Diagnostica anatomo-patologica

(Vedasi Q1– Quesiti e Capitolo 8.2 Algoritmi)

1.1.1 Premessa

La diagnosi di GEP NEN richiede come condizione necessaria e sufficiente la conferma diagnostica isto-citopatologica.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi anatomo-patologica di GEP-NEN può essere posta anche da patologi non dedicati; per i casi dubbi è raccomandata la revisione da parte di un panel di esperti patologi all'interno di gruppi multidisciplinari di diagnosi e cura (1,3). Il percorso diagnostico istologico è indicato nella classificazione OMS del 2019 (36) sintetizzata in tabella 1.

Le GEP NEN sono tutte potenzialmente maligne (4). La classificazione OMS 2019, riprendendo il razionale delle precedenti classificazioni del 2017 e del 2010, indica che siano classificate in base a sede, grado di differenziazione, grado di malignità e stadio di malattia (oltre alla eventuale caratterizzazione della produzione ormonale), definendo i criteri applicativi per il successivo iter diagnostico (4-7,36) (Tabella 1).

Tabella 1: Classificazione OMS 2019

Diagnosi	Grado	Indice Mitotico	Ki67 %	Differenziazione
1.Tumore neuroendocrino (NET)	1	<2/10HPF	≤ 2%	Ben differenziato
2.Tumore neuroendocrino (NET)	2	2-20/10HPF	3-20%	Ben differenziato
3.Tumore neuroendocrino (NET)	3	>20	>20%	Ben differenziato
3.Carcinoma neuroendocrino (NEC)		>20/10HPF	>20%	Poco differenziato
4.Neoplasie miste non neuroendocrine** – neuroendocrine (MiNEN)	-	-	-	Poco differenziato Ben differenziato°
5.Lesioni iperplastiche e pre-neoplastiche	-	-	-	-

°in rarissimi casi la componente neuroendocrina può corrispondere a forme di NET G1 o G2 (8); in considerazione della maggiore frequenza dell'associazione con la componente NEC e soprattutto in virtù del maggior peso nel guidare la prognosi da parte di questa componente è consigliabile l'uso della definizione MANEC in associazione alla nuova sigla MiNEN.

**la componente non neuroendocrina non deve essere necessariamente di tipo ghiandolare (8) (adenoma e/o adenocarcinoma), nel pancreas è frequente l'associazione con il carcinoma acinare (9) e nelle zone di passaggio esofago-gastrico ed ano-rettale è frequente l'associazione con il carcinoma squamoso (8).

Le classificazioni WHO sono specificamente intese (10, 11) per neoplasie asportate chirurgicamente, il loro utilizzo in campioni citologici e/o istologici bioptici è possibile con maggiore riproducibilità e sensibilità nei NEC (12); nei NET, in particolare in piccoli campioni, è invece opportuno specificare nel referto istologico il limite applicativo intrinseco al tipo di materiale per la definizione del valore percentuale del Ki67 e/o dell'indice mitotico, e di conseguenza del *grading* finale (13, 14).

1.1.2 Caratterizzazione morfologica

Le GEP NEN si distinguono in "tumori" e "carcinomi" (vedi Tab. 1)
I **NET** hanno pattern morfologico, ***"organoide"*** (a nidi, trabecole oppure solido) con rarissime atipie; i NET vengono distinti in due categorie prognostiche: **NET G1, NET G2 e NET G3** esclusivamente grazie alla conta mitotica e/o alla valutazione del valore percentuale dell'espressione immunoistochimica del Ki67.

I NEC presentano ***crescita diffusa, solida***, con estesa ***necrosi*** e numerose ***atipie citologiche*** e sono distinti in due sottogruppi morfologici, a piccole ed a grandi cellule (15-18).
Le definizioni derivanti dalla classificazione OMS 2019 devono essere necessariamente integrate e completate dalla definizione dello stadio TNM (estensione dell'invasione neoplastica) (3, 10, 11, 19-23).
Ulteriori parametri non sono obbligatori per tutti i referti di GEP-NEN, ma possono risultare utili in specifici casi: dimensioni del tumore, multicentricità, presenza di invasione vascolare e/o perineurale, stato dei margini di resezione chirurgica, distanza del tumore dai margini stessi.
Ad esempio nei NET appendicolari è necessario avere la dimensione macroscopica del tumore, lo stato dei margini e dell'infiltrazione del meso.
Nello stomaco, è consigliata la valutazione quantitativa e qualitativa delle lesioni iperplastiche e/o displastiche delle cellule enterochromaffin-like (ECL) nel contesto di gastrite cronica atrofica del corpo gastrico (24, 25).

1.1.3 *Immunoprofilo*

L'identificazione del fenotipo neuroendocrino prevede l'impiego di marcatori immunoistochimici capaci di definire la natura neuroendocrina della neoplasia: Cromogranina A (CgA) e Sinaptofisina (SIN). I restanti marcatori generali neuroendocrini CD56 (N- CAM), PGP 9.5, NSE (enolasi neurono specifica) sono poco affidabili e riproducibili, nelle condizioni in cui la natura neuroendocrina della neoplasia è sostenuta solo da uno di questi in assenza di convincente positività almeno per sinaptofisina è opportuno discutere il caso nell'ambito di un board multidisciplinare (Tabella 2).

Tabella 2: Marcatori per la caratterizzazione delle GEP NEN

Ruolo del marcatore	Tipo di marcatore
Diagnostico di NEN	SIN, CgA
Distribuzione nei NET	SIN e CgA espresse nel 100% delle cellule neoplastiche
Distribuzione di NEC	SIN nel 100% delle cellule neoplastiche; CgA presente ma in % inferiori al 100% delle cellule neoplastiche
Indicativo di sede primitiva*	CDX2, Islet-1, TTF1
Prognostico (per il *grading*)	Ki67
"Predittivo" (per terapia con analoghi somatostatina)	Recettore somatostatina sottotipo 2A (sstr-2A)
Genetico	geni di MEN1, VHL, TSC, NF1

*: solo nei NET. CDX2, Islet1 e TTF1, possono essere espressi nei NEC, con percentuale variabile, in tutte le varie sedi dell'apparato digerente.

I NEC preservano la positività per SIN ma possono mostrare espressione ridotta di CgA. L'iter diagnostico morfologico ed immunoistochimico per la NEN scarsamente differenziate presentano caratteri morfologici ed immunoistochimici che le apparentano alla grande famiglia dei tumori solidi a piccole cellule blu, è opportuno in casi dubbi ricorrere anche a tecniche FISH e PCR per la definizione del corretto fenotipo tumorale (27).
Ancorché la secrezione ormonale non sia sinonimo di sindrome ormono-correlata e non rappresenti pertanto prova di funzionalità della NEN, la definizione del profilo di produzione ormonale (insulina, glucagone, somatostatina, polipeptide intestinale vasoattivo, gastrina, serotonina, calcitonina) è un utile complemento alla diagnosi (soprattutto per NEN pancreatiche e duodenali).

Per definire l'origine di un NET a primitività occulta possono essere utili fattori trascrizionali quali TTF-1 (origine polmonare) (28), CDX-2 (origine gastroenteropancreatica, con espressione più intensa ed estesa per le sedi intestinali) (29), Islet-1 (origine pancreatica) (30). Le informazioni ottenute dall'uso di questi marcatori vanno comunque interpretate in un contesto clinico appropriato in considerazione del fatto che l'affidabilità dell'espressione di questi fattori di trascrizione è inversamente proporzionale al grado di differenzaizione della NEN, infatti sono descritte espressioni aberranti di TTF-1 (28), Islet1(31) e CDX-2 (32) in forme scarsamente differenziate di sedi extrapolmonari o extraintestinali.

La ricerca immunoistochimica dei SSTR è considerata opzionale, è ristretta al sottotipo 2 (SSTR-2) ed eventualmente al 3 e 5, che sono i recettori bersaglio di octreotide e lanreotide, è consigliato l'uso di anticorpi monoclonali ed interpretata come positiva in presenza di un *pattern* di reattività di membrana per la cui valutazione è consigliabile l'uso di *score*, secondo proposte pubblicate e validate (33).

1.1.4 *Grading*

La recente classificazione OMS 2019 identifica le GEP NENs, in funzione degli aspetti morfologici istopatologici e dell'attività proliferativa del tumore, espressa come ***grading (G)*.**
Il grading rende conto dell'indice proliferativo del tumore, inteso come numero di mitosi su 10 campi ad alto ingrandimento (HPF, *High Power Field*, con ingrandimento minimo 40X) o, meglio, come valore di Ki67, parametro immmunoistochimico che si ottiene misurando la percentuale di cellule positive all'anticorpo MIB-1 su 500-2.000 cellule, valutato nell'area di maggiore marcatura nucleare.
Lo schema prevede la valutazione della conta mitotica e dell'indice di proliferazione con Ki67 (utilizzando l'anticorpo monoclonale MIB1) per definire tre gradi di differenziazione della NEN: NET G1, NET G2, NET G3 (quest'ultima categoria discussa sotto in dettaglio) e NEC.
Il ***cut-off*** proposto per distinguere NET G1 rispetto a NET G2 è di 2 mitosi /10 HPF e 3% di indice Ki67. Una conta mitotica superiore a 20/10 HPF e un indice Ki67 superiore a 20% definisce i NEC (10, 11).
Si raccomanda di contare le mitosi in 40 HPF in aree di maggiore densità mitotica, e di valutare il Ki67 contando 500-2000 nuclei in aree di maggiore proliferazione (10, 11).
I suddetti principi proposti inizialmente nella classificazione OMS 2010 sono stati parzialmente modificati (vedi dettagli sotto) nella classificazione del 2017 che riguardava solo la sede pancreatica (12). Il risultato delle modifiche apportate alla classificazione OMS 2010 nella versione 2017 per la sola sede pancreatica è condensato, recepito ed esteso a tutto l'apparato Gastro-Entero-Pancreatico nella la classificazione OMS 2019 (36).
Di seguito le principali modifiche:

- **valore di *cut-off* di Ki67** tra NET G1 e G2 dal 2% al 3%;
- **categoria NET G3**, caratterizzata da neoplasie ben differenziate ma ad indice proliferativo Ki67 superiore al 20%. La categoria dei NET G3 include neoplasie neuroendocrine caratterizzate da elevata attività proliferativa, ma morfologia ben differenziata, tipica dei NET. La necessità di individuare questo nuovo sottogruppo è nata dall'osservazione di un andamento clinico più favorevole e una differente risposta alle terapie mediche di questo sottogruppo di pazienti rispetto ai pazienti con neoplasia scarsamente differenziata

Neoplasie miste MiNEN (*mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm*). Vengono considerate tali le neoplasie nelle quali le due componenti, neuroendocrina e non-neuroendocrina, siano rappresentate entrambe in almeno il 30% delle cellule tumorali (8). Il termine MiNEN nasce dalla necessità di considerare la rara eventualità in cui la componente neuroendocrina sia di tipo ben differenziato. È tuttavia consigliabile, nei casi di gran lunga più frequente in cui la neoplasia mista si presenti con NEC, associare al nuovo termine il precedente MANEC, in cosiderazione del rilevante valore predittivo sull'outcome clinico esercitato dalla componente NEC; a questo proposito sarebbe opportuno esplicitare anche il valore di Ki-67 % della componente NEC, risultato il più potente predittore indipendente di sopravvivenza nei pazienti affetti da MANEC (37).

1.1.5 Staging

La stadiazione delle NEN sottoposte a intervento chirurgico radicale segue lo schema del sistema TNM pubblicato dalla UICC/AJCC (7° edizione) per le singole sedi (stomaco, ileo, appendice, colon-retto, pancreas) (20, 21, 23). L'ENETS ha pubblicato un sistema di stadiazione per le NEN delle diverse sedi che è in parte simile a quello dell'UICC, mentre si discosta da questo per le localizzazioni gastriche, appendicolari e pancreatiche (11).
Recenti evidenze indicano che la stadiazione secondo ENETS delle NEN pancreatiche risulta superiore allo schema UICC nella possibilità di stratificare i pazienti in gruppi prognosticamente significativi (10). In sede appendicolare, entrambi gli schemi di stadiazione correlano con la sopravvivenza, e lo schema UICC appare lievemente superiore in termini di significatività statistica (35).
In assenza di studi clinici che dimostrino quale sia il sistema di stadiazione maggiormente informativo in termini prognostici è consigliabile applicare entrambi gli schemi.

In conclusione, i requisiti minimi indispensabili in un esame istologico* possono essere riassunti come segue:

1.Morfologia tumorale (ben differenziato o scarsamente differenziato) 2.Immonoistochimica per Cromogranina A e Sinaptofisina 3.Proliferazione tumorale: Ki-67 e indice mitotico

* in caso di materiale operatorio, è necessario integrare il referto anatomo-patologico con la valutazione della:
-angio-invasione
-invasione perineurale
-invasione locale: profondità d'invasione per i visceri ed infiltrazione del parenchima esocrino nel pancreas.
- stadio secondo TNM

Bibliografia

1.Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes inpatients with neuroendocrine tumors in the United States. JAMA Oncol 2017;3:1335–1342.
2.AIRTUM. ITALIAN CANCER FIGURES–REPORT 2015. Epidemiol Prev 2016; 40(1 Suppl 2).
3.Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut. 2012;61:6-32.
4.Bosman FT. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System. IARC Press. 2010.
5.Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. Pancreas. 2010;39:753-66.
6.Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: Analysis of factors associated with disease progression. J Clin Oncol 2011;29:2372–2377.Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. Pancreas. 2010;39:713-34.
7.La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): Unifying the Concept of a Heterogeneous Group of Neoplasms. Endocrine pathology. 2016.
8.La Rosa S, Adsay V, Albarello L, Asioli S, Casnedi S, Franzi F, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. The American journal of surgical pathology. 2012;36:1782-95.
9.Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. Journal of the National Cancer Institute. 2012;104:764-77.
10.Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2006;449:395-401.
11.Carlinfante G, Baccarini P, Berretti D, Cassetti T, Cavina M, Conigliaro R, et al. Ki-67 cytological index can distinguish well-differentiated from poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative cytohistological study of 53 cases. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2014;465:49-55.
12.Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. In: WHO Classification of Tumours of Endocrine Or- gans. WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Editors). 2017, page 209–239.
13.Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, Borra T, Boschetti M, Fiocca R, et al. Grade Increases in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. Neuroendocrinology. 2015.
14.Tatsumoto S KY, Sakurai Y, Shinohara T, Katanuma A, Maguchi H. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopici ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. Abdom Imaging. 2013;38:358-66.
15.Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19:903-8.
16.Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14:7798-803.
17.Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14:541-8.

18.Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocrine-related cancer. 2005;12:1083-92.
19.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. 2010;456:595-7.
20.Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. Neuroendocrinology. 2012;95:135-56.
21.Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95:157-76.
22.Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2010;23:824-33.
23.Sobin LH. TNM classification of malignant tumors,7th edition. . UICC. 2009.
24.Peghini PL, Annibale B, Azzoni C, Milione M, Corleto VD, Gibril F, et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas. Gastroenterology. 2002;123:68-85.
25.Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O, Klersy C, Manca R, Alvisi C, et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. Human pathology. 2013;44:1827-37.
26.La Rosa S, Marando A, Gatti G, Rapa I, Volante M, Papotti M, et al. Achaete-scute homolog 1 as a marker of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of different sites: a validation study using immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction on 335 cases. Human pathology. 2013;44:1391-9.
27.Milione M, Gasparini P, Sozzi G, Mazzaferro V, Ferrari A, Casali PG, et al. Ewing sarcoma of the small bowel: a study of seven cases, including one with the uncommonly reported EWSR1-FEV translocation. Histopathology. 2014;64:1014-26.
28.Zhang C, Schmidt LA, Hatanaka K, Thomas D, Lagstein A, Myers JL. Evaluation of napsin A, TTF-1, p63, p40, and CK5/6 immunohistochemical stains in pulmonary neuroendocrine tumors. American journal of clinical pathology. 2014;142:320-4.
29.Zimmermann N, Lazar-Karsten P, Keck T, Billmann F, Schmid S, Brabant G, et al. Expression Pattern of CDX2, Estrogen and Progesterone Receptors in Primary Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Metastases. Anticancer research. 2016;36:921-4.
30.Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M, Schmid S, Soltermann A, Moch H, et al. Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. The American journal of surgical pathology. 2008;32:420-5.
31.Agaimy A, Erlenbach-Wunsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, et al. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26:995-1003.
32.Bari MF, Brown H, Nicholson AG, Kerr KM, Gosney JR, Wallace WA, et al. BAI3, CDX2 and VIL1: a panel of three antibodies to distinguish small cell from large cell neuroendocrine lung carcinomas. Histopathology. 2014;64:547-56.
33.Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, La Rosa S, Rapa I, Ferrero A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2007;20:1172-82.
34.WHO classification of Tumours Editorial Board. Digestive Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 (WHO Classification of tumours series 5th ed.; vol1).
35.Volante M, Daniele L, Asioli S, Cassoni P, Comino A, Coverlizza S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. The American journal of surgical pathology. 2013;37:606-12.
36.WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency fir Research on cancer; 2019 (WHO classification of tumours seires,5th ed; vol.1) http://publications.iarc.fr/579
37.Milione M, Maisonneuve P, Pellegrinelli A, Grillo F, Albarello L, Spaggiari P,Vanoli A, Tagliabue G, Pisa E, Messerini L, Centonze G, Inzani F, Scarpa A,Papotti M, Volante M, Sessa F, Fazio N, Pruneri G, Rindi G, Solcia E, La Rosa S, Capella C. Ki67 proliferative index of the neuroendocrine component drives MANEC prognosis. Endocr Relat Cancer. 2018 May;25(5):583-593.

1.2 Diagnostica di laboratorio
(Vedasi capitolo 8.1 – Algoritmi)

Negli scorsi anni è stata posta molta enfasi sulla diagnosi biochimica delle NEN, per la convinzione che questi tumori fossero caratterizzati da una peculiare attività secernente e da una specifica sindrome clinica correlata.
In realtà, la letteratura scientifica più recente ha ridimensionato notevolmente il concetto di diagnosi biochimica di queste malattie, anche in relazione al consistente numero di falsi positivi di alcuni dei *markers* tumorali più diffusi (1).
In particolare, dunque, la diagnostica di laboratorio mantiene un suo ruolo clinicamente rilevante nelle seguenti condizioni:

- Nella "sindrome da carcinoide", il marker tumorale specifico è il dosaggio nelle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA). L'accuratezza di questo marker è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al *cut-off* massimo (valore almeno doppio rispetto a quello massimo normale) (2). E' indispensabile, per evitare falsi positivi significativi, che il paziente rispetti precise indicazioni dietetiche prima di raccogliere il campione (evitare ananas, banane, kiwi, prugne, frutta secca, frutta esotica, bevande alcooliche, formaggi stagionati, fumo). Con tali accortezze, il test ha una sensibilità di circa il 70% e una specificità fino al 100%. Per tali motivi, l'utilizzo del dosaggio del 5-HIAA dovrebbe essere limitato ai pazienti con diagnosi di NEN 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.
- Nella diagnosi di ZES associata al gastrinoma, livelli elevati di gastrinemia basale si riscontrano nel 98-99% dei pazienti (2). La gastrinemia basale maggiore di 10 volte rispetto al valore massimo normale si osserva nel 40% circa dei pazienti e tale riscontro è altamente indicativo della presenza di una ZES. Una maggiore accuratezza diagnostica si ottiene eseguendo il test alla secretina, ovvero effettuando dosaggi seriati di gastrinemia dopo stimolo sottocutaneo con secretina (0.4 ug/Kg). Un incremento dopo stimolo di almeno 120 pg/ml è indicativo di ZES (sensibilità 94%, specificità 100%). Possibili falsi positivi nel dosaggio di gastrinemia basale (ma non di gastrinemia dopo stimolo secretinico) sono l'uso di inibitori della pompa protonica e la presenza di una gastrite cronica atrofica. Tali condizioni vanno rigorosamente investigate prima di attribuire una ipergastrinemia ad una condizione di ZES.
- Nella diagnosi di insulinoma, la combinazione di elevati livelli di insulinemia associati a ipoglicemia (< 45 mg/dl), ed elevati valori di C-peptide (> 200 pmol/L) è suggestiva di sindrome da insulinoma. Il test del digiuno con misurazione dei tre parametri suddetti in un periodo di 72 ore consente di raggiungere un'accuratezza diagnostica del 100%.
- Nella diagnosi di glucagonoma viene raccomandata la valutazione della glicemia ed il dosaggio del glucagone, che deve essere inappropriatamente elevato (> 500-1000 pg/ml). Livelli inferiori di glucagone si possono associare a cirrosi, pancreatite, diabete mellito, digiuno prolungato, sepsi, ustioni, insufficienza renale, iperglucagonemia familiare ed acromegalia.

A fronte dei suddetti markers specifici, la Cg-A è considerata il principale marker generico, ovvero utilizzabile indipendentemente dalla presenza di una attività secernente specifica del tumore e dalla eventuale sindrome correlata, essendo valida anche per le NEN non funzionanti.
Si tratta di una glicoproteina presente nei granuli citoplasmatici di tutte le cellule neuroendocrine diffuse nell'organismo, la cui accuratezza diagnostica varia molto in funzione del tipo di tumore, dell' estensione della malattia, e del tipo di metodica utilizzata per il dosaggio.

La sensibilità oscilla tra il 70% e il 90% (2), la specificità varia notevolmente e risente di numerosi possibili falsi positivi, tra i quali la gastrite cronica atrofica del corpo-fondo gastrico, l'infezione da Helicobacter pylori, l'utilizzo di inibitori della pompa protonica, le malattie infiammatorie croniche, l'ipertensione arteriosa non controllata.

A causa dei numerosi e frequenti possibili falsi positivi, e delle diversità metodologiche nella misurazione plasmatica della CgA, questo *marker* non dovrebbe essere utilizzato come *screening* nell'approccio a pazienti che presentano generici sintomi gastrointestinali che solo eccezionalmente sono riferibili alla presenza di una NEN. L'uso della CgA è, infatti, limitato ai pazienti con una diagnosi documentata di NEN per monitorare l'andamento della malattia durante il *follow-up* e la risposta alla terapia medica (3-7). L'enolasi neurone specifica (NSE) è un'enolasi presente nei neuroni e nelle cellule neuroendocrine e può essere indicativo per neoplasie che originano da questi tipi di cellule. L'NSE non è in grado di distinguere tra diversi istotipi di NENs ma livelli elevati di NSE sono stati invocati come potenzialmente utili nell'identificazione di tumori scarsamente differenziati. L'NSE non è più comunemente usato nella pratica clinica in quanto non offre particolari benefici rispetto alla CgA e per la limitata accuratezza e sensibilità.

1.3 Diagnostica strumentale radiologica

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 neuroendoecrino 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 sensibilita' complessiva e'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 e' stata del 33% (3/9: 95%CI: 7–70%).
Le rimanenti 6 lesioni non apprezzabili alla entero-TC avevano un diametro di 5.7 mm ± 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.
La studio ha mostrato dati sulla sensibilità incoraggianti :

- per singolo paziente del 95% (18/19)
- per lesione del 74%; che sale nelle lesioni >10mm al 94% mentre per le lesioni <10mm 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 puo' 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 cosidetta primitività occulta l'Entero-TC (1-7) potrebbe essere presa in considerazione.	**Positiva debole**

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, AoutM, Hoeffel C, Vicaut E, Placé V, BoudiafM. 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.
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, Ruszniewski 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.

1.4 Diagnostica nucleare

Introduzione

La cellula neuroendocrina offre diversi target per lo studio funzionale medico nucleare. Infatti ad oggi sono disponibili sia radiofarmaci che si legano a recettori cellulari (in particoalre i recettori per la somatostatina, SSTR) sia radiofarmaci metabolici.
La prima metodica medico nucleare recettoriale impiegata con successo per lo studio delle NEN è stata la scintigrafia con 111In-pentetreotide o OctreoScan® (SRS, somatostatin receptor scintigraphy), che sfruttando un radiofarmco recettoriale ha permesso la dimostrazione in vivo della presenza di recettori per la somatostatina sulle cellule dei NET. L'introduzione della SRS ha completamente rivoluzionato l'approccio diagnostico dei NET grazie alla superiore accuratezza rispetto alle metodiche di imaging morfologico. Tuttavia la SRS è stata ampiamente superata nell'ultimo decennio da più moderne tecnologie, in particolare dalla PET/CT e, in misura minore, dalla SPECT/CT, grazie alla superiore perfomance diagnostica. In particolare, la PET/CT, grazie alla superiore risoluzione spaziale ed alla possibilità di poter acquisire immagini con radiofaramci sia recettoriali che metabolici, permette una caratterizzazione biologica completa della malattia. In particolare nelle NEN ben differenziate, la presenza dei recettori della somatostatina è messa in evidenza mediante l'impiego di radiofaramci analoghi della somatostatina marcati con 68Gallio (68Ga), risultando una metodica imprescindibile prima di iniziare la terapia radiometabolica (PPRT)
Infatti le cellule delle NEN, in particolare le forme ben differenziate, esprimono i SSTR, soprattutto il sottotipo 2 (SSTR-2).
Le indicazioni allo studio funzionale medico-nucleare delle GEP NEN sono la stadiazione (caratterizzazione del primitivo e delle lesioni metastatiche linfonodali e a distanza), la localizzazione del tumore primitivo ignoto in pazienti con metastasi neuroendocrine accertate, la dimostrazione in vivo dell'espressione dei SSTR sulle cellule neuroendocrine (per la pianificazione terapeutica con analoghi caldi o freddi della somatostatina), la ristadiazione post-terapia.
Utilizzando invece radiofarmaci metabolici la PET/TC permette anche la valutazione del metabolismo glucidico (indice di aggressività tumorale) mediante l'impiego del 18F-FDG o di quello delle amine biogene nel caso della 18F-DOPA.

Sebbene le attuali linee guida internazionali (EANM, ENETS) annoverino tra le metodiche funzionali la SRS, la SPECT/CT e la PET/CT con traccianti recettoriali tra le opzioni diagnostiche, la superiorità della PET/TC la

rende la metodica di scelta.

Imaging funzionale scintigrafico

L'111In-pentetreotide è stato il primo radiofarmaco approvato per l'imaging delle NEN mediante SRS. Le linee guida della società euroepa di medicina nucelare (EANM) definiscono gli aspetti procedurali per l'acquisizione delle immagini (44-47).
La distribuzione fisiologica del radiofarmaco impiegato dalle metodiche scintigrafiche comprende la milza, il fegato e i reni, insieme ad una variabile visualizzazione di ipofisi, tiroide, vescica e intestino. Le immagini devono essere interpretate alla luce delle informazioni cliniche, anche se, in generale, le aree che mostrano una captazione superiore alla normale distribuzione nel fegato sano sono classificate come positive.

Possibili fonti di false positività includono aree di infiammazione e flogosi mentre le false negatività sono ascrivibili principalmente a lesioni sub-centimetriche (soprattutto in assenza di acquisizioni SPECT/TC), i reperti patologici in sedi di fisiologica biodistribuzione (il radiofarmaco usato nella scintigrafia presenta elevata fissazione a carico del fegato e dell'intestino, frequenti sedi di localizzazione delle NEN) o nel caso di reperti patologici che esprimono i SSTR in maniera bassa o variabile (forme scarsamente differenziate, neuroblastoma, feocromocitoma, insulinoma).
La sensibilità della SRS nelle GEP NEN varia dal 75 al 100% (47-52). Data la loro eterogeneità, le NEN in generale possono essere classificate in tumori ad alta sensibilità (sensibilità della scintigrafia recettoriale >75%), come ad esempio le forme ipofisarie, GEP, i paragangliomi, i carcinomi polmonari a piccole cellule, e tumori a sensibilità intermedie (sensibilità della scintigrafia recettoriale compresa tra 40 e 75%), come l'insulinoma, il carcinoma midollare della tiroide, e il feocromocitoma (53).

PET/TC con 68Ga-peptidi

La PET/TC con radiofarmaci beta-emittenti (marcati con 68Gallio) analoghi della somatostatina (68Ga-DOTA-peptidi) rappresenta la metodica di scelta per lo studio funzionale medico-nucleare delle NEN. I tre analoghi più comunemente usati sono DOTA-Tyr3-octreotide (DOTA-TOC), DOTA-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) e DOTA-Nal3-octreotide (DOTA-NOC). Tutti i sopracitati radiofarmaci presentano buona affinità per i SSTR-2 (soprattutto il DOTA-TATE) mentre solo il DOTANOC presenta un'affinità anche per i SSTR-3 e 5. Dal punto di vista clinico, tuttavia, non vi sono evidenze che dimostrino che, a queste differenze di affinità recettoriale, corrispondano significative differenze cliniche. Pertanto, nella pratica clinica, questi radiofarmaci vengono usati indifferentemente (tuttavia si rammenta che i valori del SUVmax non sono direttamente confrontabili).
La PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi offre diversi vantaggi rispetto alla scintigrafia convenzionale (54-55):

- più elevata risoluzione spaziale (soprattutto rispetto alla scintigrafia convenzionale, che non permette la caratterizzazione di lesioni di dimensioni inferiori al cm, mentre è doveroso ricordare come tale vantaggio sia di entità più ridotta se si considerano i nuovi tomografi SPECT/CT);
- più favorevole biodistribuzione dei radiofarmaci PET rispetto a quelli impiegati per la scintigrafia (minor fissazione a livello epatico ed intestinale, frequenti sedi di insorgenza di NEN).
- analisi semi-quantitativa dell'entità della fissazione del radiofarmaco a carico delle lesioni; questa viene effettuata usualmente mediante stima del SUVmax (maximum standardised uptake value) che permette, a parità di radiofarmaco impiegato, di effettuare confronti diretti delle variazioni della fissazione nel tempo;
- minor tempo di esecuzione (di circa 2 ore per la PET/CT rispetto alle acquisizioni a 4-24 ore per la scintigrafia convenzionale).

Le indicazioni all'impiego della PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi includono la stadiazione, la ricerca del tumore primitivo occulto in pazienti con metastasi accertate, la ristadiazione e la selezione dei pazienti candidabili alla terapia con analoghi della somatostatina (freddi o PRRT). Le linee guida per l'esecuzione della PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi sono state pubblciate dall'EANM (56).
La biodistribuzione comprende l'ipofisi, la milza (ed eventuali milze accessorie), i surreni, reni e vie escretrici, fegato, intestino.

Falsi positivi alla PET con 68GA-DOTA-peptidi nello studio di pazineti con NEN sono rappresentati da varianti fisiologiche (es. ipertrofia prostatica, ciclo uterino), processi di natura infettivo-infiammatoria (es. sarcoidosi, tubercolosi, esiti chirurgici, etc..) e neoplasie che presentano espressione dei SSTR (es linfoma, melanoma, carcinoma epatocellulare, carcinoma della mammella, etc..). Falsi negativi sono rappresentati soprattutto da lesioni di dimensioni inferiori al potere di risoluzione della PET/TC (circa 5mm) e forme oncologiche neuroendocrine con bassa o variabile espressione dei SSTR (carcinoma midollare della tiroide, neuroblastoma, feocromocitoma, neuroblastoma) o che si localizzino nelle sedi di biodistribuzione.

Per la dimostrazione in vivo della presenza dei SSTR, presupposto necessario per intraprendere terapie target (con analoghi freddi o caldi), la PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi rappresenta ad oggi la metodica di scelta sebbene, laddove non disponibile, anche la scintigrafia possa essere impiegata, tenendone tuttavia presente i ben noti limiti.

La PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi rappresenta la metodica di scelta per la caratterizzazione di NEN ben differenziate che esprimono i SSTR. Se non disponibile la PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi, possono essere impiegate la SPECT/TC o, qualora non disponibile, la SRS, pur consapevoli dei loro limiti.

Sia la PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi che la SRS possono essere impiegate per la dimostrazione in vivo della presenza dei sstr e per la pianificazione della terapia con analoghi caldi della somatostatina.

PET con radiofarmaci metabolici

I radiofarmaci PET di uso clinico che marcano il metabolismo delle cellule neuroendocrine sono rappresentati dalla 18F-DOPA (la cui captazione riflette il metabolismo delle amine biogene) e dal 18F-FDG (la cui captazione corrisponde al metabolismo glucidico cellulare). Molti altri radiofarmaci sono stati impiegati per lo studio delle NEN, ma, date le difficoltà di sintesi e la buona accuratezza diagnostica dei composti già impiegati correntemente, questi radiofarmaci alternativi non vengono routinariamente impiegati.

18F-DOPA

Un'ampia letteratura dimostra l'elevata sensibilità ed accuratezza diagnostica della PET con 18F-DOPA per l'identificazione di forme NEN ben differenziate e la superiorità rispetto alle metodiche di imaging convenzionale. Si rammenta tuttavia che la fisiologica distribuzione della 18F-DOPA a livello pancreatico limita la possibilità di studiare tumori in questa sede. Inoltre, data la riportata inferiorità della 18F-DOPA rispetto alla PET/CT con 68Ga-DOTA-peptidi nello studio delle NEN che esprimono i SSTR e le difficoltà tecniche della sua sintesi, il suo impiego clinico è principalmente rivolto allo studio di forme NEN caratterizzate da bassa/variabile espressione dei SSTR (neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide) o che si localizzino in sede di fisiologica biodistribuzione dei 68Ga-DOTA-peptidi. .

La PET/TC con 18F-DOPA viene impiegata con successo nello studio delle NEN ben differenziate ma considerando le difficoltà di sintesi, i costi e la inferiorità diagnostica rispetto ai 68Ga-DOTA-peptidi, trova indicazione principalmente nelle NEN con bassa/variabile espressione di sstr (neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide).

PET con 18F-FDG

La sensibilità della PET con 18F-FDG PET per le NEN G1-G2 è generalmente bassa (58%, studio prospettico su 96 pazienti), in quanto le cellule tumorali neuroendocrine ben differenziate sono caratterizzate da un basso metabolismo glucidico. Al contrario, le NEN G3 presentano un'elevata avidità per l'FDG. Come

per altri tumori solidi, l'avidità per l'FDG rappresenta anche per le NEN un fattore prognostico: in uno studio su 98 pazienti con NEN arruolati dopo l'intervento chirurgico e programmati per varie terapie, ha dimostrato come tra 18F-FDG, Ki67, CgA, e la presenza di metastasi epatiche, l'unico parametro che correlava con la prognosi era la positività alla PET con 18FDG. La PET/TC con 18F-FDG è un esame che può dare indicazioni prognostiche anche nelle GEP NEN G1-G2, per la sua capacità di identificare potenziali cloni cellulari scarsamente differenziati (caratterizzati quindi da un più elevato metabolismo glucidico) e quindi clinicamente più aggressivi.

L'impiego della PET/TC con 18F-FDG assume nei pazienti con NEN, così come negli altri setting oncologici, valore prognostico, potendo identificare la presenza di cloni sdifferenziati che determinano l'outcome del paziente. Tuttavia non esiste al momento accrodo internazionale su quando e quanto spesso effettuare la PET con FDG nei paz con forme NEN ben differenziate (57) mentre se ne raccomanda l'impiego nelle forme sdifferenziate e nei carcinomi neuroedocrini.

La PET/TC con 18F-FDG è una metodica indicata nello studio delle NEN G3 e nei NEC, con fine stadiativo e prognostico.

L'impiego della PET/TC con 18F-FDG nelle forme neuroendocrine G1 e G2, principalmente a finalità prognostica, è una metodica da considerarsi non convenzionale e da effettuarsi attualmente su indicazione clinica (per esempio nei casi con precoce progressione, in caso di alti valori di ki67, per caratterizzare lesioni negative alla PET con 68-Ga-DOTA-peptidi) sulla base di un approccio multidisciplinare.

Bibliografia

1. Duque M, MOdlin IM, Gupta A, Saif MW. Biomarkers in neuroendocrine tumors. J Pancreas 2013; July 10; 14(4):372-376.
2. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Chromogranin A: is it useful marker of neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2007; 20;25 (13); 1967-
3. Yao JC, Pavel M, Phan AT Chromogranin A and Neuron Specific Enolase as prognostic markers in patients with PNET treated with everolimus. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (12) 1-9.
4. Welin S, Stridsbreg M, Cunningham J, et al Elevated plasma Chromogranin A is the first indcation of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. Neuroendocrinology 2009; 89 302-7.
5. Leon A, Torta M, Dittadi R, et al. Comparison between two methods in the determination of circulating chromogranin A in neuroendocrine tumors (NETs): results of a prospective multicenter observational study. Int J Biol Markers. 2005 Jul-Sep;20(3):156-68. PubMed PMID: 16240843.
6. Oberg K. Circulating biomakers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. End Rel Cancer 2011; 18: S17-S25.
7. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Italian CromaNet Working Group. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. Endocr Relat Cancer. 2007 Jun;14(2):473-82. PubMed PMID: 17639060.
8. Niederle NB, Hackl N, Caserer K, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the current incidence and staging based on WHO and european neuroendocrine society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. End Rel Cancer 2010.
9. Attili F, Capurso G, Vanella G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neoplasms. Dig Liver Dis 2014 Jan;46(1):9-17.
10. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, et al. Location incidence and malignant potential of duodenal gastrinomas. Surgery 1991; 110:1086-93.
11. Taghavi S, Jayarajan SN, Powers BD, Davey A, Willis AI. Examining rectal carcinoids in the era of screening colonoscopy: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. Dis Colon Rectum. 2013;56:952-9.
12. van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. Gastrointest Endosc. 2006; 64:66–72.
13. Bellutti M, Fry LC, Schmitt J, et al. Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy. Dig Dis Sci. 2009; 54:1050–1058.
14. De Angelis C, Pellicano R, Rizzetto M, Repici A. Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Minerva Gastroenterol Dietol 2011;57:129-37.
15. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A et al.Ki-67 grading of nunfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine needle tissue acquisition: a prospective study. Gastrointest

Endosc.2012. 76(5): 570-7
16. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K et al. Indications of endoscopic polipectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. Dis Colon Rectum 2005;48:285-91.
17. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol. 2008;9(1):61-72.
18. Schott M, Klöppel G, Raffel A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(18):305-12.
19. Heller MT, Shah AB. Imaging of neuroendocrine tumors. Radiol Clin North Am. 2011;49(3):529-48, vii.
20. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(3):409-32; vii.
21. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Clin Oncol. 2011;2(1):28-43.
22. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, participants MCC, Society ENT. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology. 2009;90(2):167-83.
23. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. Radiology. 2013;266(1):38-61.
24. Fan Z, Li Y, Yan K, et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions-A comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT. Eur J Radiol. 2013.
25. Rappeport ED, Hansen CP, Kjaer A, Knigge U. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. Acta Radiol. 2006;47(3):248-56.
26. Zimmer T, Stölzel U, Bäder M, et al. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. Gut. 1996;39(4):562-8.
27. Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N, Shapiro AM, Sandha GS. The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. Can J Gastroenterol. 2008;22(10):817-20.
28. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. Radiology. 2000;214(2):483-90.
29. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. J Magn Reson Imaging. 2011;33(5):1071-9.
30. Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, et al. Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to 68Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(6):897-907.
31. Laghi A, Rengo M, Graser A, Iafrate F. Current status on performance of CT colonography and clinical indications. Eur J Radiol. 2013;82(8):1192-200.
32. Chen L, Zhang J, Zhang L, et al. Meta-analysis of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of liver metastases. PLoS One. 2012;7(11):e48681.
33. Chen L, Zhang J, Zhang L, et al. Meta-analysis of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of liver metastases. PLoS One. 2012;7(11):e48681.
34. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Scheidhauer K et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with 111In-Pentetreotide. Neuroendocrinology 2009;90:184–189.
35. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetreotide. J Nucl Med 2001; 42(7): 1134-8.
36. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(7): 1441-8.
37. Raccomandazioni procedurali dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare per la scintigrafia con 111In-pentetreotide, http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_pentetreotide.pdf.
38. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. Ann Intern Med 1996; 125(1): 26-34.
39. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. Eur J Nucl Med 1998; 25(10): 1396-403.
40. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59(5): 565-73.
41. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, et al. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. Eur J Nucl Med 1993; 20(4): 283-92; Jamar F, Fiasse R, Leners N, et al. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. J Nucl Med 1995; 36(4): 542-9.
42. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]-

and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 1993; 20(8): 716-31.
43. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 2010; 17(1): R53-73.
44. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med 2010; 51(5): 669-73.
45. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. Ann Surg 2010; 252(5): 850-6.
46. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(10): 2004-10.
47. Jacobsson H. et al. Normal uptake of 68Ga-DOTA-TOC by the pancreas uncinate process mimicking malignancy at somatostatin receptor PET. Clin Nucl Med 2012; Apr;37(4):362-5.
48. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, et al. Incidence of increased 68Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT. J Nucl Med 2011; 52 (6): 886-90.
49. Bunning J, Merchant SH, Crooks LA, et al. Indium-111 Pentetreotide uptake by pancreatic polypeptide cell hyperplasia. Pancreas 2007; 35:372-375.
50. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, Panagiotidis E, Al Harbi M, Toumpanakis C, Almukhailed O, Kayani I, Syed R, Navalkissoor S, Ell PJ, Caplin ME, Bomanji J. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. J Nucl Med. 2016 Jan;57(1):34-40
51. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):800-16.
52. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? J Nucl Med 2006; 47(9): 1455-62.
53. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. J Nucl Med 2010; 51(5): 704-12.
54. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res 2010; 16(3): 978-85.
55. Rinzivillo M, Partelli S, Prosperi D. Clinical Usefulness of 18F-FDG-PET in the diagnostic Algorithm of advanced entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. The Oncologist 2018.23(2)-186-92.
56. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1588-1601.
57. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. Neuroendocrinology. 2017;105(3):212-244.

2. Terapie con analoghi della somatostatina

2.1 Analoghi “freddi” (Vedasi Q2 - Quesiti)

Premessa

Gli SSA rappresentano la terapia elettiva nei tumori endocrini gastroenteropancreatici sia funzionanti che non funzionanti (1,2).

In Italia gli SSA approvati e in uso clinico sono l’octreotide e il lanreotide; hanno elevata affinità per 2 dei 5 recettori noti della somatostatina (sstr-2 e sstr-5) e sono disponibili nella forma a rapido rilascio (octreotide sottocute) ed in quella a lento rilascio (octreotide intramuscolare *long acting repeatable*, LAR – lanreotide soluzione iniettabile in siringa pre-riempita). Sono chiamati “analoghi freddi”, per distinguerli dalla terapia con analoghi radiomarcati (definiti “caldi”).

La formulazione di Octreotide LAR ha dosaggi da 10, 20 e 30 mg, e viene somministrata per via intramuscolare una volta ogni 4 settimane (3). La formulazione di Lanreotide *preparazione iniettabile* ha dosaggi da 60, 90 e 120 mg e viene somministrata per via sottocutanea profonda una volta ogni 4 settimane (4). Le dosi ormai convenzionalmente utilizzate sono Octreotide LAR 30 mg e Lanreotide 120 mg fiale.
Circa il 40% delle sindromi da carcinoide in trattamento con la massima dose di SSA a lento rilascio non è completamente controllata. In questi casi possono essere presi in considerazione un aumento della dose, una riduzione degli intervalli di somministrazione o l'aggiunta di octreotide sottocute (*rescue*) (5) **(livello di evidenza 4)**
Gli effetti collaterali degli SSA sono rari e includono diarrea, bradicardia, iperglicemia, ipotiroidismo, colelitiasi.

2.2 Terapia con analoghi della somatostatina nelle GEP-NEN

In generale gli SSA producono miglioramento della sintomatologia clinica in oltre il 60% dei casi, stabilizzazione della crescita tumorale nel 30-50% e una regressione parziale del tumore in rarissimi casi. In clinica esiste un'ampia evidenza retrospettiva, soprattutto su GEP-NEN (6) o forme polmonari (7), di stabilizzazione di tumori in progressione al basale. Altri dati vengono da studi retrospettivi monocentrici di NEN del piccolo intestino (8) o ampie casistiche epidemiologiche su NEN di varia origine (9), da cui sembra emergere anche un impatto sulla sopravvivenza.

Due studi prospettici randomizzati che hanno valutato l'attività antiproliferativa degli SSA sono stati finora pubblicati, entrambi versus placebo.

Lo studio PROMID (10), prospettico, randomizzato, in doppio cieco, di fase III, ha confrontato Octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane vs placebo in una popolazione di pazienti con NEN 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 (14) **(livello di evidenza 1+).**
Questo è il primo studio prospettico randomizzato che ha dimostrato superiorità statisticamente significativa per un SSA (nel caso octreotide LAR) rispetto allo *standard of care* (placebo) in una categoria di GEP NEN.
L'altro studio, denominato CLARINET, è uno studio prospettico randomizzato, di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato, che ha incluso non solo NEN del midgut, ma anche NEN intestinali non-midgut e pancreatiche avanzate. Le neoplasie erano tutte non funzionanti, e potevano essere pre-trattate (15) **(livello di evidenza 1+).** 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 antecendenti la randomizzazione per chiarire se il tumore fosse stabile o in progressione Recist 1.0. e il 95% dei pazienti arruolati presentava stabilità di malattia basale.
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 secondo i criteri RECIST al basale. Lo studio CLARINET (11) 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 radiologica secondo RECIST di malattia al basale, indipendentemente dal carico epatico di malattia.

Un'analisi pre-definita per sottogruppi ha mostrato vantaggio statisticamente significativo nei G1 (Ki-67 < 3%), nei G2 (Ki-67 3-10%) e nel midgut, mentre il vantaggio è stato non statisticamente significativo nel sottogruppo dei 91 pancreatici (IC al 95% 9,4-18,3; HR 0,58; IC al 95% 0,32-1,04) e nel sottogruppo dell'hindgut. La PFS mediana del sottogruppo dei pancreatici non è stata raggiunta nei pazienti con tumori trattati con lanreotide ed è risultata di 12,1 mesi nel braccio placebo, mostrando quindi una tendenza verso un miglioramento nel braccio trattato con il farmaco.
Sono stati recentemente pubblicati addizionali dati di efficacia e tolleranza di lanreotide provenienti dall'*open label extension* dello studio CLARINET (CLARINET OLE) il quale arruolava e trattava con lanreotide i pazienti che presentavano stabilità di malattia alla conclusione dello studio CLARINET (sia provenienti dal braccio Lanreotide che dal braccio Placebo) o i pazienti risultati in progressione provenienti dal solo braccio Placebo. Il braccio dei pazienti che proseguivano Lanreotide iniziato nel CLARINET presentano una PFS mediana (calcolata dalla prima somministrazione di lanreotide nello studio CLARINET) di circa 32.8 mesi (95% CI: 30.9, 68.0). il tempo mediano alla ulteriore progressione dopo lo *switch* da placebo nello studio CLARINET a lanreotide nello studio OLE era 14 mesi. I dati provenienti dallo studio CLARINET OLE confermano l'efficacia del lanreotide nei GEP-NET (12).
L'uso degli SSA nelle GEP NEN in stadio localizzato o localmente avanzato, radicalmente resecate, come terapia adiuvante non è stato studiato nello specifico.

SSA nei GEP-NEC

Il ruolo deglli SSA nei GEP-NEC è ancora sconosciuto. In uno studio di fase II condotto su 30 pazienti tra cui 27 con NEN o tumore misto endocrino/esocrino (13) **(Livello di evidenza 3)** trattati con cisplatino, etoposide e lanreotide è stato osservato un tasso di risposte del 37% (4 CR e 6 PR); il TTP mediano è stato di 9 mesi e la OS di 24 mesi. Il rationale sul quale si fonderebbe la combinazione di SSA e chemioterapia è basato sull'ipotesi che gli SSA potrebbero rendere le cellule tumorali con differenziazione neuroendocrina maggiormente sensibili all'effetto pro-apoptotico della chemioterapia. Tuttavia al momento non esiste evidenza clinica di ciò, né alcuno studio clinico è stato finora disegnato per rispondere a un tale quesito.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con NET gastroenteropancreatico, 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**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Pazienti con GEP NEN radicalmente resecata non devono essere trattati con SSA a scopo adiuvante (1).	**Negativa forte**

Bibliografia

1. Oberg K, Kvols L, Caplin M et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol 2004; 15: 966–973.
2. Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 169–188.
3. Rubin J, Ajani J, Schirmer W et al. Octreotide long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome.J Clin Oncol 1999; 17: 600–606.
4. Caron P. Somatuline_ Autogel_, a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients. Ann Endocrinol 2002; 63 (2 pt3): 2S19–24.
5. William H. Ludlam · Lowell Anthony. Safety Review: Dose Optimization of Somatostatin Analogs in Patients with Acromegaly and Neuroendocrine Tumors. Adv Ther (2011) 28(10):825-841.
6. Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, et al. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. Annals of Oncology 17: 461–466, 2006.
7. De Dosso S, Bajetta E., Procopio G. et al. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. Oncology 2007;73(3-4):162-8.
8. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and Prognostic Factor Analysis of 146 Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Mid-Gut. Neuroendocrinology 2009;89(4):471-6.
9. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063–72.
10. 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.
11. 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.
12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et alAnti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINETopen-label extension study. Endocr Relat Cancer. 2016 Mar;23(3):191-9.
13. Correale P, Sciandivasci A, Intrivici C, et al. Chemo-hormone therapy of nonwell-differentiated endocrine tumours from different anatomic sites with cisplatinum, etoposide and slow release lanreotide formulation. Br J Cancer 2007;96:1343–7.

2.3 Terapia radiorecettoriale delle GEP NEN

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 radiomarcati 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-Tyr^3-octreotide o ^{90}Y-DOTATOC e, più recentemente, ^{177}Lu-DOTA-Tyr^3-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. I pazienti candidati a ricevere la terapia con gli analoghi radiomarcati della somatostatina sono quelli che presentano lesioni che abbiano una sufficiente densità di sstr, e quindi con una captazione adeguata (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-DOTA^{0}-Tyr^{3}Octreotate 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%.
Sono comunque opportuni ulteriori studi prospettici randomizzati di confronto con le altre terapie e per altre sedi.

A seguito dei risultati dello studio NETTER-1 la terapia con 177Lu oxodotreotide è stata approvata anche in Italia per il trattamento di pazienti adulti con neoplasia neuroendocrina gastroenteropancreatica (GEP-NET) ben differenziata (G1 e G2), progressiva, non asportabile o metastatica, positiva ai recettori della somatostatina.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti adulti con neoplasia neuroendocrina gastroenteropancreatica (GEP-NET) ben differenziata (G1 e G2), progressiva, non asportabile o metastatica, positiva ai recettori della somatostatina, la PRRT dovrebbe essere presa in considerazione.	**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, Ruszniewski 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.

3. Chemioterapia nelle GEP NEC (G3 sec. OMS 2019)

(Vedasi Q4 - Quesiti)

Nei GEP-NEC avanzati (definiti come carcinomi neuroendocrini di grado 3, se Ki67 > 20% e/o una conta mitotica > 20 per 10 campi ad alto ingrandimento (HPF), secondo la classificazione OMS 2019) (1,2) la chemioterapia rappresenta l'approccio terapeutico più diffuso. Sebbene tali neoplasie appaiano relativamente chemio-sensibili, la loro prognosi è generalmente infausta (sopravvivenza mediana 7.5 mesi) (3). Fattori prognostici negativi per la sopravvivenza dei pazienti con malattia metastatica sono il performance status scaduto, l'alto carico di malattia, la presenza di metastasi epatiche, l'alto indice di proloferazione e l'LDH elevato (4). Il regime chemioterapico più spesso proposto è cisplatino (CDDP)/etoposide (VP-16), per estrapolazione dei dati sul carcinoma del polmone a piccole cellule.
La letteratura, infatti, è piuttosto scarsa a riguardo. Nel 1991 Moertel e collaboratori trattarono 45 pazienti con NEN metastatiche, 14 delle quali del tratto GEP. Il regime consisteva in 130 mg/m2/die di VP-16 per 3 giorni e 45 mg/m2/die di CDDP per 2 giorni, nei giorni 2° e 3°, ogni 3 settimane. Solo 18 pazienti avevano un NEC (non specificato quanti del tratto GEP). Il tasso di risposte obiettive tumorali era chiaramente differente tra i NEC (67%) ed i NET (7%). Nei NEC il TTP era 11 mesi e la OS 19 mesi, a testimonianza di una prognosi comunque infausta. Da allora il regime CDDP/VP-16 è stato ritenuto la terapia di riferimento nei NEC (5) (**livello di evidenza 3**).
Nel 1999 in un'analisi retrospettiva francese 53 pazienti con NEN avanzate ricevettero CDDP 100 mg/m2/die + VP-16 100 mg/m2/die per 3 gg, ogni 3 settimane. Quarantuno pazienti avevano un NEC e 20 di questi erano del tratto GEP (13 pancreatici). Questa chemioterapia era di prima linea nel 70% dei NEC. Il tasso di risposte ancora una volta era chiaramente differente tra NEC (42%) e NET (9%). Il PFS mediano era di 9 mesi nei NEC e di 2 mesi nei NET. Al contrario la OS era di 15 mesi nei NEC e di 18 mesi nei NET (6) (**livello di evidenza 3**).
In un terzo studio di 36 pazienti con NEN avanzate solo 9 erano veri NEC sul piano anatomo-patologico, mentre le restanti 27 NEN erano incluse per rapida evoluzione clinica. Il regime consisteva in VP-16 100 mg/m2/die per 3 gg + CDDP 45 mg/m2/die per 2 gg, ogni 4 settimane. Questa volta la percentuale di risposte era simile tra NEC (40%) e NET (33%) (7) (livello di evidenza 3).
In una più recente analisi retrospettiva orientale di 21 pazienti con NEC del tratto epato-bilio-pancreatico (10 pancreatici) il CDDP veniva usato a 80 mg/m2 gg 1 e il VP-16 a 100 mg/m2/die per 3 gg, ogni 3 settimane. Il trattamento era di prima linea. Da questo studio è emerso un tasso di risposte piuttosto basso, di solo il 14%, con scarsi PFS (1.8 mesi) e OS (5.8 mesi), e alta tossicità (8) (**livello di evidenza 3**).
Da questi 4 studi emerge che i risultati pubblicati di chemioterapia con CDDP e VP-16 nei GEP-NEC si basano su numeri molto bassi, su dosi e schedule diverse, su esperienze piuttosto datate.
Circa eventuali regimi alternativi gli esperti suggeriscono che "carboplatino al posto di cisplatino o irinotecan al posto di etoposide sono opzioni accettabili per i NEC extra-polmonari" (9) (**livello di evidenza 4**). Ciò si basa su dati del microcitoma polmonare piuttosto che su esperienze nei NEC, anche se in una recente analisi retrospettiva del gruppo scandinavo di oltre 200 pazienti con GEP-NEC avanzato trattati con chemioterapia, la schedula dei regimi contenenti platino (in particolare cisplatino vs carboplatino) non influenzava la risposta e la sopravvivenza in maniera statisticamente significativa (10). In questa stessa analisi i pazienti che avevano un NEC con Ki67 < 55% rispondevano meno (15% vs 42%; p= 0.001) ma vivevano più a lungo (14 vs 10 mesi; p < 0.001) rispetto a quelli con Ki67 > 55% (**livello di evidenza 3**). Su tale base è possibile considerare in NEC con Ki67 < 55% regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti cisplatino o carboplatino. Una pubblicazione orientale riporta i risultati di uno studio retrospettivo su 16 pazienti con GEP NEC avanzati trattati con CDDP + Irinotecan. Il tasso di risposte è stato del 51%, con PFS mediano di 5.5 mesi e OS di 10.6 (11).
Un ulteriore sottogruppo di pazienti con GEP-NEN G3 sec. OMS 2019 è rappresentato da neoplasie neuroendocrine morfologicamente ben differenziate pur avendo un Ki67 > 20% e/o mitosi > 20 per 10 HPF. Recenti segnalazioni suggeriscono che queste neoplasie hanno una prognosi migliore rispetto a quelle degli altri GEP-NEC e rispondono meno alle chemioterapie convenzionali dei GEP-NEC (11, 12).
Nella pratica clinica il trattamento di pazienti con GEP-NEN avanzata, classificata come G3 sec OMS 2019 ma con morfologia di ben/moderatamente differenziato, dovrebbe essere discusso in ambito

multidisciplinare, considerando anche le opzioni terapeutiche convenzionali della categoria G2 sec. OMS 2019.

Una seconda linea chemioterapica dopo regimi contenenti platino non è stata definita. Le segnalazioni della letteratura sono scarsissime. Una serie di 19 pazienti con GEP-NEC che aveva ricevuto una chemioterapia contenente platino in prima linea ha ricevuto FOLFIRI in seconda linea. Le risposte obiettive sono state il 31% e il controllo della crescita tumorale il 62% (14) (**livello di evidenza 3**). In un'altra esperienza pubblicata è stata utilizzata una seconda linea con temozolomide, da sola o in combinazione con capecitabina +/- bevacizumab. Il tasso di risposta è stato del 33%, con una durata mediana di 19 mesi; il PFS globale era di 6 mesi e la sopravvivenza globale di 22 mesi (15) (**livello di evidenza 3**). Infine, uno studio retrospettivo ha valutato la combinazione di oxaliplatino e fluoruracile (FOLFOX) in 20 pazienti con NEC poco differenziato in progressione dopo una prima linea contenente cisplatino. Il tasso di risposta obiettiva è stato del 29% (5 risposte parziali su 17 pazienti valutabili); il PFS mediano di 4.5 mesi e la sopravvivenza globale mediana di 9.9 mesi, con un profilo di tossicità accettabile (**livello di evidenza 3**) (16).

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Regimi chemioterapici contenenti cisplatino (5) o carboplatino (10) in combinazione con etoposide potrebbero essere presi in considerazione come terapia di prima linea in pazienti con GEP-NEC avanzati e Ki67 > 55%.	**Positiva debole**
BASSA	In pazienti con GEP-NEC avanzati l'irinotecan potrebbe essere considerato in alternativa all'etoposide in combinazione con cisplatino (11).	**Positiva debole**

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Pazienti con GEP-NEC avanzati e Ki67 </= 55% potrebbero essere trattati in prima linea con regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti platino (12, 13).	**Positiva debole**
BASSA	In pazienti con GEP-NEC avanzati in progressione dopo chemioterapia contenente cisplatino o carboplatino potrebbero essere considerati regimi contenenti irinotecan, temozolomide o oxaliplatino(14-16).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Baudin E, Ducreux M (2011) Chemotherapy of endocrine tumours. In: Thoracic and digestive endocrine tumours. Springer, Paris, pp 215–232.
2. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, et al. 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 2011; Nov 9 Epub ahead of print.
3. Moertel CG, Kvols LK, O'Connel MJ. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 1991;68:227–32.
4. Dasari A, Mehta K, Byers LA, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. Cancer. 2018 Feb 15;124(4):807-815.
5. Sorbye H, Baudin E, Perren A. et al. The Problem of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Carcinomas, and Beyond. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Sep;47(3):683-698.
6. Mitry E, Baudin E, Ducreaux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and

cisplatin. Br J Cancer 1999;81:1351–5.
7. Fjallskog MLH, Granberg DPH, Welin SLW, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 2001; 92 (5):1101–7.
8. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. Jpn J Clin Oncol 2010;40(4):313–8.).
9. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. Pancreas 2010;39:799–800.
10. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund PJ et al (2012) Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: the NORDIC NEC study.
11. Lu ZH, Li J, Lu N, et al. Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. Med Oncol 2013; 30:664.
12. Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L et al Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? Endocr Relat Cancer. 2013 Aug 19;20(5):649-57
13. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH et al Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer. 2015 Aug;22(4):657-64
14. Hentic O, Hammel P, Rebours V,.et al FOLFIRI regimen as second-line chemotherapy after failure of vepeside-cisplatinum in poorly differentiated digestive neuroendocrine carcinoma: a potentially efficient treatment. Endocr Relat Cancer. 2012 Nov 6;19(6):751-7.
15. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K (2011) Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. Cancer 117:4617–4622.
16. Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2015 Jun;22(3):289-98.

4. Stomaco

(Vedasi Q5-6 - Quesiti)

4.1 Classificazione

Le NEN gastriche originano dalle cellule enterocromaffini-like (ECL) dello stomaco e sono classificate come neoplasie a cellule ECL gastrina-dipendente (tipo I / II) o gastrina-indipendente (tipo III) (1).
Pertanto, al riscontro di una lesione gastrica che istopatologicamente viene diagnosticata come NEN, mandatorio è stabilire se ci sia una ipergastrinemia associata, e se questa sia secondaria ad una gastrite cronica atrofica, con relativa acloridria (pH gastrico elevato), o invece ad una ZES con relativa ipercloridria (pH gastrico acido). L'assenza di atrofia e di ipergastrinemia suggerisce la diagnosi di "tipo III".

NEN gastriche di Tipo I (associate a gastrite cronica atrofica ed ipergastrinemia)

Rappresentano la forma più frequente di NEN gastrica (70-80%) (2). Si associano a gastrite cronica atrofica (GCA) del corpo-fondo (1) che può essere autoimmune o sviluppatasi in seguito ad un'infezione cronica da Helicobacter Pylori (3). La presenza di GCA, pur in assenza di NEN gastrica di tipo I, si associa solitamente a rialzo dei valori plasmatici di Cromogranina A e gastrina.
Si tratta generalmente di lesioni multiple, di piccole dimensioni (<1 cm), polipoidi, del corpo-fondo gastrico. Sono in genere limitate alla mucosa e sottomucosa, senza angioinvasione e presentano un basso Ki67 (istologicamente NET G1). Il principale fattore di riscio per lo sviluppo di metastasi linfonodali è rappresentato dalle dimensioni del tumore (> 1 cm). IL rischio di lesioni secondarire linfonodali rimane comuqnue complessivamente molto basso (< 5% dei casi) (4). Le metastasi a distanza sono da considerarsi un evento eccezionale (5). Le lesioni sono asintomatiche e in genere riscontrate in corso di gastroscopia eseguita per anemia o dispepsia legata alla GCA.
La crescita delle lesioni è secondaria all'effetto trofico della gastrina, il cui incremento è secondario alla ipo/acloridria prodotta dalla atrofia della mucosa acidosecernente, sulle cellule ECL nel corpo-fondo gastrico

(7). Nei pazienti con GCA del corpo-fondo pertanto si può assistere ai diversi *step* di iperplasia delle ECL fino alla loro displasia, ed il riscontro di displasia delle cellule ECL è il principale fattore di rischio per il successivo sviluppo del carcinoide (8). La recidiva delle NEN gastriche di tipo I è molto frequente. Trattandosi frequentemente di lesioni intramucose una mappatura bioptica estesa con biopsie multiple dell'antro e del corpo-fondo è raccomandata in corso di gastroscopia (8) nei pazienti durante il follow-up. Non esistono chiari fattori di rischio correlati ad un aumentato rischio di recidiva (9).

NEN gastriche di Tipo II (associate a ZES in MEN-1)

Rappresentano il 5% circa delle NEN gastriche. Come quelle di tipo I, originano dalle cellule ECL e sono lesioni legate alla ipersecrezione di gastrina, da gastrinoma (con ZES) come parte del quadro clinico di una MEN 1 (7,10). Sono riscontrati in circa il 25% dei pazienti con ZES in MEN 1 (11).
Si presentano come lesioni multiple polipoidi, di dimensioni di 1-2 cm. La maggior parte delle NEN di tipo 2, come quelle di tipo I, ha un decorso indolente, ma interessano più spesso i linfonodi regionali (fino al 30% dei casi) e metastatizzano a distanza nel 3-12% dei casi (1,6). Sono neoplasie asintomatiche riscontrate in corso di controlli endoscopici in malati con ZES e MEN 1.

NEN gastriche di Tipo III (o sporadiche)

Rappresentano il 15-20% delle NEN gastriche. Si sviluppano come lesioni singole, di dimensioni variabili fino a diversi cm (sono stati comunque riportati casi di NEN gastriche in assenza di GCA o ZES-MEN 1, dunque "sporadici", di piccole dimensioni e con basso Ki67 (12). Sono lesioni sporadiche che cresconosenza un ruolo dello stimolo della ipergastrinemia. Generalmente, se non aportate nelle fasi iniziali, presentano un comportamento aggressivo, associato a metastasi a distanza nel 50-100% dei casi, e con una mortalità del 25% (13).

4.2 Imaging

Nelle NEN gastriche di tipo I e di tipo II, la stadiazione di malattia viene condotta per mezzo di gastroscopia con biopsie multiple (almeno 4 biopsie sulla mucosa del corpo-fondo anche se di aspetto sano e 2 sull'antro, oltre a tutte le lesioni macroscopicamente visibili). Nei casi di lesioni di diametro superiore al centimetro è indicata la ecoendoscopia (EUS), che permette di valutare il grado di infiltrazione della parete prima di un eventuale trattamento endoscopico resettivo e l'eventuale presenza di localizzazioni linfonodali.
Raramente è utile l'esecuzione di esami come TC o RM per la stadiazione a distanza. L'imaging recettoriale mediante PET con Gallio 68 può essere indicato in casi selezionati.

Per le NEN di tipo III è indicata la stadiazione loco-regionale e a distanza con EUS, TC con mdc torace-addome- pelvi (13) al pari di quanto raccomandato per le neoplasie gastriche non-endocrine. Nelle NEN tipo III ben differenziate è indicata l'integrazione con PET con Gallio 68.

4.3 Trattamento medico

4.3.1 Analoghi della somatostatina

NEN gastriche di Tipo I

L'utilizzo degli SSA può potenzialmente inibire la secrezione di gastrina in pazienti con GCA e quindi ridurre lo stimolo proliferativo sulle cellule ECL (1,14) **(livello di evidenza 3).**
Esperienze cliniche sull'utilizzo terapeutico degli SSA, in serie limitate di pazienti affetti da NEN gastriche di tipo I hanno riportato una regressione volumetrica e numerica delle lesioni macroscopicamente visibili,**.** L'assenza di studi comparativi sull'uso degli analoghi della somatostatina in confronto alla sorveglianza

endoscopica, la bassa numerosità delle casistiche pubblicate e il disegno degli studi solitamente retrospettivo rendono ad oggi non indicato l'utilizzo routinario di questi farmaci nelle NEN gastriche di tipo I (15-17)**.**

Pertanto, al momento, l'indicazione al trattamento con SSA per le NEN gastriche di tipo I non risulta supportata da adeguate evidenze di letteratura. Gli analoghi della somatostatina possono essere considerati in casi selezionati di NEN gastriche di tipo I multiple, recidivanti in cui la gestione endoscopica non è ritenuta efficace, ed in cui non è percorribile una opzione di trattamento chirurgico.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle NEN gastriche di tipo I, localizzate, a basso indice di proliferazione, gli SSA potrebbero essere considerati in casi di ricorrenze frequenti, con lesioni multiple, dopo multiple bonifiche endoscopiche (15-17).	**Positiva debole**

NEN gastriche di Tipo II

L'utilizzo di alte dosi di inibitori di pompa protonica (PPI) è uno dei fondamenti della terapia del sindrome di Zollinger Ellison. L'utilizzo di SSA in pazienti con NEN gastriche di tipo II puo' avere un effetto antiproliferativo riducendo l'ipergastrinemia. L'evidenza è pero' solo legata ad esperienze su piccole serie di pazienti (18) (**Livello di evidenza 3).**

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN 1), l'utilizzo di alte dosi di inibitori di pompa protonica dovrebbe sempre essere preso in considerazione per il controllo dei sintomi (18).	**Positiva forte**
BASSA	Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN 1) gli SSA potrebbero essere indicati a scopo antiproliferativo (18).	**Positiva debole**

NEN gastriche di Tipo III

Vedasi parte generale SSA "analoghi freddi".

4.3.2 Chemioterapia

Considerato il basso grado di malignitàdi malignità delle NEN di tipo I e II, la chemioterapia non ha un ruolo. Nelle NEN gastriche di tipo III in stadio avanzato la chemioterapia sistemica è raccomandata nei NEC e può essere considerata anche nei NET G2 in progressione. (vedi Cap 4. Chemioterapia nelle GEP-NEN G3) (19) (**livello di evidenza 4**).
Non ci sono evidenze sull'utilizzo della chemioterapia sistemica in un setting adiuvante.

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

BASSA	La chemioterapia deve essere proposta nelle NEN gastriche scarsamente differenziate in stadio avanzato (19).	**Positiva forte**

4.4 Trattamento endoscopico/chirurgico NEN gastriche di Tipo I

Attualmente la resezione endoscopica è il trattamento di scelta nelle NEN gastriche di tipo I. In generale, possono essere resecate senza ulteriori accertamenti se non la valutazione endoscopica, tutte le lesioni di diametro inferiore a mm 10; se di diametro superiore, quelle in cui la stadiazione pre trattamento (EUS, TC con mdc e 68Ga-PET) abbia dato esito negativo per un interessamento della tonaca muscolare propria del viscere, per una diffusione linfonodale e/o a distanza di malattia. Il comportamento delle NEN gastriche di tipo 1 è infatti strettamente correlato alle loro dimensioni, rendendosi mandatorio lo staging di malattia solo per lesioni di dimensioni superiori a mm 10 (5,20,21).
Esistono diverse tecniche endoscopiche per la resezione delle lesioni endoluminali del tratto gastrointestinale. Nelle NEN gastriche di tipo 1 trovano impiego la mucosectomia (Endoscopic Mucosal Resection – EMR), eventualmente "device assisted" [ad esempio mediante l'impiego di un meccanismo di legatura (EMRL), in grado di aumentare la percentuale di resezioni oncologiamente radicali rispetto alla EMR] o la dissezione sottomucosa (Endoscopic Submucosal Dissection – ESD). La ESD, tecnicamente più complessa e time consuming della EMR, potrebbe essere impiegata per resecare le lesioni più voluminose, in cui si osserva un interessamento più profondo della sottomucosa. Durante la ESD lo scollamento dai piani profondi e la resezione della neoplasia avvengono infatti sotto visione diretta, permettendo così una migliore radicalità oncologica, in termini di margini verticale ed orizzonatale liberi da malattia (22,23).
Di recente introduzione anche l'impiego della "full thickness resection"che permette una resezione endoscopica a tutto spessore della parete gastrica (24).
Il trattamento chirurgico delle NEN gastriche di tipo 1 dovrebbe essere riservato alle rare lesioni in cui sia dimostrabile un interessamento della tonaca muscolare propria dello stomaco e/o un interessamento linfonodale perigastrico (20,21)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle NEN gastriche di tipo I la resezione endoscopica è il trattamento di scelta per lesioni localizzate alla mucosa ed alla sottomucosa (19,21).	**Positiva forte**

NEN gastriche di Tipo II

La resezione endoscopica è il trattamento di scelta anche per le NEN gastriche di tipo II, per le quali valgono, in termini di indicazione e di tecnica, le medesime considerazioni espresse per le NEN gastriche di tipo I. La prognosi di questi pazienti non dipende dalle lesioni neuroendocrine gastriche bensì dalla presenza del gastrinoma che determina l'ipergastrinemia (19,21).

NEN gastriche di Tipo III

La resezione chirurgica, in genere la gastrectomia con linfadenectomia, è il trattamento di scelta per le NEN gastriche di tipo III avendo queste neoplasie un comportamento aggressivo, con frequente diffusione locoregionale alla diagnosi (20,21).
Esistono tuttavia alcune esperienze favorevoli circa un approccio endoscopico a queste neoplasie se di diametro inferiore a mm 20, limitate alla sottomucosa ed in assenza di invasione linfovascolare (25).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nelle NEN gastriche di tipo III la gastrectomia con linfadenectomia è il trattamento di scelta (20,21).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. Gastroenterology 1993; 104: 994–1006.
2. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. Alimen Pharmacol Ther 2006; 24:1305-1320.
3. Jordan PH Jr, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. J Am Coll Surg 2004; 199: 552–5.
4. Panzuto F, Campana D, Massironi S, et al. Tumour type and size are prognostic factors in gastric neuroendocrine neoplasia: A multicentre retrospective study. Dig Liver Dis. 2019 Oct;51(10):1456-1460.
5. Grozinsky-Glasberg S, Thomas D, Strosberg JR, et al. Metastatic type 1 gastric carcinoid: a real threat or just a myth? World J Gastroenterol. 2013 Dec 14;19(46):8687-95.
6. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky-Glasberg S, et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors. Data from a multicenter study. Eur J Endocrinol 2013; 168: 185—193.
7. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Oct;19(5):659-73.
8. Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, et al: Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin- like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 Dec;13(12):1449-56.
9. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, et al. Risk factors of type 1 gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study. Endocrine. 2016 Sep 3.
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? Am J Gastroenterol 2004; 99: 23–32.
11. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, Ito T, Liewehr D, Venzon DJ, Delle Fave G, Bordi C, Jensen RT. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. J Clin Endocrinol Metab. 2008 May;93(5):1582-91.
12. Delle Fave G, Kwekkeboom D.J., Van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms Barcelona Consensus Conference participants. Neuroendocrinology 2012; 95: 74–87.
13. Borin JF, Tang LH, Kidd M, et al. Somatostatin receptor regulation of gastric enterochromaffin-like cell transformation to gastric carcinoid. Surgery 1996; 120: 1026–32.
14. Fykse V, Sandvik AK, Qvigstad G, et al. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 621–8.
15. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. Eur J Endocrinol 2008; 159: 475-82.
16. Campana D, Nori F, Pezzilli R, et al. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. Endocr Relat Cancer 2008; 15: 337–42.
17. Campana D, Ravizza D, Ferolla P et al. Clinical management of patients with gastric neuroendocrine neoplasms associated with chronic atrophic gastritis: a retrospective, multicentre study. Endocrine. 2015 Mar 27.
18. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. N Engl J Med. 2000 Aug 24;343(8):551-4.
19. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Barcelona Consensus Conference participants. Neuroendocrinology 2012; 95: 157-76.
20. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103(2):119-24.

21.Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Sep;47(3):645-660.
22. Hopper AD, Bourke MJ, Hourigan LF, Tran K, Moss A, Swan MP. En-bloc resection of multiple type 1 gastric carcinoid tumors by endoscopic multi-band mucosectomy. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Sep;24(9):1516-21.
23. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:253860.
24. Meier B, Schmidt A, Glaser N, Meining A, Walter B, Wannhoff A, Riecken B, Caca K. Endoscopic full-thickness resection of gastric subepithelial tumors with the gFTRD-system: a prospective pilot study (RESET trial). Surg Endosc. 2019 Jun 11.
25. Kwon YH, Jeon SW, Kim GH, Kim JI, Chung IK, Jee SR, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Choi KD, Moon JS. Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. World J Gastroenterol. 2013 Dec 14;19(46):8703-8.

5. Pancreas

La grande maggioranza (> 70-80%) delle PanNEN è di tipo non funzionante, ovvero non associata ad una sindrome specifica causata dalla produzione di sostanze da parte del tumore. La presentazione clinica di questi tumori è solitamente caratterizzata da sintomi/segni generici legati al cosidetto “effetto massa”: dolore, perdita di peso, anoressia, nausea, emorragia addominale, ittero, presenza di una massa palpabile. A causa della aspecificità di questi sintomi, la diagnosi è spesso tardiva, e nella maggior parte dei pazienti (50 – 70%) all’esordio della malattia sono già presenti metastasi a distanza (1, 2).

5.1 Diagnostica di laboratorio

Vedi sezione generale

5.2 Diagnostica strumentale

5.2.1 Ecoendoscopia

L'ecoendoscopia (Endoscopic Ultra Sonography - EUS), pur essendo operatore-dipendente, è una metodica indispensabile nel paziente con sospetta neoplasia neuroendocrina del pancreas (pNEN).
L’EUS è infatti in grado di evidenziare lesioni di piccole dimensioni, quali insulinomi e gastrinomi pancreatici, altrimenti non diagnosticabili con altre metodiche. Per questa ragione è considerata di scelta quando altre metodiche di imaging non invasive abbiano fallito nella localizzazione di una pNEN (3).
Le PanNEN sono in genere rotondeggianti, ipoecogene omogenee a margini netti e regolari, raramente cistiche e più frequentemente localizzate nel corpo e nella coda del pancreas. L’aspetto morfologico delle

lesioni all’indagine ecoendoscopica non è sufficiente per una diagnosi di neoplasia neuroendocrina. Tuttavia l’EUS, mediante l’impiego di mezzo di contrasto, è in grado di differenziare le lesioni duttali da quelle neuroendocrine (4).
L’EUS fornisce inoltre una stadiazione loco-regionale ad alta risoluzione (es. distanza della neoplasia dal dotto pancreatico principale) fondamentale per stabilire una adeguata strategia chirurgica (es. enucleoresezione vs resezione pancreatica) (5).
Infine, in corso di EUS, è possibile ottenere un campione cito/istologico di malattia, indispensabile per diagnosi, terapia e prognosi di queste neoplasie. Da sottolineare come il materiale ottenuto mediante ago aspirato o biopsia (Fine Needle Aspiration – FNA, FNB) in corso di ecoendoscopia (EUS-FNA/FNAB) abbia una elevata resa diagnostica, anche per lesioni di diametro inferiore a mm 10. In un recente studio su 59 pazienti, il materiale ottenuto mediante EUS-FNA è risultato adeguato nel 98.3% dei casi per la diagnosi di PanNET con Ki-67 dosabile nell’84.7% dei soggetti. In questo studio è stata osservata una concordanza dell’84% tra il Ki-67

determinato nel materiale ottenuto in corso di EUS-FNA e quello del pezzo operatorio (6).

5.2.2 Imaging funzionale

Vedi sezione generale

5.2.3 Aspetti radiologici (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.4)

Nell'ambito della diagnostica invasiva lo strumento più importante per arrivare ad una diagnosi di certezza con un elevato grado di sicurezza è la biopsia eco o TC guidata. Infatti con questa metodica è possibile arrivare ad ottenere un campione istologico adeguato con una sensibilità che varia a seconda delle casistiche fino al 90% (**livello di evidenza 3**).

Bibliografia

1. Madeira I, Terris B, Voss M, et al: Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. Gut 1998; 43: 422–427.
2. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al: Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. Endocr Relat Cancer 2005; 12: 1083–1092.
3. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016;103(2):153-71.
4. Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, Kamata K, Imai H, Chiba Y, Okada M, urakami T, Takeyama Y. Characterization of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol. 2012 Feb;107(2):303-10.
5. Zilli A, Arcidiacono PG, Conte D, Massironi S. Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows. Dig Liver Dis. 2018 Jan;50(1):6-14.
6. Di Leo M, Poliani L, Rahal D, Auriemma F, Anderloni A, Ridolfi C, Spaggiari P, Capretti G, Di Tommaso L, Preatoni P, Zerbi A, Carnaghi C, Lania A, Malesci A, Repici A, Carrara S. Pancreatic Neuroendocrine Tumours: The Role of Endoscopic Ultrasound Biopsy in Diagnosis and Grading Based on the WHO 2017 Classification. Dig Dis. 2019;37(4):325-333.

5.3 Trattamento medico

5.3.1 Analoghi della somatostatina

Vedasi parte generale sugli analoghi della somatostatina.

5.3.2 Chemioterapia (vedasi Q3 - Quesiti)

Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno dimostrato tassi di risposta obiettiva generalmente non superiori al 20% e pertanto si tende a riservare una mono-chemioterapia a pazienti pretrattati o a pazienti con scarso *performance status* o comorbidità di rilievo.
I regimi di poli-chemioterapia hanno mostrato maggiore attività come emerge da numerose analisi retrospettive e studi di fase II. Tra i farmaci usati vanno ricordati gli alchilanti (streptozotocina, dacarbazina e temozolomide), alcuni antimetaboliti (5-fluorouracile e capecitabina), e alcuni derivati del platino come l'oxaliplatino.
Bisogna sottolineare che il setting di applicazione della chemioterapia è quello metastatico: infatti non vi sono, ad oggi, dati di letteratura per consigliare il ricorso alla chemioterapia a scopo adiuvante dopo chirurgia radicale.

Alchilanti e antimetaboliti nelle pNEN G1-2

L'indicazione alla chemioterapia nelle PanNEN ha origine nel 1973 quando viene riportata l'attività della steptozotocina (STZ), una nitrosurea, nell'indurre una significativa riduzione della massa tumorale ed un notevole beneficio clinico in un paziente con pNEN e ricorrenti episodi di ipoglicemia (1).
Successivamente sono stati condotti due studi di fase III con STZ in pazienti con PanNEN avanzate, da Moertel et al (2,3**).** Il primo studio era randomizzato a 2 bracci, STZ vs STZ + fluorouracile (5FU) e coinvolgeva 84 pazienti; il secondo era a 3 bracci, STZ + doxorubicina (DOX) vs STZ + 5FU vs clorozotocina (CZT) e riguardava 102 pazienti. Il tasso di risposte obiettive (RR) per la combinazione STZ/DOX e STZ/5FU è stato del 63-69%, ma diversi sono i "bias" di conduzione di questi studi (soprattutto casistiche eterogenee e criteri di valutazione della risposta non rispondenti agli attuali standard) Studi più recenti (4,5) con STZ/DOX o STZ/5FU hanno documentato un RR tra il 35 e il 40%. In particolare il dato di attività più omogeneo sembra emergere dall'analisi retrospettiva condotta all'MD Anderson Cancer Center di Houston, in cui vengono descritte il 39% di risposte parziali in 84 pazienti con pNEN trattati con una combinazione di 5-FU, adriamicina e STZ. Il 20% dei pazienti ha avuto una tossicità di grado moderato-severo, soprattutto in termini di neutropenia e di astenia (4).

In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2010 98 pazienti con NEN avanzate di varia origine (49 pancreatici) e grado di differenziazione sono stati trattati con una combinazione di cisplatino, 5-FU e STZ. Il tasso di risposte tumorali nelle pNEN (36 delle quali ben differenziate) è stato del 38% (14)
La STZ è stata approvata nel 1982 dalla FDA per il trattamento delle PanNEN avanzate. In Italia, tuttavia, la STZ non è mai stata introdotta in commercio e questo fatto, insieme al profilo di tossicità sfavorevole (in particolare mielo- e nefro-tossicità), ne ha ostacolato l'impiego routinario.
La dacarbazina (DTIC) è stata usata negli anni novanta in associazione al 5-FU e all'epirubicina in un regime chiamato "triplice" in una popolazione mista, producendo il 30% di risposte obiettive (6)
La stessa associazione è stata riproposta recentemente in una popolazione mista di pazienti prevalentemente pretrattati, con NEN di basso grado e con indice di proliferazione intermedio. Il risultato è stato un buon controllo della malattia (44% di risposte parziali) con la dimostrazione che la chemioterapia può essere attiva anche nelle GEP-NEN e nelle NEN extra-digestive (7)
La temozolomide (TMZ) è il farmaco più maneggevole tra gli alchilanti usati nelle NEN, anche grazie alla via di somministrazione orale. In letteratura ci sono alcune evidenze di attività sia retrospettive sia prospettiche (8, 9), ma per il basso numero di pazienti coinvolti in tali studi e per la varietà dei regimi utilizzati è difficile individuare una combinazione ed una schedula più vantaggiosa di un'altra. Risultati interessanti sono emersi dall'analisi retrospettiva pubblicata da Strosberg nel 2011 (10) di associazione con la capecitabina (CAP) in pazienti con PanNEN *naïve* per chemioterapia. L'alto tasso di risposte (70%) e la contenuta tossicità hanno giustificato uno studio prospettico di fase II, in corso negli Stati Uniti, per validare tale combinazione.
Molti lavori (16,17,18) hanno riportato casistiche eterogenee di NET di varia origine con numerosità variabile dai 30 ai 58 pazienti, riportando all'incirca un tasso di *disease control rate* circa del 75-80%. Inoltre bisogna sottolineare che la metilguanina-metiltransferasi (MGMT) è un enzima che agisce metilando l'ossigeno in posizione 6 della guanina e che permette la riparazione degli addotti col DNA rendendo l'espressione dell'enzima inversamente proporzionale alla risposta alla TMZ stessa. Da un'analisi retrospettiva su 97 pazienti con NEN avanzate (pancreatiche + carcinoidi intestinali e polmonari) trattati con TMZ è emerso che la mancata espressione di MGMT è più frequente nelle PanNEN rispetto ai carcinoidi, così come il tasso di risposta parziale al trattamento con TMZ (34% nelle PanNEN; 2% nei carcinoidi) (11).
Queste osservazioni suggeriscono che lo stato di MGMT potrebbe rappresentare un potenziale fattore predittivo di risposta agli agenti alchilanti nelle NEN e, pertanto, da questo deriva la necessità di studi di standardizzazione delle tecniche di valutazione dello stato di MGMT nel tessuto tumorale.

Al momento l'utilizzo della TMZ nelle NEN non è vincolato alla determinazione della MGMT.

In Italia, sul piano burocratico, la TMZ può essere richiesta come terapia delle NEN avanzate, attraverso una procedura correlata alla legge 648/96, qualora "non si ritenga di praticare la streptozotocina".
La CAP non ha una nota AIFA specifica per le NEN e potrebbe essere utilizzata solo sulla base

dell'estensione della nota AIFA, che ne permette l'utilizzo "come alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale".

Derivati del platino nelle PanNEN G1-2

Nel 2006 uno studio clinico condotto dal gruppo I.T.M.O (Italian Trials in medical Oncology) ha valutato prospetticamente la combinazione di CAP ed oxaliplatino su un gruppo di NEN eterogeneo per primitivo, comprendente sia forme ben differenziate in progressione alla bioterapia, sia scarsamente differenziate Globalmente si sono registrate 27,5% di risposte parziali (PR), 35% di stabilità (SD) e 18 mesi di TTP. Nello specifico nel gruppo di basso grado, 30% PR, 48% SD ed una durata della risposta compresa tra 12 e 18 mesi; nel gruppo con panNEN ci sono state 27% PR, 45% SD. Si segnala anche un alto tasso di risposte nel gruppo di pazienti con NEN di alto grado (30% PR, 48% SD) (12).

L'oxaliplatino è stato utilizzato in associazione alla gemcitabina in un gruppo di 20 pazienti con NEN avanzate di varia origine e studiate retrospettivamente (13) **(livello di evidenza 3).** La maggior parte dei pazienti aveva una NEN ben differenziata ma l'indice di proliferazione era stato determinato solo in 4 pazienti. Venti pazienti, inoltre, erano pretrattati. Globalmente si sono registrate 17% PR, 67% SD ed PFS e sopravvivenza globale rispettivamente di 7 e 23,4 mesi.
Nonostante i limiti di questi studi (eterogeneità, scarsa numerosità, pregressi trattamenti) da tali analisi si evince che l'oxaliplatino è attivo nelle GEP-NEN, soprattutto a basso grado di malignità.

Recentemente, Spada e collaboratori hanno condotto uno studio retrospettivo multicentrico volto a valutare l'attività e il profilo di tossicità di regimi chemioterapici contenenti oxaliplatino per il trattamento di NET di varia origine. Sono stati arruolati 78 pazienti di cui 46% con NET di origine pancreatica (24% avevano origine gastrointestinale, 19% polmonare e nel 10% erano di origine sconosciuta). I regimi utilizzati sono stati CAP + oxaliplatino (nel 65% dei casi), leucovorin/fluoro uracile+ oxaliplatino (29%), Gemcitabina+oxaliplatino (6%), Si sono osservate 26% di risposte parziali, di cui la metà nei tumori pancreatici, e 54% di stabilità di malattia, con un disease control rate di 80%. La PFS mediana è risultata di 8 mesi, mentre la OS mediana risultata di 32 mesi. Come atteso, le più frequenti tossicità di grado 3 registrate sono state la neurotossicità e quella di origine gastrointestinale (19). Questo studio con un ampio numero di pazienti ha sottolineato che i regimi a base di oxaliplatino possono avere attività nei tumori neuroendocrini G1 e G2, ed in particolare in quelli ad origine pancreatica.

Chemioterapia metronomica

Le NEN sono tumori altamente vascolarizzati e l'angiogenesi svolge un ruolo chiave nella loro crescita. Per questo motivo, potrebbero risultare responsive alla chemioterapia metronomica, cioè alla somministrazione di un chemioterapico a basse dosi continuativamente. Tale trattamento, infatti, agisce tramite un effetto anti-angiogenetico piuttosto che citotossico diretto. Uno studio italiano con 5-FU in infusione continua protratta associato ad octreotide LAR ha mostrato un tasso di controllo della malattia (PR + SD) del 93% ed un TTP di 23 mesi in pazienti con GEP-NEN di basso grado (15).
Lo stesso gruppo ha anche dimostrato che l'espressione della timidilato sintetasi (TS), un enzima coinvolto nel metabolismo del 5-FU, correla con TTP ed OS in pazienti con GEP-NEN trattati con 5-FU (20). Al momento, tuttavia, la determinazione della TS non è obbligatoria per l'indicazione terapeutica con 5-FU.
La TMZ è stata utilizzata con schedula metronomica, al dosaggio di 100 mg al dì continuativamente, in associazione a bevacizumab (BEV) ed octreotide LAR in un gruppo di 15 pazienti con NEN di basso grado (Ki67 <20%) di varia origine, funzionanti e non funzionanti, e progrediti dopo almeno una prima linea terapeutica (21). Le risposte parziali sono state il 57% ed il TTP di nove mesi circa (17). Da segnalare che il 47% dei pazienti aveva una PanNEN e che il 67% aveva una NEN con Ki67 inferiore o uguale al 5%. Gli autori concludono che proprio l'elevato tasso di risposte farebbe pensare che la somministrazione protratta di TMZ possa indurre una deplezione di MGMT a favore della TMZ stessa. Nonostante i limiti (scarsa numerosità, eterogeneità) l'elevato tasso di risposte suggerisce la necessità di studiare questa schedula in una

popolazione più omogenea (per sede del tumore primitivo e per caratteristiche biologiche) con lo scopo di confermare l'efficacia di una chemioterapia a base di TMZ e di validare il ruolo predittivo della MGMT. Una particolare schedula metronomica di temozolomide one week on/one week off è stata utilizzata in 26 pazienti con NEN. L'età media era di 65,5 anni e la maggior parte con PS 2. Non sono state registrate tossicità G3 / G4, con un DCR 92,3%. La OS mediana dall'inizio della TMZ è stata di 28,3 mesi. La PS è migliorata nel 73% dei pazienti.
Gli autori concludono che la schedula metronomica di TMZ one week one / one week off, inducendo un effetto antiangiogenico e immunomodulante, è sicura ed attiva e sembrerebbe il trattamento ideale per pazienti pluritrattati e con PS scaduto (22).

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle PanNEN G1-G2, avanzate, in progressione, una chemioterapia contenente TMZ* potrebbe essere presa in considerazione (8-11).	**Positiva debole**
BASSA	Nelle PanNEN G1-G2, avanzate, in progressione, una chemioterapia con derivati del platino e fluoropirimidine potrebbe essere presa in considerazione (12,19).	**Positiva debole**
BASSA	Nelle PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate, a decorso clinico indolente, un regime metronomico di chemioterapia (fluoropirimidine o temozolomide) potrebbe essere preso in considerazione (15, 21,22).	**Positiva debole**

* La TMZ è prescrivibile in Italia secondo la L. 648/96.

5.3.3 Farmaci a bersaglio molecolare (Vedasi Q10-11-12 Appendice 1 - Quesiti)

I due principali farmaci a bersaglio molecolare utilizzati nelle NEN del pancreas sono Everolimus (EVE) , inibitore di mTOR, e Sunitinib (SUN), inibitore delle tirosin-kinasi.

Everolimus

L'approvazione di EVE nel trattamento delle PanNEN ben o moderatamente differenziate, in stadio avanzato, non operabili, in progressione di malattia è seguito al trial randomizzato, di fase III RADIANT-3, che ha confrontato EVE con placebo (P) (23). Lo studio ha arruolato 410 pazienti con PanNEN 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, pregressa chemioterapia, pregresso 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 P.
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 cusa 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. Sulla base di tali elementi, EVE è stato utilizzato in piccole serie di pazienti con insulinoma maligno con risultati incoraggianti (24).
Lo studio sulla analisi del follow-up a lungo termine dei pazienti inclusi nel trial RADIANT-3 ha riportato una sopravvivenza mediana a lungo termine di questi pazienti di 44 mesi (25).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nelle PanNEN ben/moderatamente differenziate, localmente avanzate non resecabili o metastatiche, in progressione, la terapia con everolimus dovrebbe essere presa in considerazione (23).	**Positiva forte**

Sunitinib

L'esperienza del SUN nelle NEN deriva principalmente da uno studio randomizzato, di fase III, a due bracci, registrativo (SUN-1111), ha confrontato Sunitinib (SUN) 37.5 mg/die continuativamente vs. P, in pazienti con PanNEN 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 signifcativa 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%), eritrodisestesia palmo-plantare (6%), diarrea (5%), astenia (5%), dolore addominale (5%), stomatite (4%) e trombocitopenia (4%) (26). In considerazione della chiusura anticipata dello studio, l'FDA ha commissionato uno studio di fase IV post-marketing onde acquisire maggiori dati di efficacia e tolleranza, in particolare in prima linea e per meglio studiare le metodiche di valutazione della risposta tumorale. Lo studio, che è internazionale, prevedeva l'assunzione di sunitinib al dosaggio di 37, 5 mg al giorno per os ed è stato completato con 85 pazienti. Risultati simili sono stati ottenuti dalla studio di fase IV condotto su 61 pazienti naive e 45 pazienti pre-trattati (27).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nelle PanNEN ben differenziate, localmente avanzate non resecabili o metastatiche, in progressione la terapia con sunitinib dovrebbe essere presa in considerazione (26).	**Positiva forte**

EVEROLIMUS e SUNITINIB: aspetti degli studi registrativi

Entrambi gli studi erano randomizzati 1:1 verso placebo. Il numero totale di pazienti nel braccio di trattamento è stato 410 nello studio con EVE e 171 nello studio con SUN. Il 50% dei pazienti dello studio EVE e il 36% dello studio SUN avevano ricevuto SSA prima dell'inizio dello studio, e 40% e 28% rispettivamente hanno ricevuto SSA durante lo studio. I criteri di inclusione erano pressochè sovrapponibili, con qualche piccola differenza: progressione radiologica entro l'ultimo anno nello studio con EVE e progressione radiologica RECIST nello studio con SUN; tumori ben/moderatamente differenziati nello studio con EVE e ben differenziati nello studio con SUN. I risultati in termini di PFS tra i due studi sono sovrapponibili. In termini di sopravvivenza, nello studio EVE, in relazione al disegno dello studio che prevedeva il *cross-over* dal braccio placebo al braccio trattamento in caso di progressione, l'*endopoint* sopravvivenza è risultato non significativo.

Per quanto riguarda SUN, i dati riportati nel trial registrativo riguardo al beneficio sulla sopravvivenza nei pazienti trattati rispetto a quelli che ricevevano placebo (lo studio non prevedeva cross-over diretto, ma inclusione in altro studio di proseguimento nel quale ricevevano SUN) non sono stati confermati dalla successiva analisi ottenuta con il prolungamento del *follow-up* (28). Dunque, ad oggi, il reale impatto dei due farmaci sulla sopravvivenza non è valutabile.
Data l'ampio numero di farmaci disponibili per il trattamento dei PanNET, un tema di grande attualità rigurda l'ottimale posizionamento dei singoli farmaci nella strategia sequenziale di trattamento.

Ad oggi, comunque, non esistono dati per consigliare la sequenza ottimale tra everolimus e sunitinib.

Bibliografia

1. Murray-Lyon IM, Eddleston ALWF, Williams R et al. Treatment of a multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumor with streptozocin. Lancet 1968; 2: 895–898.
2. Moertel CG, Hanley JA & Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med 1980; 303: 1189–1194
3. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. N Engl J Med 1992; 326(8): 519–523.
4. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol 2004; 22(23): 4762-71.
5. Delaunoit T, Ducreux M, Boige V, et al: The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? Eur J Cancer 2004; 40: 515–520.
6. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer 1998 Jul 15;83(2): 372-8.
7. 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 Oct;9(4):248-54.
8. Kulke M, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II Study of Temozolomide and Thalidomide in Patients With Metastatic Neuroendocrine Tumors. J Clin Oncol 2006 24:401-406.
9. Chan JA, Stuart K, Craig C. et al. Prospective Study of Bevacizumab Plus Temozolomide in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. J Clin Oncol 2012 Aug 20;30(24):2963-8.
10. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al.First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):268-75.
11. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2009 Jan 1;15(1):338-45.
12. 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) 59:637–642.
13. 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 Aug 1;115(15):3392-9.
14. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours British Journal of Cancer (2010) 102, 1106 – 1112
15. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. BMC Cancer 2009;3:388.
16. Abbasi S, Kashashna A, Albaba H. Efficacy of capecitabine and temozolomide combination in well-differentiated neuroendocrine tumors: Jordan experience. Pancreas. 2014;43(8):1303–1305. 27.
17. Ramirez RA, Boudreaux JP, Wang YZ, et al. Combination capecitabine/ temozolomide (CAPTEM) in patients with neuroendocrine tumors (NETs): a single institution review. J Clin Oncol. 2015;33(Suppl; abstr e15184).
18. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Chemotherapy with capecitabine plus temozolomide (CAP-TEM) in patients with advanced neuroendocrine neoplasma (NENs): an Italian multicenter retrospective analysis. J Clin Oncol. 2015;33(Suppl; abstr e15174).
19. 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 Jan 21.
20. Ceppi P, Volante M, Ferrero A, et al. Thymidylate synthase expression in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2008 Feb 15;14(4):1059-64
21. Koumarianou A, Antoniou S, Kanakis G, et al. Combination treatment with metronomic temozolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. 2012 Jan 9;19(1):L1-4.
22. Tafuto S, von Arx C, Capozzi M et al. Safety and Activity of Metronomic Temozolomide in Second-Line Treatment of Advanced Neuroendocrine Neoplasms. J Clin Med. 2019 Aug 15;8(8).
23. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. (2011) Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 364, 514-23.
24. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. Eur J Endocrinol. 2013 Apr 15;168(5):665-74.
25. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. J Clin Oncol. 2016 Nov 10;34(32):3906-3913.
26. 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.)
27. Raymond E, Kulke MH, Qin S, et al. Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology. 2018;107(3):237-245.
28. E. Raymond, P. Niccoli, J. Raoul, et al. Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 4008)

5.4 Trattamento chirurgico

Trattamento chirurgico delle PanNEN localizzate (Vedasi Q7 - Quesiti)

Il trattamento chirurgico delle PanNEN non funzionanti deve sempre essere pianificato e adattato a ogni singolo paziente considerando diverse variabili fra cui le caratteristiche del paziente stesso e lo stadio di malattia. Alcuni studi hanno recentemente individuato il diametro tumorale come criterio principale per valutare l'indicazione o meno a un intervento chirurgico a intento radicale (1, 2). Negli ultimi anni le forme incidentali sono aumentate grazie all'ampio utilizzo di tecniche d'imaging di alta qualità (3,4). Per le PanNEN non funzionanti ≤ 2 cm e in assenza di sintomi e/o sospette lesioni metastatiche, si può adottare un trattamento conservativo arruolando il paziente in un programma di *follow-up* clinico e radiologico (5, 6) Le pNEN non funzionanti con diametro ≤ 2 cm presentano un rischio di "malignità" attorno al 6% mentre la mortalità per malattia a 5 anni è nulla (7). Non esiste un programma di *follow-up* basato sull'evidenza; di solito viene suggerito un controllo clinico e radiologico annuale e dopo sei mesi dalla prima diagnosi. Per quanto riguarda neoplasie non funzionanti > 2 cm e/o neoplasie funzionanti/sintomatiche di qualsiasi dimensione, l'approccio chirurgico rimane il trattamento di scelta (8). La scelta dell'intervento chirurgico deve essere sempre valutata sulla base dell'età del paziente, delle sue comorbidità e del rischio di complicanze a lungo termine. I possibili interventi chirurgici per PanNEN si suddividono in resezioni tipiche e atipiche. Le resezioni tipiche sono classificate sulla base della localizzazione della neoplasia. La

duodenocefalopancreasectomia è riservata per le neoplasie che coinvolgono la testa del pancreas mentre la splenopancreasectomia è eseguita per neoplasie del corpo/coda del pancreas. Le resezioni atipiche comprendono principalmente l'enucleazione e la resezione pancreatica intermedia. Tali resezioni possono essere eseguite per neoplasie ≤ 2 cm. Allo stato attuale quindi le resezioni atipiche sono riservate quasi esclusivamente alle PanNEN funzionanti e in particolare agli insulinomi (7, 8) (**livello di evidenza 3**).
Il principale vantaggio di questo tipo d'interventi è rappresentato dal basso rischio di sviluppare insufficienza pancreatica a lungo termine (9). Il rischio di complicanze post-operatorie è tuttavia simile in entrambe le tecniche mentre la mortalità è significativamente inferiore nelle resezioni atipiche.

La presenza di metastasi linfonodali rappresenta un fattore prognostico sfavorevole, anche se l'incidenza di tali metastasi si osserva solo nel 30% dei casi (10). Non esistono studi che abbiano comparato interventi con linfoadenectomia allargata rispetto a linfoadenectomia standard. Nei casi d'interventi atipici si consiglia l'esecuzione di sampling linfonodale nelle stazioni viciniori e comunque l'esecuzione di un esame estemporaneo sempre di fronte a linfonodi macroscopicamente patologici

Trattamento chirurgico delle PanNEN localmente avanzate

La definizione di PanNEN localmente avanzata include neoplasie che invadono per contiguità vasi (vena porta, arteria mesenterica superiore, arteria epatica) e/o organi circostanti (stomaco, milza, colon, rene, surrene) in assenza di metastasi a distanza. Visto il comportamento relativamente più indolente di queste neoplasie rispetto all'adenocarcinoma duttale, l'atteggiamento del chirurgo è solitamente quello di spingersi ad eseguire un intervento chirurgico di resezione estesa anche alle strutture coinvolte. Un approccio chirurgico più aggressivo può essere giustificato in pazienti selezionati. In letteratura esistono solo alcune esperienze retrospettive che includono coorti di pazienti con tumori misti (funzionanti e non funzionanti), nei quali la chirurgia rappresenta una parte di un trattamento multimodale (11-12). Tali studi hanno mostrato comunque un vantaggio in favore di un trattamento chirurgico radicale (resezione R0 o R1) in termini di sopravvivenza con tassi di complicanze e mortalità accettabili
La possibilità di eseguire un intervento resettivo deve essere valutata attentamente preoperatoriamente escludendola se si evidenzia: infiltrazione circonferenziale della vena porta con presenza di cavernoma portale e/o infiltrazione circonferenziale dell'arteria mesenterica superiore.

Trattamento chirurgico delle PanNEN metastatiche (Vedasi Q8 - Quesiti)

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico della neoplasia primitiva in presenza di metastasi non resecabili, gli studi presenti in letteratura suggeriscono che vi sia un possibile vantaggio in termini di sopravvivenza quando si esegue l'asportazione chirurgica della PanNEN primitiva in presenza di metastasi (13). Tale vantaggio in termini di sopravvivenza è associato a una percentuale di complicanze non significativa. Tuttavia si deve considerare che negli studi retrospettivi che hanno valutato il ruolo della chirurgia in quest'ambito, esiste un possibile bias legato al probabile ricorso alla chirurgia nelle forme meno avanzate o in pazienti con migliore performance status (14).
Per quanto concerne il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche, la chirurgia radicale del tumore primitivo e delle metastasi epatiche è efficace nell'alleviare i sintomi e rappresenta l'unico potenziale trattamento curativo (15, 16). Tuttavia, a causa dell'alta incidenza di metastasi multifocali e bilobari, una resezione epatica radicale è possibile solo in meno del 20% dei pazienti. L'indicazione all'intervento chirurgico può essere posta se sono soddisfatti i seguenti criteri: 1) assenza di malattia extra-addominale, 2) presenza di un indice proliferativo (Ki67) < 20% e 3) presenza di recettori per la somatostatina per permettere l'utilizzo di una terapia radiorecettoriale adiuvante (17). Per questo motivo preoperatoriamente deve essere eseguita una biopsia epatica per la valutazione dell'indice proliferativo oltre a una PET con doppio tracciante 68Gallio e 18F-FDG per valutare l'eterogeneità del grading tumorale. La chirurgia potrebbe avere un ruolo anche in casi selezionati di pazienti affetti da PanNET-G3 ben differenziati (18). Il tipo di resezione epatica dipende dal numero di

lesioni, dalla loro localizzazione e dalla riserva epatica. L'intervento può prevedere una semplice enucleazione, una segmentectomia o un'epatectomia. La sopravvivenza a 3 e 5 anni nei pazienti affetti da pNEN metastatico sottoposti a resezione epatica radicale, varia dal 79% al 95% (16).

Trattamento chirurgico per via laparoscopica

L'approccio laparoscopico gioca un ruolo importante nel trattamento chirurgico delle PanNEN. La pancreasectomia distale, l'enucleazione e la duodenocefalopancreasectomia per via laparoscopica si sono dimostrate interventi sicuri e fattibili nel trattamento delle PanNEN con risultati oncologici sovrapponibili all'approccio open (19,20).
I vantaggi dell'approccio laparoscopico rispetto a quello tradizionale "open" sono: un minor grado di dolore postoperatorio, un tempo di degenza post-operatoria più breve, un ritorno più rapido alle attività quotidiane e un miglior risultato cosmetico (20).

Tale metodica deve tuttavia sempre prevedere l'esecuzione di un'ecografia intra-operatoria per valutare la presenza di eventuali lesioni multifocali. L'approccio mini-invasivo può essere utilizzato in casi selezionati di neoplasie localmente avanzate e/o metastatiche principalmente a scopo diagnostico è di stadiazione (20).

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In presenza di PanNEN ≤ 2 cm e in assenza di sintomi e/o sospette lesioni metastatiche, si potrebbe considerare di adottare un trattamento conservativo arruolando il paziente in un programma di *follow-up* clinico e radiologico (4-6).	**Positiva debole**
BASSA	Le resezioni atipiche (enucleazione o resezione intermedia), se tecnicamente fattibili, potrebbero essere considerate come opzione di prima intenzione negli insulinomi (7,8).	**Positiva debole**

Trattamento chirurgico delle NEN pancreatico-duodenali associate a MEN-1

La gestione non medica delle PanNEN associate alla MEN1 rimane controversa perché si tratta solitamente di neoplasie multifocali che coinvolgono spesso l'intera ghiandola. Fino all'80% dei pazienti affetti da MEN1 sviluppano NEN sincrone o metacrone a livello pancreatico o duodenale. Le NEN più frequentemente riscontrate in questi pazienti sono: NEN non funzionanti (80-100%), gastrinomi (54%) e insulinomi (18%) (21). L'indicazione al trattamento chirurgico è assoluta per 1) le forme funzionanti, 2) le neoplasie con metastasi resecabili, 3) le neoplasie di diametro > 2 cm e 4) le pNEN non funzionanti che causano sintomi . Sebbene spesso le neoplasie siano multifocali, in genere non si raccomanda una pancreasectomia totale ma, se tecnicamente fattibile, interventi che preservino parenchima pancreatico.mentre l'indicazione alla pancreasectomia totale si pone se è presente una storia familiare di elevata mortalità correlata alla malattia. Le PanNEN non funzionanti < 2 cm si associano ad un rischio molto basso di metastasi e mortalità correlata alla malattia. Per questo motivo per PanNEN non funzionanti < 2 cm in pazienti affetti da MEN-1, si raccomanda un trattamento conservativo attraverso un follow-up annuale con un eventuale intervento chirurgico in caso di un aumento del diametro tumorale > 5 mm/anno (21).
Il trattamento non medico dei gastrinomi associati alla MEN1 rimane controverso. Alcuni autori raccomandano un trattamento conservativo controllando gli effetti dell'ipergastrinemia farmacologicamente (22). Altri autori invece sostengono un approccio chirurgico se il tumore raggiunge un diametro di 3 cm (23) o se la diagnosi biochimica è inequivocabile (24). Tuttavia nei pazienti trattati conservativamente il rischio di sviluppare metastasi epatiche è del 23-29% rispetto al 3-5% dei pazienti trattati con intervento chirurgico (16,17). Per questo motivo, un trattamento chirurgico è raccomandato per gastrinomi anche con diametro > 1 cm. Visto l'elevato rischio di recidive dopo l'intervento, lo scopo di questo approccio non è la cura della malattia bensì il suo controllo attraverso la prevenzione di metastasi (25). Oltre al timing dell'intervento,

un'altra questione dibattuta in letteratura riguarda l'estensione dell'eventuale intervento chirurgico. In particolare Thompson et al. (26) hanno proposto un intervento comprendente una duodenotomia, l'enucleazione di tutti i tumori della testa del pancreas e l'asportazione dei linfonodi peripancreatici. Tuttavia questo intervento si associa a un test alla secretina negativo nel 30% dei pazienti (27). Per questo motivo se preoperatoriamente le neoplasie possono essere localizzate a livello della testa del pancreas, si raccomanda l'esecuzione di una duodenocefalopancreasectomia (PD) estesa all'antro gastrico (intervento sec. Whipple) (28). E' stata riportata una percentuale di cura attorno al 77% dopo PD per gastrinoma correlato a MEN-1 e questo risultato giustifica un intervento invasivo come la PD vista anche l'assenza di mortalità post-operatoria (28). Altri studi hanno confermato questi dati (29-31).

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle PanNEN funzionanti, con metastasi resecabili, e quelle con diametro > 2 cm e le PanNEN non funzionanti che causano sintomi, il trattamento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione (8).	**Positiva forte**
BASSA	Nelle PanNEN < 2 cm in pazienti affetti da MEN-1 si potrebbe prendere in considerazione un trattamento conservativo attraverso un *follow-up* annuale con un eventuale intervento chirurgico in caso di un aumento del diametro tumorale > 5 mm/anno (21).	**Positiva debole**
BASSA	La resezione radicale dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento di scelta per gastrinomi con diametro > 1 cm. Se preoperatoriamente le neoplasie sono localizzate a livello della testa del pancreas, si raccomanda l'esecuzione di una duodenocefalopancreasectomia (PD) estesa all'antro gastrico (intervento sec. Whipple) (25,28).	**Positiva forte**

5.5 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche

I trattamenti di radiologia interventistca diretti alle metastasi epatiche si dividono in due classi principali: ablativi e vascolari.

Trattamenti ablativi

Le tecniche ablative locali rivestono un ruolo importante nel trattamento delle metastasi epatiche per le quali non c'è un'indicazione chirurgica, per sede, numero e dimensioni delle lesioni.
Benché siano disponibili più tecniche ablative, quali la crioterapia, la termoablazione con microonde, con laser o con elettroporazione, la tecnica più diffusa è certamente la termoablazione con radiofrequenza (RFA). In pazienti ben selezionati tale metodica consente di ottenere risultati sovrapponibili alla chirurgia (32,).
In un recente studio (33,) sono state descritte 80 sessioni di RFA con approccio laparoscopico, in 63 pazienti affetti da metastasi epatiche da NEN; il 57 % dei pazienti era sintomatico. Il 49% dei pazienti è stato sottoposto ad un singolo trattamento, il 22% a più trattamenti a causa della progressione di malattia. Il 92% dei pazienti ha riferito iniziale riduzione dei sintomi ad una settimana dall'intervento, e circa il 70% dei pazienti ha riferito la completa remissione o la significativa riduzione dei sintomi stessi. La durata media del controllo dei sintomi è stata circa 11 mesi.
La termoablazione di metastasi epatiche da NEN con distribuzione ubiquitaria (meno di 8 lesioni) di dimensioni inferiori ai 5 cm porta alla riduzione dei sintomi nel 70-80% dei pazienti con sindrome ormonale,

per una durata di 24 mesi.
Generalmente questo tipo di trattamento è riservato ai pazienti con malattia localizzata e limitata o residua ad altra terapia.
La dimensione della lesione epatica è il vero limite della termoablazione. E' difficile trattare radicalmente una lesione epatica con diametro maggiore di 3 cm, ottenendo un margine di necrosi termo-indotta adeguato nel parenchima epatico sano circostante (paragonabile al margine di resezione chirurgica), ed è praticamente impossibile trattare lesioni di diametro di 5 cm .
Altro limite della RFA è la vicinanza delle lesioni epatiche ad organi vitali, o metastasi superficiali in contiguità con lo stomaco, il colon ed il diaframma.

Trattamenti vascolari

L'embolizzazione arteriosa epatica, utilizzando la tecnica percutanea di Seldinger, sotto controllo radiologico è stata sviluppata nel trattamento delle metastasi epatiche da NEN sin dagli anni '70. L'embolizzazione arteriosa epatica (TAE) è basta sul principio che i tumori nel fegato (primitivi e metastatici) sono vascolarizzati dal circolo arterioso epatico, mentre gli epatociti non patologici sono vascolarizzati principalmente dalla vena porta.
L'embolizzazione è rivolta alla cura dei pazienti affetti da metastasi epatiche massive, non operabili, sia con lo scopo di ridurre la sintomatologia indotta dalle metastasi stesse, che con lo scopo di debulking, al fine di poter favorire l'efficacia di trattamenti sistemici o di una possibile futura chirurgia resettiva.
Accanto alla embolizzazione può essere proposto un trattamento similare, la chemioembolizzazione (TACE). Da un punto di vista tecnico i due trattamenti non differiscono molto, se non nel materiale che viene infuso per via intrarteriosa, infatti nella chemioembolizzazione viene impiegato un farmaco (adriamicina, streptozotocina), miscelato ad un agente embolizzante. Quest'ultimo può essere un olio embolizzante (Lipiodol) o microparticelle di diversa struttura e composizione in base al materiale scelto.

Il principio di utilizzare un chemioterapico associato all'agente embolizzante risiede nell'aumentare il danno tissutale indotto dall'ischemia attraverso un agente chimico.
In un recente studio randomizzato (34,) gli autori hanno dimostrato come non ci siano significative differenze fra i due trattamenti sia negli end-point primari che secondari proposti nello studio stesso.
Tutti i pazienti trattati erano affetti da metastasi epatiche con istologia confermata di NEN ben differenziata del tratto medio intestinale, in progressione. La tecnica di embolizzazione e chemioembolizzazione era stata standardizzata per tutti i pazienti, in base alla randomizzazione, e le caratteristiche dei pazienti stessi erano congruenti tra i due bracci di arruolamento.
Lo studio aveva come scopo principale valutare le eventuali differenze di performance status dei pazienti sottoposti ai due trattamenti a 2 anni, secondariamente valutare la sopravvivenza complessiva dei pazienti e la risposta del tumore ai trattamenti stessi.
Le conclusioni del lavoro hanno dimostrato che, benché il numero di pazienti arruolati sia stato esiguo, non ci sono state differenze rilevanti nei due gruppi.
Anche altri report hanno documentato come i due trattamenti siano sostanzialmente equivalenti, benchè sia emerso da uno studio di fase II il rischio aumentato di lesioni biliari, con conseguente formazione di ascessi nelle lesioni trattate con dimensioni di circa 3 cm di diametro, localizzate nella periferia del fegato.
L'efficacia e gli effetti collaterali associati ai due trattamenti è stata riportata diffusamente in più studi e articoli di review (35), evidenziando sia la risposta clinica, in particolare nei pazienti con NEN funzionante, che nel controllo di malattia nei pazienti affetti da metastasi epatiche non candidabili al trattamento chirurgico, o come trattamento in sinergia con altre terapie sistemiche (chemioterapia, terapia radio-recettoriale).
Un ulteriore trattamento con approccio vascolare analogo a quanto descritto per TAE e TACE è la radioembolizzazione delle metastasi epatiche (36,37), che può essere eseguita mediante infusione intrarteriosa di microsfere pre-caricate con Ittrio90 (^{90}Y), in pazienti con malattia epatica diffusa, non resecabile, già sottoposti a TAE e/o TACE.
L'efficacia della radiomebolizzazione sembra esser indipendente dal tessuto neoplastico d'origine trattato.Quanto dalla dose di "attività" che viene somministrata alla lesione epatica, quest'ultima dipende fondamentalmente dal rapporto di vascolarizzazione che c'è fra la lesione epatica ed il fegato sano: quanto più è alto questo rapporto tanto più alta sarà la dose somministrata alla lesione rispetto al parenchima epatico

sano.
Le controindicazioni alla radioembolizzazione sono le stesse descritte per TAE e TACE.
I risultati clinici e strumentali a lungo termine sono incoraggianti, con risposta parziale o completa nel 63% dei pazienti e sopravvivenza mediana da 36 a 70 mesi (36,37).

Bibliografia

1. Partelli, 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 Jan;104(1):34-41.
2. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2017 Apr;19(4):310-320.
3. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V et al. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. Arch Surg 2007; 142: 347-354.
4. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of incidence and outcomes. Ann Surg Oncol 2012; 19: 2932-2936.
5. Hill JS, McPhee JT, McDade TP et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. Cancer 2009; 115: 741-751.
6. Falconi M, Zerbi A, Crippa S et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. Ann Surg Oncol 2010; 17: 1621-1627.
7. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. Ann Surg 2008; 247: 165-172.
8. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L et al. Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. Arch Surg 2012; 147: 261-266.
9. Falconi M, Mantovani W, Crippa S et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. Br J Surg 2008; 95: 85-91.
10. Partelli S, Gaujoux S, Boninsegna L et al. Pattern and Clinical Predictors of Lymph Node Involvement in Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PanNETs). JAMA Surg 2013.
11. Pederzoli P, Falconi M, Bonora A et al. Cytoreductive surgery in advanced endocrine tumours of the pancreas. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 Suppl 2: S207-212.
12. Abu Hilal M, McPhail MJ, Zeidan BA et al. Aggressive multi-visceral pancreatic resections for locally advanced neuroendocrine tumours. Is it worth it? JOP 2009; 10: 276-279.
13. Kleine M, Schrem H, Vondran FW et al. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours. Br J Surg 2012; 99: 88-94.
14. Teh SH, Deveney C, Sheppard BC. Aggressive pancreatic resection for primary pancreatic neuroendocrine tumor: is it justifiable? Am J Surg 2007; 193: 610-613; discussion 613.
15. Partelli S, Cirocchi R, Rancita PM et al. A 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): 197-203
16. Frilling A, Li J, Malamutmann E et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. Br J Surg 2009; 96: 175-184.
17. Fendrich V, Langer P, Celik I et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. Ann Surg 2006; 244: 845-851; discussion 852-843.
18. Yoshida T, Hijioka S, Hosoda W, et al. Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Tumor G3 and Carcinoma G3 Should be Considered Separately. Ann Surg Oncol. 2019 May;26(5):1385-1393.
19. Han SH, Han IW, Heo JS, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a large single-center study. Surg Endosc. 2018 Jan;32(1):443-449.
20. Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, et al. Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNENs). Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan;11(1):65-73.
21. Triponez F, Cadiot G. Non-functioning tumours of the pancreas in MEN1 patients. J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 295-296.
22. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 2004; 240: 757-773.
23. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. J Intern Med 1998; 243: 489-494.
24. MacFarlane MP, Fraker DL, Alexander HR et al. Prospective study of surgical resection of duodenal and pancreatic gastrinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Surgery 1995; 118: 973-979; discussion 979-980.

25. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P et al. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 2005; 242: 757-764, discussion 764-756.
26. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. J Intern Med 1998; 243: 495-500.
27. Tonelli F, Fratini G, Nesi G et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. Ann Surg 2006; 244: 61-70.
28. Lopez et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. Ann Surg 2013.
29. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J et al. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in multiple endocrine neoplasia. Surgery 1993; 114: 1183-1188.
30. Dickson PV, Behrman SW. Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surgical Clinics of North America 2013; 93: 675-691.
31. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindu, and unknown primary. Neuroendocrinology 2008; 87(1):47-62.
32. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, et al. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. World Journal of Surgery 2008; 32(5):930-938.
33. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10 –year experience evaluating predictors of survival. Surgery 2007; 142 (1):10-19.
34. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. Neuroendocrinology 2012; 96: 294-300.
35. O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative terapie for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2005; 19 (4): 585-594
36. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. American Journal of Clinical Oncology 2008; 31 (3): 271-279.
37. Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2008; 19 (1): 145-151.

5.6 Trapianto di fegato (OLT) per metastasi epatiche di tumore neuroendocrine (Vedasi Q17 - Quesiti)

I pazienti affetti da metastasi epatiche non resecabilipotrebbero essere valutati per OLT se adeguatamente selezionati .

I primi dati pubblicati (da studi di coorte retrospettivi) hanno riportato benefici di sopravvivenza in determinate categorie di pazienti, qualietà inferiore a 50 anni e NET a basso grado di malignità (1)**.** Tuttavia, la loro interpretazione è difficile a causa dei *bias* di selezione di queste casistiche e alla grande variabilità nell' allocazione della risorsa, limitando la possibilità di eseguire studi prospettici e randomizzati (2).

Ad oggi sono pochi gli studi pubblicati, per la maggior parte retrospettivi e di limitata numerosità,. Nel 1997, è stata pubblicata una prima serie consecutiva di casi, raccolti retrospettivamente in diversi centri francesi (4) con *overall survival* (OS) del 36% e disease free survival (DFS) del 17% a 5**.**

Gli stessi autori, nel 2008 hanno eseguito un update di quella casistica (con simile metodologia) evidenziando un miglioramento in termini di OS (47% a 5 anni) e sottolineando che l'origine pancreatico del tumore e il coinvolgimento epatico della malattia > 50% rappresentano fattori predittivi negativi per la sopravvivenza (5).

Un'analisi retrospettiva dell' università del Kentucky ha raccolto i dati del database UNOS, americano, dal 1988 al 2008, includendo 150 pazienti sottoposti a OLT per metastasi di NET, confermando una OS di 81%, 65% e 49% rispettivamente ad 1, 3 e 5 anni, e una DFS di 77%, 50% e 32% rispettivamente a 1, 3 e 5 anni.

I principali fattori prognostici negativi identificati sono stati l'età superiore a 55 anni e una lista d'attesa inferiore a 67gg (6) Più recentemente, lo stesso gruppo, ha confrontato i dati del database UNOS sino al 2013 in pazienti sottoposti a OLT per neoplasia primitiva epatica e metastasi da NET, osservando che la sopravvivenza a 5 anni rimane superiore per HCC rispetto ad altri tumori (49% per NET vs 62% per HCC),

diventando però molto simile a 10 anni (34% per NETs e 44% per HCC) (7)
Un'ulteriore pubblicazione europea del 2013 (studio di coorte, retrospettivo e multicentrico) con 213 casi in un periodo di 27 anni, ha riportato una OS del 52% e DFS del 30% dopo OLT a 5 anni (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.
Di fronte alla grande variabilità osservata e alla difficoltà nella definizione di quale categoria di pazienti potrebbero beneficiarsi del OLT, è stato tentato di definire quelli che sono i criteri di selezione precisi (3).

Uni studio monocentrico-prospettico (9) confronta due gruppi di pazienti con simili caratteristiche cliniche e biologiche sottoposti o non sottoposti a OLT utilizzando i criteri di Milano: NET G1-G2, primitivo drenato dal sistema portale e asportato in un primo 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 time to progression (TTP) (13.1% vs 89% a 10 anni).

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In 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, il trapianto di fegato potrebbe essere preso in considerazione previa discussione multidisciplinare (3,9).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Lehnert T. liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 cases. Transplantation 1998,66:1307-1312
2. Frilling A, Modlin IM; Kidd M, et al. recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. Lancet oncology 2014; 15:e 8-e21.
3. 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
4. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, et al. results of Liver Transplantation in the treatment of metastatic neuroendorine 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.

6. Piccolo intestino

6.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.2)

6.2 Diagnostica strumentale

6.2.1 Diagnostica radiologica (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.3)

6.2.2 Diagnostica funzionale (vedasi parte generale, cap.1 paragrafo 1.4)

6.3 Stadiazione

6.3.1 Locoregionale (vedasi anatomia patologica, cap.1 paragrafo 1.1)

6.3.2 A distanza (vedasi diagnostica, cap.1 paragrafi 1.2, 1.3, 1.4)

6.4 Trattamento sistemico

6.4.1 Chemioterapia nelle forme G1-G2

Numerose analisi retrospettive ed alcuni studi di fase II sono stati condotti negli anni, senza evidenza di chiara efficacia dei farmaci citotossici in queste forme (1-10).
Le terapie basate su un agente singolo chemioterapico hanno dimostrato tassi di risposta obiettiva generalmente inferiori al 15% e, pertanto, si tende a riservare una mono-chemioterapia ai pazienti pretrattati o quando le condizioni cliniche del paziente non permettano terapie di combinazione con più agenti.
I regimi di poli-chemioterapia hanno mostrato maggiore attività come emerge da alcune analisi retrospettive e studi di fase II.
I farmaci che hanno mostrato maggiore attività appartengono alla classe degli alchilanti (streptozotocina, dacarbazina, temozolomide), degli antimetaboliti (5-fluorouracile e capecitabina), e più recentemente anche l'oxaliplatino.
Dahan e collaboratori (4) hanno riportato i dati di confronto tra un regime contenente 5-fluorouracile (5FU) e streptozotocina (STZ) verso Interferone, senza evidenziare differenze significative in termini di PFS, in pazienti affetti da neoplasia neuroendocrina metastatica tipo "carcinoide". In questo studio le NEN ileali rappresentavano la maggior quota della casistica con un leggero sbilanciamento a favore del braccio contenente i chemioterapici.
La dacarbazina (DTIC) era stata già usata negli anni Novanta anche in Italia in associazione al 5-FU e all'epirubicina con un regime, chiamato "triplice", in una popolazione eterogenea di pazienti con NEN, ottenendo il 30% di risposte obiettive (5). La stessa associazione è stata riproposta recentemente in una popolazione mista di pazienti prevalentemente pretrattati, con tumore di basso grado e con un indice di proliferazione intermedio. Il risultato è stato un buon controllo della malattia con la dimostrazione che la chemioterapia può essere attiva anche nelle NEN non pancreatiche digestive ed extra-digestive (6).
In considerazione delle precedenti esperienze con la DTIC, è stato valutato anche il ruolo della temozolomide nelle NEN del tratto gastroenterico. Kulke e collaboratori hanno riportato i dati di efficacia della combinazione TMZ in associazione a talidomide, osservando dei tassi di risposta del 45% nelle forme pancreatiche e solo del 7% nelle NEN ileali (7).
L'oxaliplatino è stato studiato in associazione a fluoropirimidine (8) e alla gemcitabina (10).
Nel 2006 uno studio clinico di fase II condotto dal gruppo I.T.M.O (Italian Trials in Medical Oncology) ha valutato la combinazione di capecitabina (CAP) ed oxaliplatino su un gruppo di NEN eterogeneo per primitivo, comprendente sia forme ben differenziate, in progressione alla bioterapia, sia scarsamente differenziate.
E' stato osservato un tasso di controllo di malattia (PR + SD) del 78% e 20 mesi di mediana di tempo alla progressione (TTP) nella popolazione con NEN di basso grado ed un controllo di malattia del 30% e TTP mediano di 4 mesi nella popolazione con NEN di alto grado (8). Nella popolazione con NEN di basso grado, le risposte sono state analizzate anche in relazione alla sede del tumore primitivo. I pazienti con NEN intestinali

inclusi nello studio erano 8 (1 con malattia scarsamente differenziata e 7 con malattia ben differenziata) di cui 7/8 hanno ottenuto stabilizzazione di malattia come miglior risposta radiologica.
Il ruolo dell'oxaliplatino è stato studiato anche da Cassier e collaboratori (9) (livello di evidenza 3) con un'analisi retrospettiva di una popolazione di pazienti con NEN di basso grado, principalmente ad origine gastrointestinale, eterogenea per caratteristiche cliniche e primitive, in progressione di malattia; i pazienti con NEN ileale erano 5/20. Tutti i pazienti eccetto uno avevano un tumore di basso grado in accordo alla classificazione WHO del 2000, ma il Ki67 era disponibile solo in 4 pazienti. Globalmente è stato osservato un RR pari a 84%, un PFS mediano di 7 mesi, e 23 mesi di sopravvivenza globale (OS), ma dati specifici di attività nel gruppo dei pazienti con NEN ileale non sono disponibili. Come già indicato nella sessione relativa al trattamento chemioterapico nei pNET, a cui si rimanda, recentemente, Spada e collaboratori hanno condotto uno studio retrospettivo multicentrico volto a valutare l'attività e il profilo di tossicità di regimi chemioterapici contenenti oxaliplatino per il trattamento di NET di varia origine (10).

Questi studi indicano che l'oxaliplatino può impattare positivamente in termini di attività sia nelle NEN digestive che extra-digestive e soprattutto di basso grado ma che, anche in questo caso, bisognerebbe trovare il "setting" più adeguato in cui applicare tale regime magari individuando un potenziale fattore predittivo.

Qualità globaledelle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti (eventualmente con schedula metronomica) oppure oxaliplatino potrebbero essere presi in considerazione in pazienti con NEN del piccolo intestino G1-G2 localmente avanzate o metastatiche in progressione dopo trattamento standard (6).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte oncology network. BMC Cancer 2009 Nov 3;9:388.
2. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, Tozzi L, Bodei L, Torta M, D'Avolio A, Priola AM, Birocco N, Amoroso V, Biasco G, Papotti M, Dogliotti L. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. BMC Cancer. 2014 Mar 14;14:184. doi: 10.1186/1471-2407-14-184.
3. Walter T, Bruneton D, Cassier PA, Hervieu V, Pilleul F, Scoazec JY, Chayvialle JA, Lombard-Bohas C. Evaluation of the combination 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. Clin Colorectal Cancer. 2010 Oct;9(4):248-54.
4. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, Cadiot G, Mitry E, Smith D, Cvitkovic F, 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;16:1351–1361.
5. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, Regalia E, Cassata A, Procopio G, Mariani L. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer 1998 Jul 15;83(2):372-8.
6. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Celio L, Vitali M, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. Ann Oncol. 2002;13:614–621.
7. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol.

2006;24:401–406.
8. 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;59:637–42.
9. Cassier PA, Walter T, Bohas CL: Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas. Cancer 2009; 115: 3392-9.
10. 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 Jan 21.

6.4.2 Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale, cap 1 paragrafo 2.1)

6.4.3 Farmaci a bersaglio molecolare

Diversi agenti a bersaglio molecolare sono stati sperimentati in studi di fase II (1) in pazienti con NEN del piccolo intestino e due di essi, everolimus (EVE) e bevacizumab (BEV), hanno raggiunto la fase III (2, 3). La maggior parte di questi studi includeva popolazioni miste di NEN a basso grado di malignità tra cui NEN del piccolo intestino.
Attualmente in Italia nessun agente a bersaglio molecolare è registrato per la terapia delle NEN del piccolo intestino.

Everolimus

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 NEN avanzata, in progressione radiologica, di qualsiasi origine, trattati con octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane. I pazienti con NEN 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 mediana 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 evidenzaindo 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.
Sulla base dei risultati dello studio RADIANT-2 everolimus potrebbe essere considerato in assenza di valida alternativa terapeutica per il trattamento di pazienti con sindrome da carcinoide da NEN del piccolo intestino avanzata in progressione durante analogo della somatostatina.
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, che non dovevano avere una storia precedente 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 (95% CI 3·6-7·4) nel gruppo placebo. Everolimus è risultato associato a un 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 sulla OS hanno 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 (5) 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 pancreatica, 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 a 6 mesi) è risultato essere del 77.6% nei tumori 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 un'efficacia comparabile in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza complessiva, e risposta oggettiva nei pazienti con tumore a primitività pancreatica e non-pancreatica **(livello di evidenza 2++).**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei NET ben differenziati del tratto gastrointestinale o del polmone, localmente avanzati non resecabili o metastatici, in progressione, la terapia con everolimus* dovrebbe essere presa in considerazione (4).	**Positiva forte**

*** L'everolimus nei NET ben differenziati del tratto intestinale o del polmone è prescrivibile in Italia con la Legge 648/96**

Bibliografia

1. Fazio N, Cinieri S, Lorizzo K, Squadroni M, Orlando L, Spada F, Maiello E, Bodei L, Paganelli G, Delle Fave G, de Braud F. Biological targeted therapies in patients with advanced enteropancreatic neuroendocrine carcinomas. Cancer Treat Rev. 2010 Nov;36 Suppl 3:S87-94. doi: 10.1016/S0305-7372(10)70026-8.
2. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl 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. Octreotide Acetate and Recombinant Interferon Alfa-2b or Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic or Locally Advanced, High-Risk Neuroendocrine Tumor. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00569127
4. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X. Epub 2015 Dec 17.
5. Panzuto et al. Real world study of Everolimus in Advanced Progressive Neuroendocrine Tumors. The Oncologist 2014 Sep;19(9):966-74

6.4.4 Terapia radio recettoriale (vedasi parte generale)

6.5 Trattamento loco-regionale

6.5.1 Chirurgia (Vedasi Q13 Appendice 1 - Quesiti)

6.5.1.1 Chirurgia del tumore primitivo

La terapia chirurgica delle NEN intestinali è influenzata dalla modalità della presentazione della malattia. Per le neoplasie del piccolo intestino diagnosticate in stadio I-III la terapia è sempre chirurgica e consiste nella resezione intestinale con ampia linfoadenectomia (1-3) La resezione curativa del tumore primitivo e delle metastasi linfonodali loco regionali migliora l'*outcome* a lungo termine, risultando in una sopravvivenza a 5 e 10 anni per i pazienti in stadio I e II del 100% e di più del 95% e del 80% per i pazienti con NET digiuno-ileale in stadio III (4). In caso di adenopatie macroscopiche alla radice dei vasi mesenterici è raccomandata una dissezione linfonodale alta, ma ciò non sempre è fattibile, a causa di una severa reazione desmoplastica intorno ai vasi. La multicentricità della neoplasia, presente in circa il 20% dei casi, non cambia l'indicazione chirurgica (3). In concomitanza alla resezione intestinale può essere eseguita la colecistectomia, nei pazienti con colelitiasi o nella prevenzione della stessa, dal momento che gli analoghi della somatostatina possono a lungo andare causare una calcolosi della colecisti (5). La chirurgia è essenzialmente eseguita per via laparotomica, in quanto non sempre gli standard oncologici possono essere realisticamente rispettati nella resezione del piccolo intestino, soprattutto in presenza di ampia infiltrazione mesenteriale e multicentricità della neoplasia.
In presenza di metastasi epatiche sincrone il trattamento chirurgico è ancora fortemente dibattuto. La resezione del tumore primitivo seppure in presenza di metastasi epatiche diffuse potrebbe prevenire o curare le complicanze della malnutrizione e l'occlusione intestinale (4,6). Una recente review sistematica (7) ha analizzato gli studi presenti in letteratura sull'approccio chirurgico di resezione del tumore primitivo in pazienti con NEN del piccolo intestino e metastasi a distanza; non è stato possibile condurre una metanalisi su questi lavori che comunque suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza dopo rimozione chirurgica della NEN primitiva del piccolo intestino in pazienti asintomatici con malattia metastatica non radicalmente resecabile al fine di ridurre le possibili compicanze locali del tumore primitivo (emorraggia, perforazione, occlusione) (7).
Tuttavia, una recente propensity scores matched analysis su pazienti affetti da NET del piccolo intestino metastatici asintomatici ha dimostrato come non vi sia alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra la chirurgia profilattica del primitivo upfront rispetto alla chirurgia di necessità. Inoltre in quest'ultimo gruppo di pazienti si è riscontrato una minor incidenza di reinterventi dovuti ad occlusione intestinale (8).

Bibliografia

1. Ahlman H, Wangberg B, Jansson S, et al: Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Digestion 2000; 62(suppl 1):59–68.
2. Makridis C, Oberg K, Juhlin C, et al: Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. World J Surg 1990; 14: 377–384.
3. Sutton R, Doran HE, Williams EMI, et al: Surgery for midgut carcinoid. Endocr Relat Cancer 2003; 10: 469–481.
4. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al: Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node- metastasis classification determines clinical outcome. Cancer 2011; 117: 3332–3341.
5. Brighi N, et al. Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms A retrospective observational study. Dig Liv Dis 2019.
6. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. Ann Surg 2005;241(6):839-45; discussion 845-6.
7. Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, Boninsegna L, Fave GD, Falconi M. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. Br J Surg. 2012 Nov;99(11):1480-6.
8. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, et al. Association of a Prophylactic Surgical Approach to Stage IV Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Survival. JAMA Oncol. 2018 Feb 1;4(2):183-189.

6.5.1.2 Chirurgia delle metastasi

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 NET 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 NET del piccolo intestino, G1-G2 secondo WHO 2019, 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	Nei tumori neuroendocrini del piccolo intestino G1-G2 secondo WHO 2019, 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.

6.5.2 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas - trattamento radiologico delle metastasi epatiche, paragrafo 5.5)

7. Colon-retto

Le NEN del colon-retto sono prevalentemente localizzate nel retto (54%) (1**)**. Sono prevalentemente neoplasie ben differenziate, di piccole dimensioni (<1 cm), sottomucose e polipoidi. Solo raramente, tali lesioni infiltrano la tonaca muscolare e/o sono associate a metastasi linfonodali o a distanza (14% dei casi)**.** Sono considerati fattori prognostici negativi diametro superiore a 2 cm, presenza di angioinvasione, Ki67 ≥ 2% o più di 2 mitosi/10HPF e aneuploidia.
Clinicamente le NEN del retto sono generalmente asintomatiche e diagnosticate in maniera incidentale nel corso di un esame endoscopico (2**).**

Bibliografia

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohay C, Leary C, Mares JE, et al: One hundred years after ‘carcinoid’: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the Unites States. J Clin Oncol 2008; 26: 3063–3072.
2. Niederle M, Hackl M, Kaserer K, Niederle B: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. Endocr Relat Cancer 2010; 17: 909– 918

7.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale, cap. 1 paragrafo 1.2)

7.2 Diagnostica strumentale (vedasi parte generale, cap 1 paragrafi 1.3, 1.4, 1.5)

7.2.1 Diagnostica endoscopica

7.2.2 Diagnostica radiologica

7.2.3 Diagnostica funzionale

7.3 Stadiazione

***7.3.1 Locoregionale** (vedasi anatomia patologica, cap 1 paragrafo 1.1)*

***7.3.2 A distanza** (vedasi diagnostica, cap 1 paragrafi 1.3, 1.4, 1.5)*

7.4 Trattamento sistemico

7.4.1 Chemioterapia nelle forme G1-G2

I dati di letteratura sulla chemioterapia nelle NEN colon-rettali G1-G2 sono scarsi e basati su studi eterogenei, vista anche la rarità di queste neoplasie (1). Nelle forme G2 in progressione radiologica, la streptozotocina (STZ) è uno dei farmaci più usati in associazione al 5-fluorouracile (5-FU) (2) (**Livello di evidenza 1+**) e alla doxorubicina (3) sebbene con tassi di risposta < 25%.

Regimi polichemioterapici a tre farmaci (5-FU-dacarbazina-epirubicina) sono stati utilizzati fin dagli anni Novanta in popolazioni di NEN di varia origine ottenendo il 30% di risposte obiettive (4). La stessa associazione è stata riproposta in una popolazione mista di pazienti prevalentemente pretrattati, con tumore di basso grado e con un indice di proliferazione intermedio. Il risultato è stato un buon controllo della malattia con la dimostrazione che la chemioterapia può essere attiva anche nelle NEN non pancreatiche digestive ed extra-digestive (5).
Ulteriori opzioni terapeutiche sono rappresentate dall'utilizzo di schemi contenenti fluoropirimidine in combinazione con oxaliplatino. Lo studio di fase II condotto dal gruppo I.T.M.O. (Italian Trials in Medical Oncology) ha valutato la combinazione di capecitabina (CAP) ed oxaliplatino in un gruppo di 40 pazienti con NEN a differente primitività, biologia e trattamenti pregressi. E' stato osservato un beneficio clinico (PR+SD) del 78% ed una mediana del tempo alla progressione (TTP) di 20 mesi nella popolazione con NEN di basso grado, e del 30% con un TTP mediano di 4 mesi nella popolazione con NEN di alto grado (6).

Bibliografia

1. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Barcelona Consensus Conference participants. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.
2. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumours: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol 2005; 23: 4897–4904.
3. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao J: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol 2004; 22: 4762–4771.
4. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, Regalia E, Cassata A, Procopio G, Mariani L. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors.
5. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Celio L, Vitali M, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. Ann Oncol. 2002;13:614–621.
6. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al: Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and highgrade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 637–642.

7.4.2 Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale paragrafo 2)

7.4.3 Farmaci a bersaglio molecolare

Everolimus

Le evidenze a supporto della terapia a bersaglio molecolare (mTOR inibitore) provengono dagli studi denominati RADIANT. Il RADIANT-2 è uno studio prospettico randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato che ha valutato l'efficacia di everolimus (EVE) 10 mg al giorno in pazienti con sindrome da carcinoide associata a NEN avanzata, in progressione radiologica, di qualsiasi origine, pretrattati con octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane (1) .
L'analisi del sottogruppo di pazienti con NEN a origine dal colon-retto è stata oggetto di una post-hoc analisi non pianificata. 39 pazienti con NEN del colon-retto sono stati analizzati; lo studio ha evidenziato che i pazienti che ricevevano il trattamento di combinazione (EVE 10 mg + Octreotide LAR) avevano un PFS mediano migliore rispetto ai pazienti trattati con placebo + octreotide LAR (29.9 mesi; n = 19 versus 6.6 mesi; n = 20) (HR 0.34; CI 95% 0.13-0.89; p=0.011) (2). E' possibile prescrivere Everolimus mediante Legge 648/96 in questo setting di pazienti.

Bibliografia

1. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hoersch D, Winkler R, et al: 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(9808):2005–2012.
2. Castellano D, Bajetta E, Panneerselvam A, Saletan S, Kocha W, O'Dorisio T, Anthony LB, Hobday T; RADIANT-2 Study Group. Oncologist. 2013;18(1):46-53. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-2 study.

7.4.4 Terapia radiorecettoriale (vedasi parte generale)

7.5 Trattamento loco regionale

7.5.1 Chirurgia e trattamento endoscopico del tumore primitivo

La terapia endoscopica dei NEN del colon è simile a quella degli adenocarcinomi. Le lesioni < 2 cm possono essere asportate endoscopicamente mediante polipectomia, mucosectomia o dissezione sottomucosa a seconda dalla infiltrazione di parete descritta all'esame ecoendoscopico. In caso di resezione incompleta, di grading istologico G3, diametro del tumore >2 cm, o di invasione oltre la muscolaris propria, è indicata la resezione chirurgica (1,2,9).
Relativamente ai NEN del retto l'unica opzione curativa è la resezione completa, in presenza di malattia localizzata.

Le dimensioni del tumore e l'invasione della muscolaris propria sono i migliori indicatori di aggressività della malattia e parametri prognostici indispensabili per pianificare la terapia; altre caratteristiche prognosticamente importanti del tumore sono la presenza di atipia ed l'indice mitotico (4,11) (Livello di evidenza 3). Le lesioni < 1 cm sono a basso rischio di malattia metastatica (<3%) e possono essere asportate completamente per via endoscopica o per altra via locale transanale (2, 4, 11,12). La polipectomia standard può non essere una procedura radicale con positività dei margini di resezione in circa il 17% dei casi (6), per cui sono stati sviluppati altri metodi di resezione endoscopica più radicali, come la dissezione sottomucosa endoscopia (ESD) (4,13-16), (17) (Livello di evidenza 4). Le lesioni con diametro compreso tra 1e 2 cm hanno un rischio di metastatizzazione del 10-15 % (2,4,13): tumori con basso indice mitotico e senza invasione della muscolare propria all'ecoendoscopia transrettale, possono beneficiare di resezione locale, endoscopica (18); in caso contrario può rendersi necessario il ricorso alla chirurgia. Mancano studi propsettici controllati di confronto tra l'approccio chirurgico ed endoscopico, tuttavia lesioni fino a 2 cm, senza invasione della muscolare propria possono essere rimosse tramite ESD o EMR. In caso di resezione incompleta, c'è comqunue indicazione all'intervento chirurgico radicale aggiuntivo.
Le lesioni > 2 cm hanno un rischio di metastatizzazione del 60-80 % e in questo gruppo è comune l'invasione della muscolaris propria, indice di potenziale metastatico elevato. La resezione endoscopica è inadeguata, e l'indicazione è chirurgica (2-4, 13-19).

Follow-up endoscopico

Tutti i tumori di dimensioni superiori ai 2 cm richiedono follow-up endoscopico dopo la resezione, con controlli più ravvicinati in caso di tumore di grado 3 (ogni 4-6 mesi). Per i tumori di dimensioni inferiori, l'indicazione e le tempistiche del follow-up dipendono dal grading istologico, dalle dimensioni (1-2 cm o < 1 cm), dalla presenza o assenza di metastasi linfonodali e dall'interessamento della muscolare propria. Solo in assenza di fattori prognostici negativi (NET G1-G2, <1 cm, senza interessamento linfonodale né invasione della muscolare propria) non sarà richiesto follow-up endoscopico. Per i tumori rettali l'EUS è indicata tra le metodiche utili per il follow-up (1, 2, 4).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	I NET del colon < 2 cm, in assenza di invasione locale, devono essere asportati endoscopicamente. Le NEN > 2 cm, in presenza di invasione locale, o scarsamente differenziati (G3 sec. OMS 2010) la resezione chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione (1, 2, 9).	**Positiva forte**
BASSA	Nei NET del retto < 1 cm dovrebbe essere presa in considerazione la rimozione endoscopica; la resezione endoscopica è inadeguata se è presente invasione della muscolaris propria o alto indice mitotico o metastasi linfondodali (2, 4, 11, 17).	**Positiva forte**

Bibliografia

1. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, Wiseman GA, Benson AB 3rd, Pommier RF; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs) well differentiates NETs of the distal colon and rectum. Pancreas 2010 Aug; 39 (6):767-74.
2. Caplin M, Sundin A, Nillson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, Plöckinger U, Papotti M, Salazar R, Pascher A; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology. 2012;95(2):88-97.
3. Jetmore A.B., Ray J.E., Gathright Jr J.B., McMullen K.M., Hicks T.C., Timmcke A.E.. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. Dis Colon Rectum, 35 (8) (1992), pp. 717–725. 57:129-37.
4. Mandair D, Caplin ME. Colonic and rectal NET's. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Dec;26(6):775-89.
5. Modlin I.M., Kidd M., Latich I., Zikusoka M.N., Shapiro M.D. Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology, 128 (2005), pp. 1717–1751
6. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, Otani Y. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. Dis Colon Rectum, 48 (2) (2005), pp. 285–291.
7. Shim KN, Yang SK, Myung SJ, Chang HS, Jung SA, Choe JW, Lee YJ, Byeon JS, Lee JH, Jung HY, Hong WS, Kim JH, Min YI, Kim JC, Kim JS. Atypical endoscopic features of rectal carcinoids. Endoscopy 2004;36(4):313-6.
8. De Angelis C, Pellicano R, Rizzetto M, Repici A. Role of endoscopy in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Minerva Gastroenterol Dietol. 2011; 57:129-37.Rosenberg JM, Welch JP: Carcinoid tumors. of the colon. A study of 72 patients. Am J Surg. 1985; 149: 775–779.
9. Matsumoto T, Iida M, Suekane H, Tominaga M, Yao T, Fujishima M. Endoscopic Ultrasonography in rectal carcinoid tumors: contribution to selection of therapy. Gastrointest Endosc 1991;37:539-42.Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R: Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. Arch Surg 2008; 143: 471–475
10. Onozato Y, Kakizaki S, Lizuka H, Mori M, Itoh H: Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. Dis Colon Rectum 2010; 53:169–176.
11. Shields CJ, Tiret E, Winter DC: Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. Ann Surg 2010; 252: 750–755.
12. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, Xu MD, Zhong YS, Chen WF, Ma LL, Zhang YQ, Qin WZ, Cai MY, Ji Y. Advantages of endoscopic submucosal dissection with needle-knife over endoscopic mucosal resection for small rectal carcinoid tumors: a retrospective study. Surg Endosc. 2010 Oct;24(10):2607-12.
13. Sakata H, Iwakiri R, Ootani A, Tsunada S, Ogata S, Ootani H, Shimoda R, Yamaguchi K, Sakata Y, Amemori S, Mannen K, Mizuguchi M, Fujimoto K. A pilot randomized control study to evaluate endoscopic resection using a ligation device for rectal carcinoid tumors. World J Gastroenterol. 2006 Jul 7;12(25):4026-8.
14. Mashimo Y, Matsuda T, Uraoka T, Saito Y, Sano Y, Fu K, Kozu T, Ono A, Fujii T, Saito D. Endoscopic submucosal resection with a ligation device is an effective and safe treatment for carcinoid tumors in the lower rectum. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Feb;23(2):218-21.
15. Suzuki S, Ishii N, Uemura M, Deshpande GA, Matsuda M, Iizuka Y, Fukuda K, Suzuki K, Fujita Y. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. Surg Endosc. 2012 Mar;26(3):759-63.

16. Kumar AS, Sidani SM, Kolli K, Stahl TJ, Ayscue JM, Fitzgerald JF, Smith LE. Transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoids: the largest reported United States experience. Colorectal Dis. 2012 May;14(5):562-6.
17. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012; 95(2):157-76.

7.5.2 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas – trattamento radiologico delle metastasi epatiche, cap. 1 paragrafo 5.5)

7.5.2.1 Trattamenti ablativi

7.5.2.2Trattamenti vascolari (radioembolizzazione)

2. NEN toraciche

2.1 Diagnosi e classificazione

2.1.1 NEN del polmone

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) del polmone sono un gruppo eterogeneo di tumori con differenti aspetti morfologici e diversi livelli di aggressività clinica. La definizione patologica secondo i criteri diagnostici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) rappresenta il "*gold standard*" nella definizione diagnostica delle NEN polmonari. I casi di particolare difficoltà diagnostica dovrebbero essere condivisi con patologi esperti.
La terminologia da usare per descrivere le NEN polmonari è quella contenuta nella classificazione OMS, edizione 2015, che identifica quattro varianti morfologiche: carcinoide tipico (CT), carcinoide atipico (CA), carcinoma neuroendocrino (NE) a grandi cellule (*large cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC) e carcinoma a piccole cellule (*small cell carcinoma*, SCLC) (1).
Anche se sono stati posti problemi di riproducibilità diagnostica tra le diverse categorie di NEN polmonari, è sempre necessario diagnosticare questi tumori nel modo più conclusivo possibile evitando terminologie generiche, se non nei casi in cui il materiale diagnostico è limitato, anche considerando che la terminologia proposta si basa sull'analisi di campioni chirurgici. In queste situazioni, infatti, può essere sufficiente distinguere il carcinoide dal carcinoma NE scarsamente differenziato, specificando che non è possibile discernere tra SCLC e LCNEC tenuto conto delle similitudini di comportamento clinico e trattamento (1).
Nella nuova classificazione OMS 2015 gli LCNEC sono stati enucleati dal gruppo dei carcinomi a grandi cellule e tutti i tumori NE sono compresi in un capitolo unitario, abbandonando l'attuale ripartizione in sottogruppi separati di neoplasie come nelle precedenti classificazioni OMS del 2004 e 1999.
Sulla base delle similitudini morfologiche e immunofenotipiche tra le cellule neoplastiche dei CT e CA e la controparte cellulare normale del sistema NE diffuso dell'apparato respiratorio, essi rappresentano un gruppo di tumori ben differenziati (WD-NET) in contrapposizione a LCNEC e SCLC che sono carcinomi scarsamente differenziati (PD-NEC). Dati epidemiologici, genetici, patologici e clinici supportano infatti il concetto che i CT siano tumori maligni di basso grado con lunga sopravvivenza, i CA tumori maligni di grado e prognosi intermedi e LCNEC/SCLC tumori maligni di alto grado e a cattiva prognosi senza rimarchevoli differenze di sopravvivenza fra loro. Oltre alle implicazioni di "follow-up", tale classificazione è utile per il trattamento clinico dei pazienti, che è prevalentemente chirurgico nei CT, multimodale nei CA e prevalentemente chemio-radioterapico nei LCNEC/SCLC. Tuttavia, recentemente è stata avanzata una proposta di "*grading*" anche delle NEN polmonari, basata sull'integrazione delle informazioni fornite da Ki-

67 (percentuale di cellule immunoreattive o indice di marcatura/labeling index = LI), necrosi e conta mitotica, ciascuno identificato da tre differenti "*cut-off*" con diversi livelli di espressione indipendenti in analisi multivariata, che porta a identificare tre gradi di malattia (G1, G2, G3), indipendenti dalla classificazione istologica e con differente aspettativa di vita dei pazienti. In particolare, i tumori G1 sono quelli che hanno almeno due di tre parametri al livello 1, i tumori G2 hanno almeno due di tre parametri al livello 2 e i tumori G3 hanno almeno due di tre parametri al livello 3. In tal modo, i tumori G1 vanno a comprendere tutti i CT e una frazione di CA, i tumori G2 includono la maggior parte di CA ma anche alcuni SCLC e LCNEC e i tumori G3 assommano la maggior parte di SCLC e LCNEC ma addirittura una piccola frazione di CA. Tale suddivisione è in linea con i dati di letteratura che vedono i CA e LCNEC come categorie alquanto eterogenee di tumori dal punto di vista comportamentale e una frazione di SCLC caratterizzati da lunga sopravvivenza. Tale proposta deve tuttavia essere confermata da studi indipendenti e prospettici di validazione (3).
Lo spettro diagnostico e clinico delle NEN polmonari non ha significato patogenetico, nel senso che CT o CA sono tumori istogeneticamente correlati fra loro ma non con LCNEC o SCLC. Questo assunto è ulteriormente confermato dalla preferenziale associazione di iperplasia diffusa idiopatica polmonare a cellule NE (cosiddetta *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia DIPNECH*), una lesione pre-invasiva caratterizzata da aumentato rischio di sviluppare CT o CA ma non LCNEC o SCLC (1,4) e da differenze maggiori nelle alterazioni genetiche che caratterizzano CT e CA da una parte e LCNEC e SCLC dall'altra. Tale assunto, tuttavia, non esclude completamente la progressione metacrona di un tumore NE di grado minore a tumore NE di alto grado, andando a delineare il concetto di carcinoma o tumore NE secondario di alto grado, come descritto per altre neoplasie (ad esempio, i tumori del SNC).
La stadiazione delle NEN, attualmente, segue il sistema TNM UICC/AJCC, 7° edizione. Per i carcinoidi, tuttavia, si dovranno meglio definire le categorie descrittive e l'impatto della multicentricità, perché sia meglio aderente alla realtà biologica di queste neoplasie. Molti carcinoidi multipli, tipici o atipici, sono neoplasie primitive sincrone multicentriche piuttosto che metastasi intrapolmonari, soprattutto se nate in terreno di DIPNECH. Per i carcinomi a piccole cellule, viene scoraggiato l'uso di termini come "malattia estesa" e "malattia limitata", quest'ultima perché a sua volta diversificabile in sottogruppi a diversa prognosi secondo il sistema pTNM (5,6).

La distinzione tra CT e CA richiede un campione chirurgico e non può essere demandata in maniera affidabile ad un campione citologico o bioptico (1). Nella maggior parte dei casi, questo non è nemmeno richiesto clinicamente, mentre è fondamentale non confondere un carcinoide polmonare, sia esso tipico o atipico, con un carcinoma NE scarsamente differenziato, sia esso a piccole o grandi cellule.

Requisiti minimi di un referto anatomopatologico di NEN polmonare
Conta mitotica, presenza di necrosi e Ki-67 LI, dovrebbero essere indicati nella diagnosi patologica di campione chirurgico o bioptico (non citologico) per almeno due ragioni: a) mitosi e necrosi sono parti integranti degli attuali criteri diagnostico-classificativi, consentono studi comparativi incrociati e, per la conta mitotica, identificano CA con differente prognosi; b) seppure il Ki-67 LI non abbia un riconosciuto ruolo diagnostico nelle NEN polmonari, molti studi hanno suggerito un ruolo prognostico nella categoria dei carcinoidi (CT e CA), anche nelle singole sottocategorie, oltre a orientare il clinico verso l'uno o l'altro estremo dello spettro clinico-patologico dei NET polmonari.

Ruolo del Ki67 nelle NEN polmonare
Seppure il Ki-67 LI non abbia un riconosciuto ruolo diagnostico nelle NEN polmonari, molti studi hanno suggerito un ruolo prognostico nella categoria dei carcinoidi (CT e CA), anche nelle singole sottocategorie, oltre a orientare il clinico verso l'uno o l'altro estremo dello spettro clinico-patologico dei NET polmonari.
Gli ambiti d'utilizzo del Ki67 possono essere esemplificati come segue: a) utilità nel distinguere CT e CA da carcinomi NE scarsamente differenziati, in particolare SCLC, nel materiale diagnostico limitato (citologia e biopsie) (8); b) inaffidabilità come unico criterio diagnostico in casi individuali, sebbene vi siano significative differenze nei valori medi o mediani di distribuzione tra i differenti sottotipi di NET polmonari; c) possibilità di usare il Ki-67 LI come criterio prognostico (vari "cut-off" sono stati proposti in letteratura) nell'ambito dei carcinoidi, anche con valore indipendente in analisi multivariata, mentre non vi sono dati nei

Tumorlet neuroendocrini e DIPNECH

Iperplasia a cellule NE, *tumorlet* neuroendocrini, DIPNECH e tumori multipli dovrebbero essere attentamente documentati nella diagnosi patologica e possono essere evidenti anche con le tecniche di *imaging*.
In particolare, la DIPNECH è un'iperplasia a cellule NE associata o meno a *tumorlet* neuroendocrini, che costituisce una lesione non invasiva capace di progredire a CT o CA. *Tumorlet* neuroendocrini misurano convenzionalmente meno di 5 mm di diametro, non mostrano mitosi o necrosi e hanno un basso Ki-67 LI, ma possono essere evidenti all'esame TAC come noduli polmonari multipli subcentimetrici. L'attenta valutazione istologica può fornire utili informazioni a decidere se multipli noduli all'interno del polmone siano espressione di metastatizzazione intrapolmonare o multicentricità, poiché il riscontro di tali lesioni favorisce la diagnosi di carcinoide multicentrico. La molteplicità delle forme scarsamente differenziate è invece espressione di disseminazione metastatica intrapolmonare di queste neoplasie (1,9,10).
Sebbene i CT e CA possano presentare molti aspetti istologici (cellule oncocitarie, pigmentate, fusate, pseudo-ghiandolari) ed esistano varianti combinate di SCLC e LCNEC o di SCLC/LCNEC con adenocarcinoma o carcinoma squamoso, non vi sono evidenze che queste modificazioni impattino significativamente sul comportamento clinico mentre possono influenzarne la diagnosi differenziale.

Immunoistochimica nelle NEN polmonare

La caratterizzazione immunoistochimica per marcatori di differenziazione NE (cromogranina A, sinaptofisina e CD56/NCAM) può essere utile per confermare la natura NE della proliferazione neoplastica (1). In caso di tumore metastatico, la positività per TTF1 può suggerire l'origine polmonare di un CT o CA, mentre vi è spesso espressione infedele di fattori nucleari di trascrizione (TTF1, CDX-2, Isl-1, PAX-8, WT1) nei carcinomi NE scarsamente differenziati indipendentemente dalla sede anatomica d'origine.

Analisi molecolari nelle NEN polmonari
Nessun esame molecolare o di diagnostica predittiva dovrebbe essere sistematicamente condotto ogni qualvolta si diagnostichi una NEN polmonare, purché non sia espressamente richiesto dal clinico in particolari protocolli di studio (ad esempio, identificazione immunoistochimica di recettori della somatostatina, della via metabolica di m-TOR o dell'espressione di timidilato sintetasi o ricerca di particolari mutazioni) (11, 12). Tuttavia, la diagnosi di SCLC o LCNEC in soggetti giovani o non fumatori, evenienza rara ma possibile, dovrebbe allertare sull'utilità di appurare lo stato mutazionale del gene EGFR per l'impossibilità di escludere una variante combinata con adenocarcinoma che potrebbe beneficiare di terapia con inibitori tirosin-chinasici.

Caratterizzazione delle NEN toraciche su campioni diagnostici rappresentati da materiale citologico e bioptico

a) Carcinoidi. Una corretta diagnosi in questo tipo di materiale richiede un'attenta valutazione morfologica e immunoistochimica, tenendo presente che non è possibile riproducibilmente separare CT da CA anche con l'uso del Ki-67 LI. Tuttavia, i CA possono essere sospettati qualora siano presenti riconoscibili mitosi o necrosi. Quando il Ki-67 è ≤ 20-25% è possibile escludere un carcinoma NE di alto grado anche se sono presenti severi artefatti da traumatismo cellulare che potrebbero portare a sovradiagnosi di SCLC (8). L'immunocolorazione per marcatori NE (cromogranina A, sinaptofisina, CD56/NCAM) è utile per confermare la natura NE delle cellule neoplastiche, senza tuttavia poter operare un'ulteriore separazione diagnostica. Particolare attenzione deve essere posta sul fatto che almeno un quarto dei carcinoidi possono essere negativi per le citocheratine o avere inusuale morfologia, per evitare fuorvianti interpretazioni diagnostiche.

b) LCNEC/SCLC. La diagnosi di SCLC su campione citologico è particolarmente agevole e anzi tale materiale è spesso considerato di riferimento per operare tale diagnosi rispetto ai campioni bioptici dove possono essere presenti severi artefatti da allestimento (1). La diagnosi di LCNEC è possibile in biopsie sufficientemente dimensionate o anche in citologia se è riconoscibile la morfologia NE e possibile la conferma immunoistochimica di differenziazione NE. In tali casi la diagnosi sarà di NSCLC, possibile LCNEC. E' sconsigliato eseguire colorazioni immunoistochimiche per marcatori NE qualora manchi la morfologia NE, poiché questa informazione non aggiunge valore clinico alla diagnosi di convenzionale NSCLC. La valutazione del Ki-67 LI è sempre utile per evitare di sovradiagnosticare carcinoidi come SCLC/LCNEC (8).

Se la morfologia non è chiara, è bene evitare di separare SCLC e LCNEC su materiale diagnostico limitato, biopsia o citologia, limitandosi alla diagnosi di carcinoma NE di alto grado (aggiungendo anche il valore del Ki-67 LI), che è sufficiente nella maggior parte dei casi a prendere le corrette decisioni terapeutiche (13).

Sinossi delle caratteristiche clinico-patologiche delle NEN polmonari sono presentate nella Tabella 1.

Tabella 1. Sinossi delle caratteristiche clinico-patologiche delle NEN polmonari.

		CT	CA	LCNEC	SCLC
Età	Media	45 anni*	55 anni	65	65
	Decade	IV-V	V-VI	VI-VII	VI-VII
Sesso		F>M	M>F	M>F	M>F
Prevalenza		1-2%	0.2%	3%	15%
Fumo		No fumatori	Correnti o ex-fumatori	Fumatori	Fumatori
Associazione con MEN 1		5%	Molto rara	Assente	Assente
Metastasi		10-15%	45-50%	50-70%	>80%
Grado		Basso	Intermedio	Alto	Alto
Morfologia		Ben differenziata	Ben differenziata	Poco differenziata	Poco differenziata
Mitosi per 2 mm^2		<2	2-10	>10 (mediana 70)	> 10 (mediana 80)
Necrosi		Assente	Presente (focale)	Presente (estesa)	Presente (estesa)

CT: carcinoide tipico; CA: carcinoide atipico; LCNEC: carcinoma neuroendocrino a grandi cellule; SCLC: carcinoma a piccole cellule; * in età infantile i CT prevalgono sui CA.

2.1.2 NEN del timo

Anche le neoplasie o tumori neuroendocrini (NEN o NET) del timo sono un gruppo eterogeneo di tumori con differenti aspetti morfologici e differenti livelli di aggressività clinica.
L'attuale classificazione segue i criteri dell'OMS 2015 con una terminologia e criteri diagnostici che si soprappongono a quelli delle NEN polmonari, con un approccio sostanzialmente differente rispetto all'edizione del 2004 dove tutti i NET timici erano considerati complessivamente carcinomi, a loro volta suddivisi in ben differenziati, moderatamente differenziati e scarsamente differenziati. La terminologia attuale identifica invece tumori NE di basso grado corrispondenti ai CT, tumori NE di grado intermedio corrispondenti ai CA e carcinomi NE di alto grado a grandi cellule (carcinoma NE a grandi cellule o LCNEC) o a piccole cellule (carcinoma a piccole cellule o SCC). Tale decisione è motivata dal fatto che anche gli LCNEC o i SCC possono esprimere in modo consistente marcatori NE: quindi si è preferito enfatizzare il concetto di grado tumorale in funzione dell'aggressività biologica piuttosto che quello della differenziazione cellulare. La maggior parte delle NEN timiche appartiene alle categorie di CA e LCNEC, mentre CT e SCC sono alquanto più rari.
La diagnosi patologica di NEN timica dovrebbe essere presentata e discussa all'interno del gruppo specialistico multidisciplinare, perché possa essere correlata al contesto clinico e informare le decisioni terapeutiche (1).
Il termine "carcinoide-NOS" o "carcinoma NE ben differenziato" per indicare collettivamente CT e CA non è raccomandato, mentre il termine "carcinoma NE scarsamente differenziato" è considerato equivalente a LCNEC e SCC.
Il rischio di comportamento clinico aggressivo aumenta in funzione del grado tumorale, che è definito anche nel timo su base istologica.
I CT e CA timici hanno una maggiore propensione alla recidiva locale, metastatizzazione e morte correlata al tumore rispetto alla controparte polmonare, verosimilmente dovute alla difficoltà di diagnosi precoce. Vi è un alto tasso di associazione con la sindrome di Cushing da produzione ectopica di ormone adrenocorticotropo, che si sviluppa tuttavia anche in tumori NE timici di alto grado (1). Usualmente, tale sindrome è mutuamente esclusiva con la MEN1.

Circa un quarto dei pazienti con tumore NE timico si rinviene in famiglie con MEN1, ma solo l'1-8% di tali pazienti svuluppa un tumore NE del timo, suggerendo quindi il coinvolgimento di altri fattori genetici. La maggior parte dei tumori NE timici in sindrome MEN1 sono carcinoidi, ma lesioni di alto grado sono state pure descritte (1).
Combinazioni di NEN timiche di alto grado fra loro o con timomi o carcinomi timici sono rare: la prognosi in questi casi è determinata dalla componente di grado maggiore (1).
Molte delle considerazioni precedentemente fatte per le NEN del polmone valgono anche per gli analoghi tumori timici, compresi i limiti diagnostici su materiale limitato (biopsia o citologia) ed il ruolo della caratterizzazione immunoistochimica. Il significato clinico del Ki-67 LI è ancora meno codificato nel timo che nel polmone (5).

Requisiti minimi di un referto anatomo-patologico di NEN timica
Il referto patologico di NEN timica dovrebbe includere la terminologia più appropriata, il numero di mitosi per 2 mm^2, il valore del Ki-67 LI, la presenza di necrosi non ischemica, l'estensione della malattia (nei campioni chirurgici), la presenza di invasione vascolare e i criteri diagnostici morfologici o immunoistochimici usati per la diagnosi. Considerata la rarità di queste neoplasie, molte di queste informazioni potranno essere utili in studi comparativi multi-istituzionali.
Non esiste un sistema di stadiazione codificato specifico per le NEN timiche. La prognosi di questi tumori è migliore nei CT per decrescere progressivamente nei CA e LCNEC e raggiungere livelli minimi nei SCC.
Fattori prognostici o correlati con il trattamento, che potrebbero essere di qualche utilità nel prossimo futuro, non sono raccomandati nella diagnosi al di fuori di specifici ambiti di ricerca.

2.2 Note epidemiologiche

Le NEN polmonari rappresentano l'1 – 2 % di tutti i tumori maligni polmonari ed il 10 – 30% di tutte le neoplasie neuroendocrine (1). Il sottotipo più comune è lo SCLC, che ne rappresenta il 20%, mentre l'LCNEC ne rappresenta il 3%, il CA lo 0,2% e il CT l'1-2% (1, 4, 14).
Spesso la diagnosi è occasionale, quando la malattia è asintomatica; quando sintomatica, i sintomi piu' frequenti sono legati all'ostruzione delle vie aeree e sono tosse, dispnea, emottisi, stridore; una sindrome da carcinoide può essere osservata nel 1% - 5 % dei casi ed è legata al rilascio di sostanze vasoattive quali la serotonina (4).
Le NEN del timo sono ancora più rare, con una incidenza di < 1 caso/100.000 abitanti/anno (15), rappresentando il 2-5% di tutte le neoplasie timiche ed il 2% delle neoplasie mediastiniche (16). Esse mostrano un tasso standardizzato ed una associazione con MEN1 che è maggiore rispetto agli analoghi NET polmonari anche se l'associazione genotipo-fenotipo in questi casi è bassa. Non vi è significativa relazione con il fumo se non con i carcinoidi, sia nei maschi che nelle femmine, e l'associazione con MEN1 si riscontra prevalentemente nei CT e CA, ma più rararmente anche nei tumori neuroendocrini di alto grado che non evidenziano predilezione di genere.
Gli uomini risultano piu' frequentemente affetti da tale neoplasie, con un rapporto di 3:1 rispetto alle donne (17); i sintomi d'esordio sono in genere aspecifici, quali tosse, toracoalgia, dispnea, calo ponderale o febbre, sebbene in circa il 30% dei casi i pazienti siano asintomatici e la diagnosi emerga incidentalmente nel corso di indagini di *imaging* condotte per altri scopi (18).
I tumori neuroendocrini del timo mostrano un atteggiamento biologico più aggressivo rispetto ai corrispettivi addominali; pertanto, è frequente diagnosticarle in uno stadio più avanzato rispetto alle altre NEN (19); infatti fino al 30% dei pazienti con NEN del timo presentano metastasi già all'esordio della malattia, prevalentemente al fegato, encefalo, ossa e al distretto testa-collo (20).
Come in molte altre NEN, anche quelle del timo sono spesso associate a endocrinopatie, come la sindrome di Cushing e le sindromi da neoplasie endocrine multiple di tipo 1 (MEN1) con le limitazioni sopra riportate (21).
L'associazione fra NEN del timo e *miastenia gravis* è rara e, differentemente dalle NEN del tratto GEP, la sindrome da carcinoide è eccezionale (22,23).

Bibliografia

1. Travis, W.D., Brambilla, E., Burke, A.P., Marx, A., Nicholson, A. G. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth ed., Vol. 7, Lyon: IARC Press; 2015.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
3. Rindi G, Klersy C, Inzani F, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:1-16.
4. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1628-38.
5. Phan AT, Oberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010;39:784-98.
6. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:1213-23.
7. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol* 2014;9:273-84.
8. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-87.
9. Gosney JR, Williams IJ, Dodson AR, Foster CS. Morphology and antigen expression profile of pulmonary neuroendocrine cells in reactive proliferations and diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Histopathology* 2011;59:751-62.
10. Nassar AA, Jaroszewski DE, Helmers RA, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: a systematic overview. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:8-16.
11. Righi L, Volante M, Tavaglione V, et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Oncol* 2010;21:548-55.
12. Pelosi G, Volante M, Papotti M, et al. Peptide receptors in neuroendocrine tumors of the lung as potential tools for radionuclide diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:272-87.
13. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668-84.
14. Srirajaskanthan R et al Surgical management and palliative treatment in bronchial neuroendocrine tumours: a clinical study of 45 patients Lung Cancer 65 (2009) 68 – 73.
15. Oberg et al Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2008;19:ii102-3.
16. Wick ME et al Carcinoid tumor of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with review of litterature Mayo Clin Proc 1980;55:246-54.
17. Dusmet et al Pulmonary and thymic carcinoid tumors World J Surg 1996;20:189-95.
18. Chaer R et al Primary neuroendocrine tumors of the thymus Ann Thorac Surg 2002;74.
19. Ruffini et al Neuroendocrine tumors of the thymus Thorac Surg Clin 21(2011)13-23.
20. Levine GD et al Thymic hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts Hum PAthol 1978;9:295-514.
21. De Perrot et al Neuroendocirne carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome Ann Thorac Surg 2002;73:675-81.
22. Wu MH et al Thymic carcinoid combined with myasthenia gravis J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:584-5.
23. Liu HC Primary thymic carcinoma Ann Thorac Surg 2002;73:1076-81.

2.3 Aspetti endoscopici diagnostici

Le procedure endoscopiche (broncoscopia flessibile) rappresentano la metodica di prima scelta nella diagnosi cito-istologica dei pazienti con sospetto tumore delle vie aeree (1) **(livello di evidenza 1++).**
Le tecnologie aggiuntive utilizzate in corso di broncoscopia flessibile (EBUS – Ecografia Endobronchiale, EBUS-TBNA – agoaspirato transbronchiale sotto guida ecografica e la navigazione elettromagnetica - ENB) permettono di ottenere in una singola procedura la caratterizzazione istologica e la stadiazione delle neoplasie polmonari.
Le neoplasie neuroendocrine possono presentarsi come carcinoidi tipici con lesioni endobronchiali, endoscopicamente visibili, e ben delimitate, di superficie regolare, talvolta polipoide e facilmente sanguinanti

al contatto con lo strumento.

I carcinomi neuroendocrini a grandi cellule (LCNEC) spesso si presentano come lesioni invasive delle vie aeree, necrotiche, con evidente infiltrazione della parete bronchiale e, talvolta, delle strutture mediastiniche adiacenti. I carcinoidi atipici hanno caratteristiche endoscopiche intermedie tra i carcinoidi tipici e gli LCNEC con variabile grado di invasività della parete bronchiale e delle strutture adiacenti.
Le lesioni endobronchiali, che spesso sono presenti nei tumori neuroendocrini, possono essere facilmente diagnosticate tramite la broncoscopia flessibile attraverso le biopsie semplici delle lesioni endobronchiali (2) **(livello di evidenza 1+).**
Le lesioni peribronchiali e le adenopatie mediastiniche ed ilari, possono essere diagnosticate in broncoscopia flessibile con l'utilizzo dell'ecografia endobronchiale e dell'agoaspirato transbronchiale sotto guida ecografica (EBUS-TBNA). L'EBUS-TBNA è la metodica attualmente più utilizzata per la diagnosi e stadiazione delle neoplasie polmonari, presenta elevata resa diagnostica e garantisce una qualità di prelievo sufficiente per le diverse analisi immunoistochimiche e la differenziazione tra i diversi tipi di tumori neuroendocrini (3,4) **(livello di evidenza 2+).**
L'EBUS-TBNA è, per la sua bassa invasività ed elevatissima resa diagnostica, l'esame di prima scelta per la diagnosi e stadiazione delle neoplasie polmonari. Le metodiche chirurgiche invasive di stadiazione delle neoplasie polmonari (mediastinoscopia, videotoracoscopia, mediastinotomia) sono indicate soltanto in casi di linfonodi altamente sospetti qualora l'EBUS-TBNA risultasse negativo per malignità (5) (livello di evidenza 1++).
L'EBUS-TBNA è l'unica metodica minimamente invasiva che permette di raggiungere le stazioni mediastiniche ilari ed interlobari destre e sinistre (R/L11,12,13) per la caratterizzazione linfonodale delle neoplasie polmonari. Mentre la tipizzazione dei linfonodi riveste un ruolo marginale nei carcinoidi e negli LCNEC, tale approccio è di notevole importanza nel caso degli SCLC che non trovano indicazioni nella resezione chirurgica maggiore per il trattamento della malattia (6) **(livello di evidenza 2+).**
L'impiego delle sonde radiali di ecografia endobronchiale (EBUS-Radial Probe) - associate o meno all'utilizzo dell'amplificatore di brillanza - permette di localizzare in modo accurato le lesioni polmonari periferiche per il successivo posizionamento delle pinze bioptiche per le biopsie polmonari transbronchiali con un'ottima resa diagnostica. La localizzazione (centrale o periferica) e le dimensioni delle lesioni polmonari influenzano in modo significativo la resa diagnostica della procedura broncoscopica con l'EBUS-radial probe (7) **(livello di evidenza 2+).**
La navigazione elettromagnetica è una metodica aggiuntiva per la localizzazione ed il raggiungimento delle lesioni polmonari periferiche ed è particolarmente indicata in caso di noduli polmonari periferici piccoli e non identificabili alla fluoroscopia. L'utilizzo della sonda radiale EBUS e della navigazione elettromagnetica aumentano la resa diagnostica delle biopsie trans bronchiali nei noduli periferici non visibili alla fluoroscopia (8) **(livello di evidenza 2+).**
Altre indagini di acquisizione citologica come il lavaggio bronchiale, il brushing e le TBNA "blind", presentano una resa diagnostica nettamente inferiore alle metodiche sopra elencante e vengono raramente utilizzate nei centri di riferimento.

2.4 Imaging morfologico

Nelle NEN toraciche le metodiche radiologiche rivestono un ruolo di primaria importanza sia nello staging che nel follow-up.
Esse si basano su due esami principali: la tomografia computerizzata multistrato (TCMS) e la risonanza magnetica (RM).
In tutti i pazienti con sospetto clinico di NEN toracica è indicata l'esecuzione di una TCMS Total Body (encefalo- torace- addome - pelvi). In caso di NEN del timo è utile associare TC o ecografia del collo, per valutare l'estensione in sede vascolare e compartimentale della malattia, e RM mediastinica, che consente la valutazione dell'estensione locale e l'eventuale infiltrazione delle strutture adiacenti, grazie alla sua elevata risoluzione di contrasto a livello dei tessuti molli.
I carcinoidi polmonari si presentano in TCMS come alterazioni nodulari ben circoscritte, di dimensioni di solito < 5cm, associate spesso alla presenza di una massa peri-ilare.

Nella maggior parte dei casi il carcinoide ha localizzazione centrale, mentre meno comunemente è localizzato in sede polmonare periferica (4). Con la TCMS si può identificare la sede di malattia da sottoporre a biopsia.
La biopsia percutanea TC guidata è la migliore tecnica per la diagnosi istologica di lesioni solide sia mediastiniche che polmonari. Infatti oltre a fornire materiale adeguato per una diagnosi istologica affidabile (5), il calibro dell'ago utilizzato (18 Gauge) per eseguire il prelievo non impatta significativamente sulla percentuale di complicanze attese come per altri distretti corporei (6).
Il LCNEC mostra caratteristiche radiologiche molto simili a quelle del NSCLC, per cui è difficile distinguerli sulla sola base morfologica.
Il LCNEC (7) si sviluppa perifericamente nella stragrande maggioranza dei casi mentre, in una minoranza dei casi, lo si trova in sede centrale polmonare, con atelettasia concomitante. I margini risultano solitamente ben definiti spesso con lobulazioni ma vi sono anche presentazioni con noduli a margini spiculati, con cavitazioni, broncogramma aereo nel loro contesto e necrosi centrale (7, 8). Non si apprezza un *contrast-enhancement* caratteristico per questo tipo di lesioni.
Il SCLC si sviluppa centralmente e la diagnosi viene fatta quasi sempre quando la malattia è in stadio avanzato.
Le NEN del timo si presentano radiologicamente come masse ben circoscritte in sede mediastinica anteriore e sono indistinguibili radiologicamente dai timomi.
Spesso i NET timici vengono diagnosticati in stadio avanzato (4) e in questi casi una RM di valutazione dell'interessamento locale di malattia è di fondamentale importanza per definire un corretto *staging* e un eventuale approccio chirurgico curativo.
Questo tipo di tumore sviluppa metastasi ai linfonodi regionali, a livello surrenalico e scheletrico mentre localizzazioni in sede encefalica, polmonare, pleurica e renale sono meno frequenti.
Pertanto una valutazione con TCMS total body è sempre utile per un inquadramento completo della eventuale diffusione di malattia a distanza.
In particolare**,** le metastasi epatiche sono un reperto comune nei pazienti affetti da NE, pertanto l'indagine TC deve essere effettuata con tecnica multifasica (9).
La tecnica ottimale prevede l'iniezione del mezzo di contrasto (m.d.c.) ad alto flusso (minimo 4 ml /sec) e scansioni effettuate in fase arteriosa precoce o pura, fase arteriosa tardiva e fase portale.
L'elevato flusso di m.d.c. e l'elevata vascolarizzazione della lesione primitiva e di conseguenza delle sue eventuali localizzazioni secondarie, mette in risalto le lesioni rispetto alle strutture meno vascolarizzate.
A livello epatico la parametrazione delle lesioni deve essere effettuata preferibilmente nella fase in cui queste risultano maggiormente evidenti, tenendo conto che, le scansioni ottimali sono quelle effettuate in fase arteriosa tardiva.
I pazienti intolleranti al m.d.c. iodato della TC possono essere studiati con RM per la valutazione addomino-pelvica. In quest'ultimo caso si raccomanda di utilizzare sequenze T1 e T2 pesate standard per lo studio dell'addome e sequenze dinamiche multifasiche (1, 2) durante e dopo l'iniezione di m.d.c. epato-specifico (Gd –EOB -DTPA) (11).
La RM è più sensibile della TCMS nel riconoscere lesioni molto piccole in sede epatica (3).
La TC ha una sensibilità media dell'82%-100% e una specificità dell'83%-100% (10). La RM ha una sensibilità del 55%-79% (9), ed una specificità dell'88%-100% (10). Implementando sequenze pesate in Diffusione all'imaging morfologico standard, la sensibilità diagnostica aumenta associata all'utilizzo di mdc epatospecifico (11).

Bibliografia

1. Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. J Magn Reson Imaging. 2000;11(2):141Y148.
2. Kelekis NL, Semelka RC. MRI of pancreatic tumors. Eur Radiol. 1997;7(6):875Y886.
3. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. AJR Am J Roentgenol. 2003;180(1):121Y128.
4. Rosado de Christenson ML, Abbott GF, Kirejczyk WM, Galvin JR, Travis WD. Thoracic carcinoids: radiologic-

pathologic correlation. RadioGraphics 1999;19:707–736.

5 Guimaraes MD, de Andrade MQ, da Fonte AC, Chojniak R, Gross JL. CT-guided cutting needle biopsy of lung lesions--an effective procedure for adequate material and specific diagnose. Eur J Radiol. 2011;80:e488–e490

6. Risk factors for complications of CT-guided lung biopsies. Rizzo S, Preda L, Raimondi S, Meroni S, Belmonte M, Monfardini L, Veronesi G, Bellomi M. Radiol Med. 2011 Jun;116(4):548-63. doi: 10.1007/s11547-011-0619-9
7. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, et al. CT findings of surgically resected large cell neuroendocrine carcinoma of the lung in 38 patients. AJR Am J Roentgenol 2004;182:87–91.
8. Jung KJ, Lee KS, Han J, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: clinical, CT, and pathologic findings in 11 patients. J Thorac Imaging 2001;16:156–162.
9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003;97(4):934-59.
10. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U, participants MCC, Society ENT. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology. 2009;90(2):167-83.
11. Macera A, Lario C, Petracchini M, et al. Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy. Eur Radiol. 2013;23(3):739-47.

2.5 Imaging funzionale

Le metodiche di imaging funzionale medico-nucleare (PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi, 18F-DOPA, 18F-FDG; SRS) affiancano l'imaging morfologico convenzionale (TC, ecografia, RM) nella caratterizzazione delle lesioni NEN polmonari (1,2,3).
Come per NEN di altre primitività (vedi sezione 1.5), anche per quelle polmonari il grado di differenziazione influenza l'uptake dei diversi radiofarmaci. Le forme ben differenziate (CT) presentano generalmente un basso metabolismo glucidico (e quindi bassa avidità per il 18F-FDG), fattore che limita il suo impiego (4,5). Una significativa e intensa captazione di 18F-FDG si osserva invece nei carcinoidi atipici (CA), e in misura ancora più elevata nel LGNEC e SCLC.
La maggior parte dei CT esprime invece un'alta densità di recettori della somatostatina (SSTR). La metodica di scelta per la visualizzazione dei SSTR è rappresentata, come per le altre forme di NEN, dall'impiego di radiofarmaci analoghi della somatostatina mediante SRS, SPECT/TC o PET/TC.
In particolare, data la migliore risoluzione spaziale rispetto alle altre metodiche, la PET/TC rappresenta la procedura di scelta (6,11,12). I radiofarmaci recettoriali impiegati dalla PET/TC sono rappresentati dai 68Ga-DOTA-peptidi (68Ga-DOTATOC/DOTANOC/DOTATATE) (6). Sebbene, come già precisato (sezione 1.5), tali radiofarmaci recettoriali presentino alcune differenze di affinità per i SSTR (in particolare il DOTA-TATE presenta la maggiore affinità per i SSTR-2 mentre il DOTA-NOC presenta affinità non solo per SSTR-2 ma anche per SSTR-3 e SSTR-5), tali differenze non hanno impatto clinico in termini di accuratezza diagnostica, che risulta sostanzialmente sovrapponibile (7,8). Le indicazioni all'uso dei 68Ga- DOTA-peptidi nello studio delle forme neuroendocrine polmonari includono la stadiazione, la ricerca del primitivo occulto in pazienti con metastasi neuroendocrine accertate, la ristadiazione, ricerca di recidiva, la selezione dei pazienti candidati alla terapia con analoghi della somatostatina (freddi o PRRT).
L'impiego di diversi radiofarmaci per la caratterizzazione di lesioni NEN permette lo studio di diversi aspetti molecolari. Infatti studi di confronto della PET/TC con 18F-FDG e 68Ga-DOTATATE hanno evidenziato la correlazione tra l'*uptake* del radiofarmaco e grado di differenziazione tumorale (9).
Un recente studio (10) ha valutato il ruolo della 68Ga-DOTATATE PET/CT in pazienti con sospetta NEN a localizzazione varia, compreso il torace, e riporta sensibilità dell'81% e specificità del 90%, risultato confermato anche nel sottogruppo a localizzazione polmonare ed un valore predittivo negativo del 90% nell'escludere una diagnosi di NEN.

Nelle forme ben differenziate polmonari potrebbe essere impiegata anche la 18F-DOPA, ma in considerazione dell'inferiore accuratezza diagnostica rispetto ai 68Ga-DOTA-peptidi e della mancanza di informazioni sullo stato recettoriale delle lesioni (utile a fine terapeutico), l'impiego di questi ultimi è più indicato (13,14).

Quando disponibile, la PET/CT con 68Ga-DOTA-peptidi è preferibile alle metodiche scintigrafiche (Octreoscan®, SPECT/TC) per la caratterizzazione recettoriale delle lesioni ed è la metodica di scelta per lo studio delle NEN toraciche ben differenziate.

La PET/TC con 18F-FDG è una metodica funzionale indicata nello studio nelle forme neuroendocrine a medio e alto grado (CA, SCLC, LGNEC) con fine diagnostico e prognostico.
Nelle forme di basso grado (CT), il suo ruolo routinario è controverso.

Bibliografia

1. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. Erasmus JJ, McAdams HP, Patz EF Jr, *et al*. AJR Am J Roentgenol 1998;170(5):1369-1373.
2. Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetreotide. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, *et al*; J Nucl Med 2001;42(7):1134-1138.
3. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, *et al*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37(10):2004-2010.
4. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, *et al*. J Intern Med. 2006;260(6):545-550.
5. The utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of carcinoid tumors presenting as pulmonary nodules. Daniels CE, Lowe VJ, Aubry MC, *et al*. Chest 2007;131(1):255-260.
6. Is 68Ga-DOTA-NOC PET/CT indicated in patients with clinical, biochemical or radiological suspicion of neuroendocrine tumour? Ambrosini V, Campana D, Nanni C, *et al*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(8):1278-1283.
7. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, *et al*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(8):1271-1277.
8. 68Ga-DOTATOC *versus* 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, *et al*. J Nucl Med 2011;52(12):1864-1870.
9. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. Kayani I, Conry BG, Groves AM, *et al*. J Nucl Med 2009;50(12):1927-1932.
10. The Role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, *et al*. J Nucl Med 2012;53(11):1686-1692.
11. Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. Perri M, Erba P, Volterrani D, *et al*. Q J Nucl Med Mol Imaging 2008;52(4):323-333.
12. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a metaanalysis. Treglia G, Castaldi P, Rindi G *et al*. Endocrine 2012; 42: 80-7.
13. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35(8): 1431-8
14. Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36(5): 765-70.)

2.6 Terapia biologica

2.6. 1 Analoghi della somatostatina (SSA)

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche ben differenziate, in stadio localmente avanzato o metastatico, candidati ad un trattamento sistemico, è proponibile la bioterapia (analogo della somatostatina, interferone)?

Raccomandazione clinica. Nei pazienti candidati a terapia sistemica di prima linea, la terapia con analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide) potrebbe essere presa in considerazione (1, 2)

Qualità delle evidenze: BASSA
Forza della raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE

Commenti. L'evidenza di un effetto antiproliferativo degli SSA nelle NEN toraciche deriva per lo più da studi retrospettivi sui NET enteropancreatici (1) o su carcinoidi polmonari (2), nei quali sono state osservate apprezzabili percentuali di stabilizzazione di malattie precedentemente in progressione **(livello di evidenza 3)**. Altri dati provengono da studi retrospettivi monocentrici di NET del piccolo intestino, o ampie casistiche epidemiologiche su NET di tutte le sedi (3), dai quali sembra emergere anche un impatto sulla sopravvivenza. Non esistono studi prospettici con analoghi della somatostatina specifici per NEN toraciche e del timo. L'unico studio specifico per una popolazione di pazienti con NEN toracica è lo studio LUNA (4), randomizzato di fase II, a tre bracci, che ha confrontato pasireotide (SSA che si lega a 4 dei 5 sottotipi recettoriali della somatostatina) vs. everolimus e vs. everolimus + pasireotide. Nello studio sono stati inclusi 124 pazienti provenienti da 36 centri in 9 Paesi: 41 pazienti sono stati arruolati nel braccio con pasireotide "long-acting" in monoterapia, 42 nel braccio di solo everolimus, e 41 nel braccio di combinazione. A 9 mesi la proporzione di pazienti con risposta parziale/completa/stabilità è stata di 16 su 41 pazienti (39·0%, 95% CI 24–55) nel braccio con pasireotide in monoterapia, 14 su 42 pazienti (33%, 95% CI 19–49) nel gruppo everolimus, e 24 su 41 pazienti (58%, 95% CI 42–73) nel braccio di combinazione. Inoltre, la PFS mediana valutata mediante revisione radiologica locale è stata di 8,5 mesi (95% CI 5,7–non valutabile) nel braccio di pasireotide in monoterapia, 12,5 mesi (5,6–non valutabile) nel braccio con everolimus in monoterapia e 11,8 mesi (95% CI 11·1–non valutabile) nel braccio di combinazione. Il trattamento è stato ben tollerato. Gli effetti collaterali di grado 3-4 più frequentemente associati al pasireotide in monoterapia sono stati un aumento delle γ-glutamiltransferasi, diarrea ed iperglicemia.

Attualmente, è in corso uno studio di fase III, prospettico, randomizzato verso placebo, in doppio cieco, multicentrico, che valuta il trattamento sistemico con lanreotide 120 mg/28 giorni associato a "best supportive care" verso placebo associato a "best supportive care" in pazienti con tumore neuroendocrino ben differenziato (carcinoide tipico o atipico), avanzato, del polmone o del timo. Lo studio è ancora in corso e si attendono i risultati delle analisi.

Il trattamento adiuvante con SSA nei pazienti con carcinoidi polmonari o timici radicalmente resecati non è stato sufficientemente studiato e non è al momento indicato. A tale scopo sono necessari studi randomizzati specificatamente disegnati e con adeguato potere statistico.

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).

Implicazioni per le ricerche future.
Al momento non esistono studi di confronto diretto tra bioterapia e chemioterapia convenzionale.

2.6.2 Agenti a bersaglio molecolare

2.6.2.1 Everolimus
(Vedasi Q21 - Quesiti)

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche ben differenziate, in stadio localmente avanzato o metastatico, candidati ad un trattamento sistemico, è proponibile l'impiego di Everolimus*?

Raccomandazione: Nelle NEN polmonari di basso grado localmente avanzate non resecabili o metastatiche, non funzionanti, Everolimus dovrebbe essere preso in considerazione in progressione di malattia dopo analoghi della somatostatina (12).

Qualità delle evidenze: ALTA
Forza della raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE

Raccomandazione: Nelle NEN polmonari di basso grado localmente avanzate non resecabili o metastatiche, funzionanti, Everolimus potrebbe essere preso in considerazione, in progressione di malattia dopo analoghi della somatostatina (12).

Qualità delle evidenze: BASSA
Forza della raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE

Commenti. 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 carcinoide polmonare erano inclusi nello studio di fase II pubblicato nel 2008 su JCO da Yao, che in totale comprendeva 30 pazienti con diagnosi di carcinoide 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 carcinoide, 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) (livello di evidenza 1+).

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 mediano (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 metastatici in progrssione. 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 e disegnato specificatamente per carcinoidi polmonari e timici è lo studio LUNA(4), randomizzato di fase II, a tre bracci, che ha confrontato pasireotide (SSA che si lega a 4 dei 5 sottotipi recettoriali della somatostatina) vs. everolimus e vs. everolimus + pasireotide. Nello studio sono stati inclusi 124 pazienti provenienti da 36 centri in 9 Paesi: 41 pazienti sono stati arruolati nel braccio con pasireotide "long-acting" in monoterapia, 42 nel braccio di solo everolimus, e 41 nel braccio di combinazione. A 9 mesi la proporzione di pazienti con risposta parziale/completa/stabilità è stata di 16 su 41 pazienti (39·0%, 95% CI 24–55) nel braccio con pasireotide in monoterapia, 14 su 42 pazienti (33%,

95% CI 19–49) nel gruppo everolimus, e 24 su 41 pazienti (58%, 95% CI 42–73) nel braccio di combinazione. Inoltre, la PFS mediana valutata mediante la revisione radiologica locale è stata di 8,5 mesi (95% CI 5,7–non vautabile) nel braccio con pasireotide in monoterapia, 12,5 mesi (95% CI 5,6–non valutabile) nel braccio con everolimus in monoterapia e 11,8 mesi (95% CI 11·1–non valutabile) nel braccio di combinazione. Il trattamento è stato nel complesso ben tollerato. Gli effetti collaterali di grado 3-4 più frequentemente associati ad everolimus sono stati quelli già noti per tale farmaco. Considerando i risultati nei tre bracci di trattamento, lo studio LUNA, conferma l'attività e l'efficacia di everolimus nelle neoplasie neuroendocrine di basso grado anche ad origine toracica mantenendo un buon profilo di tossicità.

*** Il 14/12/2018 l'AIFA ha approvato la prescrizione di everolimus nelle neoplasie neuroendocrine di origine polmonare metastatico o non operabile "in progressione di malattia dopo analoghi della somatostatina".**
In Italia, dal punto di vista legislativo, l'everolimus nelle NEN polmonari di basso grado è prescrivibile sulla base della legge 648/96.

2.6.2.2 Sunitinib e bevacizumab

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche ben differenziate, in stadio localmente avanzato o metastatico, candidati ad un trattamento sistemico, è proponibile l'impiego di sunitinib o bevacizumab?

Commenti. In uno studio clinico pubblicato nel 2008, 107 pazienti con NET di varia origine erano stati trattati con sunitinib 50 mg al giorno consecutivamente per 4 settimane ogni 6. I carcinoidi polmonari, il cui numero preciso non è noto, erano inclusi in un gruppo di 14 pazienti insieme ai NET gastrici (**livello di evidenza 1+**) (13).

In uno studio randomizzato di fase II che ha arruolato 44 pazienti con carcinoide di basso grado e di varia origine, erano inclusi solo 4 carcinoidi polmonari (14). I pazienti erano randomizzati a ricevere bevacizumab + octreotide LAR o αIFN + octreotide LAR per 18 settimane o fino a progressione e successivamente venivano trattati con tutti e tre i farmaci fino a progressione. Sorprendentemente il bevacizumab ha prodotto il 18% di risposte parziali e oltre il 70% di stabilizzazione di neoplasia. Lo studio ha dato le basi per un ulteriore studio di fase III condotto nell'ambito del gruppo cooperative SWOG, che ha confrontato l'efficacia di bevacizumab + octreotide LAR versus interferone + octreotide LAR. In questo studio sono stati arruolati 427 pazienti, dei quali 214 randomizzati nel braccio con bevacizumab e 213 in quello con IFN- alfa-2b. La mediana di PFS valutata con la revisione centralizzata è stata di 16.6 mesi (95% CI, 12.9 -19.6 mesi) nel braccio con bevacizumab e di 15.4 mesi (95% CI, 9.6 - 18.6 mesi) nel braccio con IFN- alfa-2b (hazard ratio [HR], 0.93; 95% CI, 0.73 to 1.18; P = .55). Il response rate è stato del 12% (95% CI, 8% - 18%) per il braccio con bevacizumab e del 4% (95% CI, 2% to 8%) per quello con IFN. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, nel braccio di combinazione bevacizumab ed octreotide si sono osservati ipertensione (32%), proteinuria (9%), and fatigue (7%); nel braccio con IFN ed octreotide, fatigue (27%), neutropenia (12%), e nausea (6%). In questo studio, non solo non sono state osservate differenze clinicamente e statisticamente significative tra i due bracci, ma non è stato neanche possibile trarre dati conclusivi per il sottogruppo dei carcinoidi polmonari (15)

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi degli studi randomizzati condotti in pazienti affetti da NEN di qualsiasi distretto anatomico, trattati con farmaci biologici. Globalmente, 1908 casi sono stati inclusi nella metanalisi, di cui 1012 trattati nel braccio sperimentale e 896 nel braccio di controllo. L'analisi sull'uso della terapia target nelle NEN rivela un significativo incremento dell'intervallo libero da progressione nei pazienti trattati con farmaci biologici rispetto al controllo (*hazard ratio* = 0.59, 95% CI 0.42-0.84; P = 0.003). L'analisi per sottogruppi stratificati per sede di origine della neoplasia evidenzia una differenza in favore dell'origine pancreatica (16). Il dato dal punto di vista clinico risulta molto interessante poiché conferma l'efficacia dei farmaci biologici a discapito di altri trattamenti.

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. Efficacy and safety of long-acting of pasireotide or everolimus aone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicenter, randomized, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017 Dec;18(12):1652-1664.
5. Oberg K, Norheim I, Lind E, et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon: long-term results. Cancer Treat Rep, 1986, 7:1297–1304.
6. Kölby L, Persson G, Franzén S, et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours, Br J Surg, 2003, 90:687–693.
7. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol, 2008, 26:4311–4318.
8. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al: mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. Cancer Res, 2006, 66:1500-1508.
9. Pollak MN, Polychronakos C, Guyda H: Somatostatin analogue SMS 201-995 reduces serum IGF-I levels in patients with neoplasms potentially dependent on IGF-I. Anticancer Res, 1989, 9:889-891.
10. Fazio N, Granberg D, Grossman A, et al. Everolimus Plus Octreotide LAR in Patients With Advanced Lung Neuroendocrine Tumors: Analysis of the Phase III, Randomized, Placebo-Controlled RADIANT-2 Study. *Chest, 2012*, Sep10,12: 1108-1112.
11. Pavel M, Wiedenmann P, Capdevila J et al RAMSETE: A single-arm, multicenter, single stage phase III trial of RAD001 (everolimus) in advanced and metastatic silent neuro-endocrine tumours in Europe: analysis by tumor origin Annals of Oncology, 2012, 23(Supplement 9): ix376–ix382.
12. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung orgastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet, 2016, 5;387(10022):968-77.
13. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ et al: Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol, 2008, 26:3403–3410.
14. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX et al: Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. J Clin Oncol, 2008; 26:1316–1323.
15. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, Strosberg JR et al: Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. J Clin Oncol 2017 May 20;35(15):1695-1703
16. Roviello G, Zanotti L, Venturini S, Bottini A, Generali D. Role of targeted agents in neuroendocrine tumours: Results from a meta-analysis. Cancer Biol Ther. 2016 Jul 14:0.

2.7 Chemioterapia nelle NEN a basso grado (Vedasi Q20 - Quesiti)

2.7.1 Terapia adiuvante

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche, ben differenziate, resecati radicalmente, è proponibile la chemioterapia adiuvante?
Raccomandazione clinica. • I pazienti con carcinoide tipico del polmone radicalmente resecato non dovrebbero essere trattati con chemioterapia a scopo adiuvante. • Pazienti con carcinoide atipico ed interessamento linfonodale (pN1,2) radicalmente resecato non dovrebbero essere trattati con chemioterapia a scopo adiuvante (1). In casi selezionati di carcinoide atipico pN2, potrebbe essere discusso col paziente un eventuale trattamento adiuvante dopo consulto multidisciplinare e discutendo approfonditamente eventuali vantaggi e svantaggi.
Qualità dell'evidenza: BASSA **Forza della raccomandazione clinica: NEGATIVA DEBOLE.**
Commenti. Il carcinoide tipico è l'istotipo in cui la chirurgia ottiene i migliori risultati, con tassi di ripresa di malattia a distanza inferiori al 10%. Al momento non esistono studi controllati, randomizzati, finalizzati a valutare l'effetto di qualsiasi schema chemioterapico pre o post chirurgia radicale. Pertanto nella pratica clinica, in pazienti affetti da carcinoide tipico, il trattamento chemioterapico adiuvante è sconsigliato. Nel paziente affetto da carcinoide atipico polmonare radicalmente resecato, la sopravvivenza globale a 5 anni è del 44-78%. Recentemente è stato evidenziato come l'interessamento linfonodale influenzi profondamente e in maniera negativa la prognosi, con sopravvivenze a 5 anni del 78.8% nei casi N1 e del 22.2 % nei casi N2 (1) **(livello di evidenza 3)**.

2.7.2 Malattia avanzata

Il trattamento medico sistemico è riservato ai casi di malattia non resecabile ed è lo standard di cura qualora vi siano metastasi a distanza. Spesso le NEN toraciche vengono inserite negli studi di chemioterapia disegnati per le NEN di altri distretti anatomici, a causa della loro rarità. Per questi aspetti, al momento non esiste uno schema chemioterapico standard e i risultati terapeutici non appaiono uniformi. Inoltre data la loro bassa attività proliferativa, i carcinoidi sono da ritenersi in generale neoplasie chemio-resistenti (2).

Agenti alchilanti e antimetaboliti

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche, ben differenziate, in stadio localmente avanzato o metastatico, candidati ad un trattamento sistemico, è proponibile un trattamento a base di temozolomide*?
Raccomandazione clinica. Nei pazienti affetti da carcinoidi del polmone o del timo, localmente avanzati o metastatici, una chemioterapia contenente Temozolomide potrebbe essere presa in considerazione (4,5).
Qualità dell'evidenza: BASSA **Forza della raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE**
Commenti. La temozolomide è il farmaco più innovativo e meno tossico tra gli alchilanti usati nelle NEN. La somministrazione orale e la possibilità di essere associata con altri citostatici, rendono temozolomide preferibile a dacarbazina, con cui condivide alcuni metaboliti. La temozolomide è inoltre in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e può essere utilizzata per lunghi periodi di tempo. Schemi contenenti temozolomide possono essere di beneficio per il trattamento dei carcinoidi in fase avanzata. In uno studio retrospettivo condotto su 36 pazienti affetti da NEN, di cui 7 carcinoidi timici e 13 carcinoidi bronchiali, la somministrazione di temozolomide da sola ha determinato risposte radiologiche nel 14% dei pazienti, con stabilizzazione di malattia in un altro 53%. Il tempo mediano a progressione è stato di 7 mesi e la tossicità più rilevante è stata quella ematologica (piastrinopenia di grado 3 e 4 nel 14% dei casi (4) (**livello di evidenza 3**). In un altro recente studio retrospettivo è stato valutato l'effetto terapeutico della temozolomide in 31 pazienti affetti da carcinoidi bronchiali metastatici. Non sono state evidenziate risposte complete, nel 14% dei casi si è ottenuta una remissione parziale e nel 52% dei casi una stabilizzazione di malattia. La tossicità di grado 3 e 4 maggiormente riscontrata è stata, come atteso, la trombocitopenia (5) (**livello di evidenza 3**). L'associazione di bevacizumab e temozolomide ha mostrato un interessante profilo di attività e potrebbe essere di beneficio (6). In pazienti affetti da NEN di diversi distretti anatomici, l'associazione di temozolomide e talidomide, ha ottenuto risposte radiologiche nel 25% dei casi, con una durata mediana della risposta di 13.5 mesi (7) (**livello di evidenza 3**). Esiste la possibilità di selezionare i pazienti che possono beneficiare di un trattamento con temozolomide, grazie alla valutazione nel tessuto tumorale dei livelli di metil-guanina-metil transferasi (MGMT) che è l'enzima responsabile della metilazione della guanina in posizione 6, in grado di promuovere la riparazione degli addotti con il DNA causati dal farmaco. Alti livelli di enzima renderebbero vana l'attività del farmaco. Da un'analisi retrospettiva su 97 pazienti con NEN avanzate (pancreas, intestino e polmone) trattati con temozolomide è emerso che la mancata espressione di MGMT è più frequente nelle neoplasie pancreatiche rispetto ai carcinoidi, così come il tasso di risposta parziale al trattamento con temozolomide (34% nelle NEN pancreatiche vs 2% nei carcinoidi). Al momento l'utilizzo di temozolomide non è vincolato dalla determinazione dell'enzima MGMT poiché è necessaria una maggiore validazione di questo test e una divulgazione della metodologia per la sua misurazione, oggi prerogativa di pochi centri.
Implicazioni per le ricerche future. Al momento dell'aggiornamento delle linee guida sono in corso le analisi dello studio ATLANT, studio italiano prospettico di fase II, in aperto, che prevede l'utilizzo di Temozolomide + lanreotide autogel in pazienti affetti da NEN toraciche/timiche suscettibili di trattamento sistemico. Questo è il primo studio che ha lo scopo di valutare tale combinazione in maniera prospettica in questo gruppo di pazienti e di determinare lo stato di MGMT in immunoistochimica su tessuto tumorale e la metilazione del promotore di MGMT su sangue periferico (8).

Non essendoci studi clinici randomizzati di fase III che confrontino uno schema chemioterapico con la

migliore terapia di supporto, nella pratica quotidiana dobbiamo prediligere il regime chemioterapico esclusivamente sulla base di un ragionamento clinico, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle aspettative del paziente e preferire sempre l'inserimento del paziente in trial clinici adeguati.
A questo si aggiungono le difficoltà prescrittive legate alla rarità di queste neoplasie e al fatto che vengano ancora considerate come neoplasie "orfane" di trattamento.

In Italia dal punto di vista legislativo è possibile prescrivere la temozolomide per i pazienti affetti da NEN avanzate, secondo la legge 648/96, in alternativa alla streptozotocina.

Chemioterapia con sali di platino

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche, ben differenziate, in stadio localmente avanzato o metastatico, candidati ad un trattamento sistemico, è proponibile un trattamento a base di platino e/o analoghi?
Raccomandazione clinica. Nei pazienti con carcinoidi del polmone e del timo, localmente avanzati o metastatici, una chemioterapia con oxaliplatino e fluoropirimidine potrebbe essere presa in considerazione in pazienti non suscettibili di terapia standard (12).
Qualità dell'evidenza: BASSA **Forza della raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE**
Commenti. Nelle casistiche più datate i carcinoidi bronchiali venivano trattati con lo stesso schema utilizzato per le NEN polmonari più aggressive. I carcinoidi, considerata la loro più bassa attività replicativa, risultavano però meno sensibili all'azione di cisplatino ed etoposide (9). Tuttavia il cisplatino non era mai stato sistematicamente testato per il trattamento di prima linea in un gruppo omogeneo di NEN ben differenziate. In uno studio di fase II 18 pazienti affetti da NEN avanzate a partenza da vari distretti anatomici sono stati trattati con una combinazione cisplatino + irinotecan. Non è stata evidenziata nessuna risposta radiologica tra i pazienti con neoplasie ben differenziate. Gli autori concludono che lo schema non è consigliato per il trattamento dei carcinoidi. Pertanto nella pratica clinica l'utilizzo di schemi contenenti cisplatino dovrebbe essere valutato con attenzione nel trattamento dei carcinoidi polmonari e timici (10) (**livello di evidenza 3**). Nel 2010 sono stati resi noti i risultati di uno studio di fase II, in cui 98 pazienti affetti da NEN ben differenziate e avanzate sono stati trattati con uno schema contenente cisplatino, 5fluoruracile e streptozotocina (11) (**livello di evidenza 3**). I carcinoidi polmonari erano 8. Sono state ottenute risposte obiettive radiologiche nel 25% dei casi extra-pancreatici e nel 25% dei carcinoidi polmonari. Una stabilità di malattia si è osservata globalmente nel 51% dei casi. Il tempo mediano a progressione di malattia e la sopravvivenza globale mediana sono stati rispettivamente di 9.1 mesi e 31.5 mesi. La tossicità ematologica di grado 3-4 più comune è stata la neutropenia (28% dei pazienti) mentre quelle non ematologiche sono state la nausea e il vomito (17%). Inaspettatamente l'associazione di due farmaci nefrotossici come il cisplatino e la streptozotocina, al dosaggio consigliato, non ha portato ad un incremento della tossicità renale attesa. Nel 2006 un gruppo di ricercatori italiani ha proposto lo schema XELOX (capecitabina + oxaliplatino), per il trattamento di NEN a basso ed alto grado di diversa origine anatomica, in virtù dei risultati ottenuti con questa combinazione nei carcinomi del tratto gastro-intestinale e data la minore tossicità dell'oxaliplatino rispetto ad altri derivati del platino. Tra i 27 pazienti con NEN di basso grado, tutti in progressione all'analogo della somatostatina, 5 erano affetti da carcinoide polmonare, mentre non erano contemplate neoplasie timiche. Globalmente lo schema ha prodotto in un 27.5% dei casi una risposta parziale, un 35% di stabilità e un tempo a progressione di malattia di 18 mesi. Nei carcinoidi polmonari le remissioni obiettive + le stabilizzazioni sono state dell'80%. Le forme scarsamente differenziate invece rispondevano meno a questa combinazione. La tossicità risultava modesta ed era sovrapponibile a quella che si osserva nei pazienti con carcinomi intestinali. Gli autori concludevano che lo schema XELOX rappresenta una valida scelta terapeutica per il trattamento delle NEN ben differenziate di

diversa origine (12) **(livello di evidenza 3)**.
L'oxaliplatino è stato utilizzato in associazione alla gemcitabina (schema GEMOX) in un gruppo di 20 pazienti con NEN avanzate di varia origine (13) (**livello di evidenza 3**). In questo studio retrospettivo 4 pazienti erano affetti da carcinoide polmonare e 2 da carcinoidi timici. Il 70% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza più di 2 linee di chemioterapia. Globalmente sono state ottenute risposte obiettive nel 17%
dei casi, stabilità di malattia nel 67%, con una durata mediana della risposta di 7 mesi e una sopravvivenza globale di 23.4 mesi.

La neurotossicità di grado OMS 2 o superiore si è verificata nel 33% dei casi, mentre emesi di grado 3 OMS o superiore, è stata osservata nel 17% dei casi.
Sulla base di questi due studi nella pratica clinica si preferiscono schemi contenenti oxaliplatino, a quelli a base di cisplatino, per la maneggevolezza e per un miglior profilo di tossicità.

Chemioterapia concomitante a terapia con gli analoghi della somatostatina

Nei pazienti affetti da NEN polmonari/timiche, ben differenziate, in stadio localmente avanzato o metastatico, candidati ad un trattamento sistemico, la chemioterapia concomitante all'analogo della somatostatina è proponibile ?
Raccomandazione clinica. Nei pazienti con carcinoidi del polmone e del timo localmente avanzati o metastatici un'associazione di analogo della somatostina e chemioterapia contenente fluoropirimidine potrebbe essere presa in considerazione in pazienti non suscettibili di terapia standard (13).
Qualità dell'evidenza SIGN: BASSA **Forza della raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE**
Commenti.La somministrazione concomitante di chemioterapia e terapia biologica con gli analoghi della somatostatina rimane controversa. Il rationale biologico per tale combinazione è fondato sull'ipotesi che gli analoghi della somatostatina potrebbero rendere le cellule tumorali maggiormente sensibili all'effetto pro-apoptotico della chemioterapia. In un recente studio italiano di fase II, 45 pazienti affetti da NEN di diversi organi, tra cui 8 a partenza polmonare, sono stati trattati con uno schema contenente octreotide a lento rilascio, bevacizumab e capecitabina. E' stato osservato un tasso di risposte del 17.8% e l'intervallo mediano libero da progressione di malattia è stato di 17.8 mesi (14) **(livello di evidenza 3)**. Altri studi clinici di fase II, sembrerebbero supportare l'associazione di chemioterapia e terapia biologica, ma al momento mancano i risultati degli studi randomizzati disegnati per rispondere a tale quesito.
Implicazioni per le ricerche future. Lo studio ATLANT è uno studio prospettico italiano, di fase II, in corso, che prevede l'utilizzo di temozolomide in combinazione con lanreotide autogel. L'arruolamento dei pazienti nello studio è stato complete e si attendono i risultati.

Bibliografia

1. 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(5):1781-1785.
2. Lim E, Goldstraw P, Nicholson G, et al. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. J Thorac Oncol, 2008, 3:1194–1201.
3. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. J Clin Oncol, 2005, 1;23(22):4897-4904.
4. Eklebad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res, 2007, 13(10):2986-2991.
5. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. Neuroendocrinology, 2013, 98(2): 151-155.
6. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of Bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced Neuroendocrine tumors. J Clin Oncol, 2012, 30:2024:2963-2968.

7. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol 2006 24:401-406.
8. Efficacy and safety of lanreotide atg 120 mg in combination with temozolomide in subjects with progressive well differentiated thoracic neuroendocrine tumors. A phase II, multicentre, single arm, open-label trial. EudraCT number: 2014-005579-10.
9. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in anaplastic variance of these neoplasm. Cancer 1991 68:227–232.
10. Kulke MH, Wu B, Ryan DP, Enzinger PC, Zhu AX, Clark JW, Earle CC, Michelini A, Fuchs CS. A Phase II Trial of Irinotecan and Cisplatin in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. Dig Dis Sci 2006 51(6):1033-8.
11. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, Gillmore R, Kirkwood A, Hackshaw A, Papadopoulou A, Bell J, Kayani I, Toumpanakis C, Grillo F, Mayer A, Hochhauser D, Begent RH, Caplin ME, Meyer T. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozotocin for neuroendocrine tumours. Br J Cancer 2010 10:1106-1112.
12. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol 2007 59(5):637-42.
13. Cassier P.A, Walter T, Eymard B, Ardisson P, Perol M, Paillet C, Chayvialle J.A, Scoazec J.Y, Hervieu V, Lombard Bohas C. Gemcitabine and Oxaliplatin Combination Chemotherapy for Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Carcinomas. A Single-Center Experience. Cancer 2009 115:3392–9.
14. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, Tozzi L, Bodei L, Torta M, D'Avolio A, Priola AM, Birocco N, Amoroso V, Biasco G, Papotti M, Dogliotti L. Bevacizumab plus octrreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the Xelbevoct study. BMC Cancer. 2014 Mar 14;14:184

Per le NEN polmonari di alto grado (SCLC) vedasi Linee Guida Tumori Polmonari

2.8.4 LCNEC LD: Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante

Pochi sono ad oggi i dati in letteratura in grado di fornire solide raccomandazioni riguardo al trattamento della malattia limitata LCNEC, la maggior parte ricavati da analisi retrospettive su casistiche limitate di pazienti.
In uno studio giapponese che confrontava prospetticamente i dati di sopravvivenza di 15 pazienti con LCNEC, operati e trattati con chemioterapia adiuvante con cisplatino ed etoposide per due cicli, con quelli di una casistica precedentemente raccolta di 32 pazienti con LCNEC trattati con sola chirurgia, il gruppo trattato con chemioterapia adiuvante aveva una sopravvivenza uguale a 2 e a 5 anni dell'88%, mentre il gruppo trattato con la sola chirurgia mostrava una sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 65% e del 47% (1) **(livello di evidenza 3)**.
Un successivo ampliamento della casistica e nuova analisi retrospettiva dei dati (su un totale di 72 pazienti) ha dato conferma del dato precedente in termini di sopravvivenza libera da malattia, del 59% a 5 anni per i pazienti trattati con terapia adiuvante versus il 33% per i pazienti con sola chirurgia (P<0,0444) (2) (**livello di evidenza 3**).
In un ulteriore studio giapponese in pazienti con LCNEC LD, che ha confrontato 23 pazienti trattati con la chemioterapia preoperatoria (7 pazienti) o post-operatoria (16 pazienti) con 22 pazienti trattati con sola chirurgia, la sopravvivenza a 5 anni è risultata essere del 58.5% con la sola chirurgia, mentre del 87.5% con la chemioterapia pre- o postoperatoria (3) **(livello di evidenza 3)**.
Un'esperienza francese su 63 pazienti con LCNEC agli stadi II-III trattati chirurgicamente e successivamente avviati a chemioterapia adiuvante, ha evidenziato un dato di sopravvivenza globale a 4 e 8 anni del 49.2% e del 42% rispettivamente (4) **(livello di evidenza 3)**.-

Riguardo la chemioterapia neoadiuvante, i dati in letteratura sono ancora più limitati e di difficile impiego

nella pratica clinica.

In uno studio su 100 pazienti con LCNEC trattati con chemioterapia adiuvante o neoadiuvante, nel sottogruppo di 22 pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante si è evidenziato un beneficio in termini di risposta obiettiva del 68%, lì dove nella casistica complessiva di 100 pazienti (trattati con chemioterapia adiuvante o neoadiuvante) la sopravvivenza mediana è stata di 7.4 anni rispetto ai 2 anni dei pazienti trattati con sola chirurgia (p= 0.052) (5) **(livello di evidenza 3)**.
In un'altra casistica di 144 pazienti operati per tumore polmonare neuroendocrino, in 15 pazienti in cui era stata avviata una chemioterapia di induzione, è stata riportata una risposta obiettiva dell'80% (6) **(livello di evidenza 3)**.
Tuttavia ad oggi mancano dati solidi sull'approccio chirurgico-chemioterapico nei pazienti con LCNEC in stadio limitato.

In uno studio retrospettivo su 45 pazienti con LCNEC e malattia estesa, di cui 11 trattati con regimi tipici del microcitoma polmonare e 34 con regimi standard del carcinoma polmonare non a piccole cellule, nei pazienti trattati con i regimi tipici del microcitoma polmonare è stato evidenziato un tasso di risposte obiettive pari al 73%, una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 6.1 mesi ed una sopravvivenza mediana di 16.5 mesi; mentre per i pazienti trattati con i regimi tipici del carcinoma polmonare non a piccole cellule è stato riscontrato un minor beneficio in termini di percentuale di risposte obiettive pari al 50%, una PFS mediana di 4.9 mesi ed una sopravvivenza mediana di 9.2 mesi (1) **(livello di evidenza 3)**.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con LCNEC localmente avanzato resecato radicalmente una terapia adiuvante contenente cisplatino o carboplatino + etoposide (1) potrebbero essere presa in considerazione.	**Positiva debole**
BASSA	Nei pazienti con LCNEC localmente avanzato resecabile radicalmente non si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento di induzione con sali di platino ed etoposide (5).	**Negativa debole**

Bibliografia

1. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. Ann Thorac Surg 2006; 82:1802-7.
2. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:446-53.
3. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J et al.Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. Anticancer Drugs. 2010; 21:89-93.
4. Fournel L, Falcoz PE, Alifano M et al. Surgical *management* of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience. Eur J CardioThorac Surg 2013; 43 :111–4.
5. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resecate pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience. Ann Thorac Surg 2011; 92:1180-6
6. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. Lung Cancer 2006; 53:111-5.

2.8.4.1 LCNEC ED: chemioterapia di prima linea

Il LCNEC ha un comportamento aggressivo che lo rende simile al microcitoma polmonare pertanto il trattamento di prima linea non differisce dallo standard già validato per il SCLC, in assenza di alternative di trattamento. Pertanto nella pratica clinica i regimi contenenti sali di platino ed etoposide sono i più utilizzati.
In uno studio multicentrico di fase II, condotto su 42 pazienti con LCNEC, PS 0/1 e stadio IIIB/IV con l'obiettivo di valutare l'efficacia del regime con cisplatino ed etoposide, la PFS mediana e la OS mediana sono risultate pari a 5.2 mesi e 7.7 mesi rispettivamente (2) **(livello di evidenza 3)**. In ogni caso, è bene tener presente che nel setting avanzato/metastatico la chemiosensibilità di LCNEC a questo regime è in qualche modo controverso e che ciò può essere attribuito in parte alla morfologia eterogenea e alla biologia di LCNEC (3).

Bibliografia

1. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? Lung Cancer 2012;77:365-70.
2. Le Treut J, Sault MC, Lena H et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1548-52.
3. Hiroshima K, Mino-Kenudson M. Update on large cell neuroendocrine carcinoma Transl Lung Cancer Res. 2017 Oct;6(5):530-539.

2.8.4.2 LCNEC ED: chemioterapia di seconda linea

I dati presenti in letteratura circa il trattamento di LCNEC in progressione dopo una I linea di chemioterapia si basano su piccole casistiche di pazienti.
In uno studio retrospettivo condotta su 19 pazienti con LCNEC in progressione dopo una I linea di chemioterapia con platino ed etoposide e trattati in II linea con il regime FOLFIRI, i dati ottenuti hanno mostrato un tasso di risposte obiettive (ORR) del 31%, con una discreto riscontro di tossicità midollare e/o gastroenterica di grado 3-4 pari al 31% (1) **(livello di evidenza 3)**.
In un ulteriore studio retrospettivo su 18 pazienti con LCNEC in progressione dopo una I linea di chemioterapia contenente platino e trattati in seconda linea con amrubicina, è stato evidenziato un tasso di risposta pari al 27.7%, a svantaggio di una importante tossicità midollare (neutropenia di grado 3-4 pari all'89%) (2) **(livello di evidenza 3)**. Pertanto, nonostante questi dati possano offrire un'opzione terapeutica, ad oggi non è possibile indicare quale sia il regime migliore per il trattamento in seconda linea dell'LCNEC, ma dai pochi dati presenti in letteratura sembrerebbe comunque più opportuno adoperare regimi validi per il trattamento del SCLC piuttosto che del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (3) **(livello di evidenza 3)**.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	I pazienti con LCNEC con malattia avanzata e buone condizioni cliniche potrebbero essere trattati con una chemioterapia di prima linea con sali di platino ed etoposide (1, 2).	**Positiva debole**
BASSA	I pazienti con LCNEC con malattia avanzata in progressione ad una prima linea chemioterapica potrebbero essere trattati con una chemioterapia di seconda linea basata su regimi validi per il trattamento del SCLC (1) per cui vedasi Linee Guida Tumori Polmonari.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P,

Ruszniewski P. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. Endocr Relat Cancer 2012;19:751-7.
2. Yoshida H, Sekine I,Tsuta K et al. Amrubicin monotherapy for patients with previously treated advanced large-cell neuroendocrin carcinoma of the lung. Jpn J Clin Oncol 2011;41:897-901.
3. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, Um SW, Kim H, Kim HK, Choi YS, Han J, Kim J, Kwon OJ, Shim YM, Park K. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? Lung Cancer 2012;77:365-70.

2.9 Aspetti endoscopici terapeutici

2.9.1 Broncoscopia rigida (vedasi Q18 Appendice 1 - Quesiti)

I tumori neuroendocrini polmonari possono presentarsi come lesioni più o meno invasive coinvolgente le vie aeree centrali.
I tumori invasivi centrali, condizionanti stenosi o sanguinamento delle vie aeree, possono essere trattati tramite broncoscopia rigida per la palliazione dei sintomi ad esso correlati.
La disostruzione meccanica laser assistita (DMLA) in broncoscopia rigida (coadiuvata o meno dal posizionamento di stent endobronchiali siliconici o auto espandibili metallici) permette il ripristino della pervietà delle vie aeree con conseguente rapido miglioramento della capacità funzionale respiratoria e sollievo della sintomatologia dispnoica (1) **(livello di evidenza 3).**
L'utilizzo del laser, della crioterapia o della terapia fotodinamica possono contribuire nella palliazione dei sintomi legati alle lesioni endoluminali sanguinanti che condizionano emoftoe.
Il successo della disostruzione broncoscopica dipende della pervietà delle vie aeree distali al livello di ostruzione bronchiale. Le lesioni endoluminali secondarie alla linfangite carcinomatosa non rappresentano una buona indicazione alla broncoscopia rigida disostruttiva.
I tumori neuroendocrini a basso grado (carcinoidi tipici) possono talvolta presentarsi come lesioni esclusivamente endobronchiali con una base di impianto peduncolata senza invasione della sottomucosa. In tali casi, la broncoscopia rigida associata all'utilizzo del laser può avere un ruolo terapeutico definitivo (2-5) **(livello di evidenza 3).**
Per i carcinoidi tipici con ampia base di impianto e i carcinoidi atipici, la resezione meccanica laser assistita non è curativa e l'intervento chirurgico rimane il trattamento definitivo di prima scelta (6) **(livello di evidenza 2++).**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La broncoscopia rigida potrebbe essere presa in considerazione in casi di infiltrazione delle vie aeree condizionante ostruzione (1).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. Chest 1996;110:1536-1542.
2. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid. Chest 1995;107:556-558.
3. Van Boxem TJ, Venmans BJ, Van Mourik JC, et al. Bronchoscopic treatment of intraluminal typical carcinoid: a pilot study. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:402-406.
4. Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C. Curative bronchoscopic laser therapy for surgically resectable tracheobronchial tumors: personal experience. J Bronchol 2002;9:90-95.
5. Luckraz H, Amer K, Thomas L, Gibbs A, Butchart EG. Long-term outcome of bronchoscopically resected

endobronchial typical carcinoid tumors. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:113-5.
6. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. Ann thor Surg 2010;89:998-1005.

2.10 Chirurgia
(Vedasi Q19 - Quesiti)

2.10.1 NEN del timo

La chirurgia resettiva, anche in caso di masse voluminose, rimane il miglior trattamento (1) **(livello di evidenza 1+).**
La sternotomia longitudinale mediana è la via d'accesso migliore, sebbene toracotomie anteriori, laterali o anche postero laterali possano essere adoperate da sole od in combinazione con la sternotomia in caso di infiltrazione polmonare; in tali casi gli accessi sternotoracotomici forniscono la migliore esposizione (2) In questo studio retrospettivo, monocentrico, condotto su 18 pazienti fra il 1996 ed il 2006, da Huang vengono valutati pazienti affetti da timoma appartenenti al IV stadio Masaoka; i soggetti inclusi appaiono rappresentativi della popolazione target, per quanto l'eseguità del numero dei pazienti arruolati ed il carattere retropettivo e monocentrico dello studio possano rappresentare un fattore di confondimento (3) **(livello di evidenza 2 ++)**.
Sebbene lo scopo della chirurgia sia il raggiungimento della radicalità, in caso di NET del timo nell'ambito di MEN 1 è indicato anche il debulking palliativo per il controllo dei sintomi e per facilitare altri trattamenti. In uno studio restrospettivo sono stati analizzati 20 pazienti affetti da MEN 1; i soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target – per quanto la rarità dell'evento riportato e la conseguente esiguità della popolazione retrospetticamente analizzata - possano rappresentare fattori di confondimento (4) **(livello di evidenza 3)**.
Circa la metà dei pazienti presentano metastasi linfonodali al momento della resezione chirurgica ma tale dato non è associato ad una prognosi peggiore (5-7).
Analogamente ai timomi, la recidiva puo' essere locale, regionale intratoracica o a distanza; in caso di recidiva resecabile, puo' essere indicato un re-intervento resettivo. Lo studio condotto da Economopouols (8) è un'analisi retrospettiva di una serie monocentrica di tumori timici resecati in 38 anni, dal 1950 al 1998, di cui 7 identificati come carcinoidi timici. Sebbene i soggeti inclusi – con specifico riferimento ai 7 casi di carcinoide timici o – appaiano rappresentativi della popolazione target, l'esiguità del numero di casi arruolati, associati al carattere monocentrico e retrospettivo dello studio ne rappresentano fattori di confondimento.
Lo studio condotto da Tiffet (9) riporta una serie di 12 casi di tumori neuroendocrini del timo trattati fra il 1977 ed il 1994 in due centri di due paesi differenti (UK, Francia); anche in questo caso, i soggetti inclusi appaiano rappresentativi della popolazione target, ma l'eseiguità del numero ed il caratterer retrospettico della serie, per quanto pluricentrica, ne costituiscono fattore di potenziale confondi mento **(**8,9) **(livello di evidenza 3)**.

2.10.2 NEN del polmone

Nel LCNEC allo stato attuale non vi è una chiara evidenza per suggerire una chemioterapia pre-operatoria di routine, la cui efficacia e possibile superiorità alla chirurgia in prima battuta (per lo meno in pazienti non – N2) non è dimostrata e, pertanto, la chirurgia rimane il miglior trattamento. In uno studio retrospettivo Fournel et al. analizzano i dati relativi a 63 pazienti operati fra il 2000 ed il 2010, 16 dei quali già sottoposti a chemioterapia in ottica induttiva; lo studio evidenzia risultati soddisfacenti in termini di sopravvivenza,

nonostante le note somiglianze degli LCNEC con gli SCLC, individuando quali fattori indipendenti di predizione di sopravvivenza solo l'età ed il T (10) **(livello di evidenza 3)**.

Sebbene gli LCNEC siano stati trattati come i NSCLC in serie chirurgiche, una prognosi globalmente meno soddisfacente suggerisce che il trattamento ideale per LCNEC possa essere non esattamente lo stesso proposto per i NSCLC In una serie di 18 casi di LCNEC resecati, due distinti patologi hanno confermato la diagnosi applicando rigorosamente gli utlimi criteri OMS; lo studio evidenzia come la mera applicazione dei criteri di cura dei NSCLC agli LCNEC, porterebbe ad una prognosi non favorevole anche per gli stadi precoci, suggerendone quindi un trattamento induttivo anche per tali stadi (11) **(livello di evidenza 3)**.

La resezione completa – per i carcinoidi tipici – è l'elemento che condiziona la prognosi, non individuandosi nel sesso, dimensione tumorale, localizzazione della lesione e tipo di resezione fattori prognosticamente condizionanti. In uno studio restrospettivo condotto su 139 pazienti consecutivi operati tra il 1976 ed il 1996 emerge come la sopravvivenza a 5 e 10 anni si attesti al 92.4% e 88.3% rispettivamente, confermando un 'ottima prognosi per tumori carcinoidi radicalmente resecati, anche con interessamento linfondale metastatico (12) **(livello di evidenza 4)**. Pazienti affetti da carcinoidi atipici necessitano di una chirurgia oncologicamente radicale. In una review della letteratura condotta su 1392 pazienti con carcinoide bronchiale, la prognosi fino a 20 anni per lesioni radicalmente resecate risulta eccellente per la lobectomia, leggermente inferiore per la pneumonectomia; la prognosi dopo resezioni con preservazione parenchimale (sleeve lobectomy) risulta sostanzialemnte sovrapponibile a quella della lobectomia e , pertanto, le procedure di broncoplastica, laddove necessarie, appaiono da preferirsi a piu' estese procedure demolitive quali la pneumonectomia (13) **(livello di evidenza 3)**. Una'altra analisi retrospettiva multicentrica su 177 pazienti, 74 dei quali sottoposti a resezione sublobare e 103 a lobectomia per carcinoide tipico polmonare cT1-3,N0,M0 periferico dimostra come non vi siano differenze statisticamente significative in termini di tasso di recidiva e sopravvivenza tra i due gruppi. Pertanto, la resezione sublobare può essere considerata in pazienti selezionati con carcinoide tipico periferico, qualora si riesca ad ottenere una resezione radicale (**livello di evidenza 3**) (14).
In uno studio restrospettivo del 2010 condotto su 126 pazienti trattati chirurgicamente per carcinoide, la sopravvivenza a 10 anni è risultata essere del 79.8%; l'istologia, il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metasatasi sono stati indicati come i principali fattori prognostici. Machuca et al hanno condotto un'analisi retrospettiva di 126 pazienti consecutivi operati per carcinoide fra il 1974 ed il 2007; la sopravvivenza a 5 e 10 anni per il carcinoide tipico ed atipico è stata del 91,8% e 56,4 % rispettivamente, mostrando l'istologia e lo stadio come i fattori di condizionamento prognostico (15) **(livello di evidenza 3)**.
In un ulteriore studio del 2007 condotto su 661 pazienti trattati chirurgicamente per carcinoide, la sopravvivenza a 5 anni è risultata essere del 97% per i carcinoidi tipici e del 78% per gli atipici; l'istologia ed il coinvolgimento linfonodale sono risultati essere i principali fattori prognostici (16). Si tratta di uno studio multicentrico spagnolo i cui dati sono stati raccoleti retrospettivamente dal 1980 al 1997 e prospetticamente dal 1998 al 2002; su un totale di 569 carcinodi tipici e 92 atipici, l'istologia ed il coinvolgimento linfonodale sono risultati essere i principali fattori prognostici.
La resezione chirurgica non è considerata uno standard di cura nella terapia del microcitoma **(**17**)**; la chirurgia, infatti, è stata abbandonata come trattamento del microcitoma quando il British Medical Council ha pubblicato i risultati dello studio comparativo di radioterapia vs chirurgia in pazienti con micorcitoma resecabile, osservando, con un follow up di 10 anni, una sopravvivenza complessiva nel braccio radioterpia superiore rispetto a quella del braccio chirurgia. In questo trial controllato randomizzato prospettico, 144 pazienti affetti da microcitoma sono stati assegnati al braccio chirurgico (71) vs quello radioterapico (73); nessun sopravvivente a 10 anni è stato osservato nella serie chirurgica mentre tre sopravviventi sono stati evidenziati nella serie radioterapica; la sopravvivenza media nella serie chirurigca è stata di 199 gironi mentre in quella radioterapica di 300 con un riscontro di differenza statisticamente significativa (18) **(livello di evidenza 1++)**.
Vi sono, tuttavia, alcuni scenari in cui la chirurgia puo'ancora essere considerata: a) piccolo nodulo periferico, senza coinvolgimento linfonodale, diagnosticato come microcitoma su citologia, che potrebbe in

realtà anche essere un carcinoide tipico o atipico; b) miglioramento del controllo locale del microcitoma stadio *very limited* (T1-T2N0); c) neoplasia mista a piccole e non piccole cellule e neoplasie localizzate referattarie a chemioradioterapia (19).
Tutti i pazienti che vengono candidati a chirurgia con diagnosi di microctioma devono avere uno staging pre operatorio del mediastino eseguito con broncoscopia con biopsia linfonodale transbronchiale o mediastinoscopia (20).

Bibliografia

1. Ruffini et al Neuroendocrine tumors of the thymus Thorac Surg Clin 21(2011)13-23.
2. Huang J et al Multimodality therapy for locally invasive thymomas: state of the art or investigational therapy? Ann Thorac Surg 2008;85:365-7.
3. Huang J et al Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IV A thymoma J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Dec;134(6):1477-83.
4. The BT Thymic carcinod tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 J Intern Med 1998;243:501-4.
5. Wang DY et al Carcinoid tumours of the thymus Thorax 1994;49:357-60.
6. Fukai I et al Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients Ann Thorac Surg 1999;67:208-11.
7. Gal AA et al Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathologic and prognsotic study Ann Thorac Surg 2001;72:1179-82.
8. Economopoulos GC et al Carcinoid tumors of the thymus Ann Thorac Surg 1990;50:58-61.
9. Tiffet O et al A clinicopathologic study of 12 neuroendorine tumors arising in the thymus Chest 2003;124:141-6.
10. Fournel L Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10 – year experience Eur J Cardiothorac Surg 43 (2013)111-114.
11. Mazieres J et al Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: pathological study and clinical outcome of 18 resected cases Lung Cancer 2002;37:287-92.
12. Noel-Savina E et al Focus on treatment of lung carcinoid tumor Oncotargets and therapy 2013:6 1533-1537.
13. Morandi U et al Bronchial typical carcinoid tumours Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006;18(3)191:198.
14. Cattoni M, Vallières E, Brown LM et al. Sublobar Resection in the Treatment of Peripheral Typical Carcinoid Tumors of the Lung Ann Thorac Surg. 2019 Sep;108(3):859-865.
15. Machuca TN et al Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience Lung Cancer 2010;70(2):158-162.
16. Garcia-Yuste M et al Typical and atypical carcinoid tumors: analysis of the experience of the Spanish Multi.centric Study of Neuroendocrine Tumours of the Lung Eur J Cardiothorac Surg 2007;31(2):192-197.
17. Leighl NB et al Small cell lung cancer in: Patterson GA, ed. Pearson's Thoraci and esophageal surgery 3rd Edition, Philadeplhia: chircill Livingstone –Elsevier;2008:825-840.
18. Fox W et al Medical Research Council comparative Trial of surgery and radiotehrapy for primary treatmnet od small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. Ten year follow up Lancet 1973;2 (7820):63-65.
19. Spaggiari et al Small cell lung cancer ESTS Textbook, Chapter 63, in press.
20. Inoue et al Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer Ann Thorac Surg 2000; 70(5):1620-1623.

2.11 Terapia radiorecettoriale (vedasi parte generale di questo testo)

2.12 Applicazioni cliniche nelle NEN toraciche

I risultati della PRRT sono promettenti ma ancora in una fase sperimentale, che rende difficile un largo impiego clinico. Studi randomizzati sono ancora in corso. Al momento la PRRT viene impiegata nelle neoplasie neuroendocrine toraciche in progressione, quando la malattia è in fase avanzata e non esistono alternative terapeutiche. Questo chiaramente riduce le possibilità di risposta completa che, secondo i dati disponibili in letteratura, varia fra 0 e 10%. Il *range* di risposta parziale è 9-40%, la stabilizzazione di malattia 27-61%, la progressione 9-20%. Nella tabella 1 sono riportati i risultati di alcuni studi riportati in letteratura (4-9). Purtroppo molti risultati pubblicati sono relativi a esperienze su casistiche miste di tumori neuroendocrini a primitività prevalentemente gastro-entero-pancreatica, polmonare e ignota in cui non è

sempre possibile estrapolare i dati dei sottogruppi. Nei casi in cui è possibile distinguere il sottogruppo delle neoplasie neuroendocrine polmonari, purtroppo con un numero di casi sempre limitato, la risposta alla PRRT è molto buona. Filice et al. riporta su una casistica NENs mista di 59 casi che nel sottogruppo dei carcinoidi polmonari (13 pazienti) i risultati sono stati i seguenti: risposta parziale 8/13 (62%), stabilizzazione di malattia 3/13 (23%) e progressione 2/13 (15%) (6).
La valutazione della risposta viene effettuata in modo non uniforme nei vari studi: tramite il dosaggio dei *markers* espressi (cromogranina, ecc), PET/CT con 68Ga-DOTATOC/TATE e con CT/RM (7).
Interessanti anche i dati sul miglioramento della sopravvivenza, nettamente superiore nei pazienti *responder* (risposta completa, risposta parziale, stabilizzazione di malattia) rispetto ai pazienti che sono andati in progressione. Non ci sono significative differenze di sopravvivenza fra pazienti con risposta completa o parziale e pazienti con stabilizzazione di malattia (4,8). È riportato anche un significativo impatto sulla qualità di vita (9).
Una recente analisi retrospettiva su 114 pazienti rileva una mediana di sopravvivenza di 58.8 mesi, un intervallo libero da malattia di 28 mesi e una risposta morfologica nel 26.5% dei casi (10).
L'impiego della PRRT in forme avanzate in progressione è sicuramente limitativo per le condizioni cliniche del paziente, frequentemente deteriorate, che non consentono l'uso di dosi adeguate. Peraltro, la lenta azione della PRRT spesso male si concilia con un trattamento in fase molto avanzata.
La PRRT è molto promettente, ma per una completa validazione è necessario aspettare la conferma dagli studi sperimentali in corso. È inoltre auspicabile in futuro la possibilità di sperimentare la PRRT in una fase più precoce della malattia e/o in associazione con altri trattamenti.

Tabella 1. Sommario di esperienze di terapia radiorecettoriale pubblicate in letteratura

Autore	**Anno**	**Radiofarmaco**	**N° Paz**	**Sede NET**	**Risposta alla PRRT (espressa in %)**				
					Compl	Parz	Minima	Stab	Progr
Waldherr	2001	^{90}Y-DOTATOC	41 7	Mista Polm.	2 15	22 15	12 nd	49 70	15
Waldherr	2002	^{90}Y-DOTATOC	39 3	Mista Polm.	5 0	18 0	nd nd	65 100	11
Valkema	2006	^{90}Y-DOTATOC	58	GEP	0	9	12	61	19
Kwekkeboom	2008	177Lu-DOTATATE	310	GEP	2	28	16	35	20
Bodei	2011	177Lu-DOTATATE	51 5	Mista Polm.	2 0	27 40	26 40	27 20	18
Filice	2012	90Y/177Lu-DOTATOC	59 13	Mista Polm.	2 0	40 62	Nd nd	40 23	18 15
Mariniello	2015	90Y/177Lu-DOTATOC	117	Polm.	0	13	13	41	33

In pazienti con NET toracica, ben differenziata, metastatica ed in progressione ad altre terapie, positiva alla PET/TC con 68-Gallio Dota-Peptide, la PRRT potrebbe essere presa in considerazione solo nell'ambito di studi clinici.

Bibliografia

1. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-

DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study.. Ann Oncol 2001;12(7):941-945.
2. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. J Nucl Med 2002;43:610-616.
3. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. J Nucl Med 2005;46:83S-91S.
4. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(12):2125-2135.
5. Filice A, Fraternali A, Frasoldati A, et al. Radiolabeled somatostatin analogues therapy in advanced neuroendocrine tumors: a single center experience. J Oncol 2012;2012:320198. doi: 10.1155/2012/320198. Epub 2012 Aug 9
6. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. J Nucl Med 2009;50:1427-1434.
7. .Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al.Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90YDOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers J Clin Oncol 2011;29(17):2416-2423.
8. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP.Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. J Clin Oncol 2004;22:2724-2729.
9. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C et al.. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar;43(3):441-52. doi: 10.1007/s00259-015-3190-7. Epub 2015 Sep 21.
10. DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. J Clin Oncol 2008;26:2124-2130.

3. Carcinoma a cellule di Merkel

3.1 Note introduttive

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC, Merkel cell carcinoma), è una neoplasia cutanea rara, che colpisce prevalentemente gli individui anziani nelle aree foto-esposte, caratterizzata da un decorso clinico potenzialmente aggressivo con tendenza alla recidiva locale e alla metastatizzazione linfonodale e a distanza (1-2). E' stata descritta per la prima volta nel 1972 da Toker con il termine di "carcinoma trabecolare della cute" mentre il termine di carcinoma a cellule di Merkel che suggeriva l'origine tutt'ora discussa della neoplasia appunto dalle cellule di Merkel della cute, è stato proposto successivamente.
L'eziologia è sconosciuta, ma epidemiologicamente esiste un legame con gli stati immunodepressivi. Nel 2008 Feng et al. hanno identificato un polyomavirus, fino ad allora sconosciuto, presente nell'80% dei MCC (3). Questo reperto è stato confermato da altri studi e il virus è stato chiamato Merkel cell polyomavirus (MCPyV). Recentemente tecniche di indagine ad alta sensibilità hanno dimostrato che MCPyV è presente in quasi tutti i casi anche se con loads estremamente variabili (4,5). E' stata osservata forte correlazione della presenza del virus con stati di alterata risposta immunitaria cellulo-mediata (6,7), spiegando quindi la relativa maggiore incidenza di MCC in pazienti trapiantati, portatori di patologie onco-ematologiche o in trattamento immunosoppressivo.
Il MCC è un tumore raro, più frequente in Australia e Nuova Zelanda (1,6 casi su 100,000/anno) ma con un netto incremento di incidenza negli ultimi anni. La metà dei pazienti colpiti presenta una età superiore a 75 anni (8,9).

Bibliografia

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105:107-10.
2. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, Johnson TM. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993; 29:143-56
3. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg 2013;39:232–8.
4. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, DoRosario A, Scanlon JJ, Laga AC, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. J Clin Invest 2012;122:4645–53.
5. Bhatia K, Goedert JJ, Modali R, Preiss L, Ayers LW. Immunological detection of viral large T antigen identifies a

subset of Merkel cell carcinoma tumors withhigher viral abundance and better clinical outcome. Int J Cancer 2010;127:1493–6.
6. Robak E, Biernat W, Krykowski E, Jeziorski A, Robak T. Merkel cell carcinoma in apatient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine andrituximab. Leuk Lymphoma 2005;46:909–14.
7. Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, Landgren O, Barchana M, Polliack A. Increased incidenceof chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cellcarcinoma – a population based study of 335 cases with neuroendocrine skintumour. Br J Haematol 2012;157:457–62.
8. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Eur J Cancer 2017; 71:53-69.
9. Stang A, Becker JC, Nghiem P, Ferlay J. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: An international assessment. Eur J Cancer 2018; 94:47-60.

3.2 Diagnostica

Il MCC si presenta tipicamente nei pazienti più anziani con fototipi chiari prevalentemente sotto forma di lesione nodulare a crescita rapida, asintomatico, di consistenza dura, superficie liscia e lucida e colorito roseo, rosso-bluastro o violaceo. Raramente si presenta ulcerato o dà origine a lesioni crostose; tali aspetti sono più frequenti in lesioni in fase avanzata (1,3). La topografia del MCC vede come sedi preferenziali le aree esposte al sole (1-4). Le sedi anatomiche più frequenti per il tumore primario sono: testa-collo (48%); arti superiori e spalle (24%); arti inferiori (15%); tronco (11%); altre regioni corporee (9%). A parte la cute, circa il 5% dei casi di carcinoma di Merkel insorge a livello mucosale, tra cui la laringe è la più frequente. Possono essere riscontrati casi di MCC a primitivo sconosciuto, in genere ad origine linfonodale.
Il ruolo della dermoscopia nella diagnosi del MCC è ancora da definire, in quanto i dati sui reperti dermoscopici sono limitati e non sono state identificate caratteristiche specifiche. I reperti dermoscopici più caratteristici sono rappresentati da vasi irregolari lineari e vasi polimorfi, aree lattescenti e aree bianche brillanti “a croce” (4-5). Il MCC è spesso diagnosticato tardivamente in quanto interpretato inizialmente erroneamente sia come lesione benigna sia come una differente neoplasia (1). Clinicamente, il MCC deve essere differenziato da molte lesioni benigne e maligne che insorgono sulla cute cronicamente fotoesposta, come il carcinoma basocellulare, il carcinoma squamocellulare, il cheratoacantoma, il melanoma amelanotico, il granuloma piogenico, il lipoma, molti tumori annessiali e rare forme di linfoma cutaneo primitivo a cellule B della cute.
La diagnosi precoce del MCC è fondamentale per quanto riguarda la prognosi: in uno studio su più di 8.000 casi infatti, il diametro della neoplasia è risultato correlato significativamente con la percentuale di coinvolgimento linfonodale che rappresenta uno dei fattori prognostici sfavorevoli per il decorso clinico. Per pazienti con neoplasia di piccole dimensioni (5 mm) infatti, il rischio di coinvolgimento linfonodale era del 20% ma passava a più del 40% per pazienti con lesioni di maggiori dimensioni (6).
Le caratteristiche cliniche che suggeriscono una diagnosi di MCC possono essere facilmente ricordate con l'acronimo AEIOU [18]:

- A: asintomatico (88% dei casi);
- E: espansione rapida (crescita significativa in meno di 3 mesi nel 63% dei casi);
- I: immunosoppressione (HIV, trapianto di organo solido, LLC nel 18% dei casi);
- O: età avanzata (in inglese older age, nel 90% dei casi);
- U: aree fotoesposte in pazienti con fototipo chiaro (in inglese UV-exposed areas nel 81% dei casi).

La presenza di almeno tre di queste caratteristiche può far avanzare il sospetto clinico. La biopsia della lesione e l'esame istologico sono necessari per una diagnosi corretta.

Bibliografia

1. M. Heath, N. Jaimes, B. Lemos et al., “Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 58, no. 3, pp.

375–381, 2008.
2. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma: demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. J Cutan Pathol 2010; 37:20-27
3. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. Eur J Cancer 2017; 71:53-69.
4. Jalilian C, Chamberlain AJ, Haskett M, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. Br J Dermatol 2013; 169:294-7.
5. Harting MS, Ludgate MW, Fullen DR, et al. Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2012; 66:923-7.
6. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2014;70(4):637-643.

3.2.1 Diagnostica anatomo-patologica

Il MCC è costituito da una popolazione di cellule di piccola e media taglia, monomorfe, con nucleo tondeggiante e scarso citoplasma.
Vengono distinte tre varianti morfologiche: solida, trabecolare e diffusa. Il loro significato prognostico ha uno scarso livello di evidenza (1).
Le cellule tumorali di MCC sono epiteliali di tipo neuroendocrino e presentano immunofenotipo parzialmente sovrapponibile a quello dei NEC dell'apparato gastroenteropancreatico ed ai carcinonomi neuroendocrini polmonari a piccole e/o a grandi cellule.

Immunofenotipo di MCC:

1. **Il marcatore generale di natura neuroendocrina è da considerarsi esclusivamente la sinaptofisina che sarà espresso nel 100% delle cellule neoplastiche con aspetto citoplasmatico diffuso**
2. **La Cromogranina -A sarà presente con estensione inferiore alla sinaptofisina ma con aspetto citoplasmatico dot-like**
3. Citocheratine ad ampio spettro (AE1/AE3) che confermano la natura epiteliale di MCC
4. Citocheratina 20 e NF entrambi marcatori specifici dei microfilamenti intracitoplasmatici tipici di MCC (7)

La diagnosi differenziale con localizzazione di carcinoma a piccole cellule polmonare (SCLC) è un problema importante per i patologi. Sia il MCC che lo SCLC esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini. **Il marcatore che maggiormente contribuisce alla diagnosi differenziale è il TTF1 che è assente in MCC ma è frequentemente espresso in SCLC.**

Carcinoma a cellule di Merkel e Check-point inhibitors

Come premesso il MCC si sviluppa più frequentemente in pazienti immunodepressi o immunosoppressi (8). Inoltre è noto che i pazienti immunosoppressi portatori di MCC hanno sopravvivenza ridotta rispetto a pazienti immunocompetenti, a parità di stadio (9-11). Terapie anti PD-1 hanno dimostrato un *Response Rate* dell'80% in trial di fase 1 in pazienti con MCC (12). In altri studi si è osservato come la sopravvivenza possa correlare con profili di espressione di geni coinvolti nella risposta immunitaria e con la densità dell'infiltrato infiammatorio (13,14). Un intenso infiltrato intratumorale di linfociti CD8+ correla indipendentemente con l'*outcome*, migliorando la prognosi (14). Nello stesso modo un incremento di linfociti tumore-associati (TILs) CD3+ è significativamente associato con una migliore sopravvivenza (14). A fronte di queste osservazioni la valutazione dell'espressione immunoistochimica di questi marcatori potrebbe essere eseguita a scopo predittivo.
Un problema aperto rimane quello di validare ed omogeneizzare le metodiche di valutazione dell'espressione immunocitochimica di PD-L1 con cloni diversi in funzione di opzioni farmacologiche diverse (Dako 28-8 per nivolumab; Dako 22-C3 per pembrolizumab; SP142 di Spring/Ventana per atezolizumab e SP263

Spring/Ventana per durvalumab) per meglio definire le possibilità di risposta al farmaco.

Bibliografia

1. Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, Carda C, Jorda E, Sanmartin O, et al.Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cellcarcinoma in search of prognostic markers. Histopathology 2005;46:622–34.
2. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription fac-tor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkelcell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas.Arch Pathol Lab Med 2001;125:228–31.
3. Quinn AM, Blackhall F, Wilson G, Danson S, Clamp A, Ashcroft L, et al. Extrapulmonarysmall cell carcinoma: a clinicopathological study with identification of potentialdiagnostic mimics. Histopathology 2012;61:454–64.
4. Ishida M, Okabe H. Merkel cell carcinoma concurrent with Bowen's disease: twocases, one with an unusual immunophenotype. J Cutan Pathol 2013.
5. Calder KB, Coplowitz S, Schlauder S, Morgan MB. A case series and immunophenotypic analysis of CK20−/CK7+ primary neuroendocrine carcinoma of the skin. J Cutan Pathol 2007;34:918.
6. Filtenborg-Barnkob BE, Bzorek M. Expression of anaplastic lymphoma kinase in Merkel cell carcinomas. Hum Pathol 2013;44:1656–64.
7. McCalmont T. Paranuclear dot like neurofilament reliably identify Merkel cell carcinoma. J Cutan Pathol. 2010 ; 37(8):821-3.
8. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. Lancet. 2002;359:497-8.
9. Guler-Nizam E, Leiter U, Metzler G, Breuninger H, Garbe C, Eigentler TK. Clinical course and prognostic factors of Merkel cell carcinoma of the skin. Br J Dermatol. 2009;161:90-4.
10. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, Weenig RH, Warschaw KE, Grotz TE, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. J Am Acad Dermatol. 2013;68:425-32.
11. Paulson KG, Iyer JG, Blom A, Warton EM, Sokil M, Yelistratova L, et al. Systemic immune suppression predicts diminished Merkel cell carcinoma-specific survival independent of stage. J Invest Dermatol. 2013;133:642-6.
12. Nghiem P BS, Daud A, Friedlander P, Kluger H, Kohort H, Kudchadkar R, Lipson E, Lundgren L, Margolin K, Reddy S, Shantha E, Sharfman W, Sharon E, Thompson J, Topalian S, and Cheever M. Activity of PD-1 blockade with pembrolizumab as first systemic therapy in patients with advanced Merkel Cell Carcinoma. European Society for Medical Oncology 2015;Annual Meeting 22LBA.
13. Paulson KG, Iyer JG, Simonson WT, Blom A, Thibodeau RM, Schmidt M, et al. CD8+ lymphocyte intratumoral infiltration as a stage-independent predictor of Merkel cell carcinoma survival: a population-based study. Am J Clin Pathol. 2014;142:452-8
14. Sihto H, Bohling T, Kavola H, Koljonen V, Salmi M, Jalkanen S, et al. Tumor infiltrating immune cells and outcome of Merkel cell carcinoma: a population-based study. Clin Cancer Res. 2012;18:2872-81.

3.2.2 Diagnostica strumentale radiologica (vedasi parte generale, cap. 1 paragrafo 1.3)

3.2.3 Diagnostica strumentale funzionale

Il contributo delle metodiche medico-nucleari si esplica, in fase di stadiazione, sia nello studio dei linfonodi regionali con la biopsia del linfonodo sentinella (LS) sia nella ricerca delle metastasi a distanza (PET/CT).

3.2.3.1 Biopsia del Linfonodo Sentinella

E' noto che la presenza di metastasi linfonodali ha un significato prognostico sfavorevole (1) e che la diagnosi può essere difficile in quanto in un terzo dei casi si tratta di micrometastasi (2).
La ricerca del linfonodo sentinella con tecnica radioisotopica è una metodica consolidata nella stadiazione del carcinoma mammario e del melanoma, ma consigliata anche nel MCC.
La metodica permette di identificare il linfonodo sentinella con un minimo traumatismo chirurgico, ha una elevata sensibilità anche per le micrometastasi e riduce notevolmente i reperti di falsa-negatività della semplice valutazione clinica.
In una *review* del 2011 che ha valutato 22 lavori, 75 dei 241 (31.1%) pazienti analizzati avevano una

positività del linfonodo sentinella e le recidive sono state 16 (21%) mentre in 166/241 (68.9%) pazienti la biopsia del linfonodo sentinella risultava negativa con 17 (10%) recidive. Si segnala una minor sensibilità della metodica in caso di localizzazione della neoplasia nella regione testa-collo (3).
Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una casistica molto più ampia. Yoshitsugu Shibayama et al (2014) riporta l'esperienza di un unico centro su 403 pazienti: di questi, 128 (31.8 %) avevano il linfonodo sentinella (LS) positivo; 16 di questi 128 (12.5 %) sviluppavano una recidiva (6 linfonodale, 10 a distanza). Dei 275 pazienti con negatività del LS, 27 (9.8 %) andavano incontro a recidiva (19 linfonodali, 8 a distanza). I pazienti con LS positivo avevano un più alto rischio di localizzazioni a distanza (OR 2.82; P = 0.037; 95 % CI 1.089–7.347). La frequenza di false negatività era in totale 12.9%. Tale frequenza non variava introducendo l'approccio immunoistochimico con anticorpi anti-CK20 per la diagnosi di micrometastasi (4).
In una review realizzata su 153 pazienti analizzati prospetticamente, Fields RC e collaboratori riportano l'assenza di significative differenze in termini di recidive o morte fra pazienti con positività o negatività del LS. Il lavoro presenta comunque un importante limite metodologico: il 60% dei pazienti con biopsia del LS positiva è stato sottoposto a radioterapia e/o chemioterapia versus il 7% dei pazienti negativi (5).
Nella stadiazione della malattia, in assenza di evidenza clinica e/o radiologica di interessamento secondario linfonodale, la metodica della biopsia del LS è altamente consigliata, indipendentemente dal volume della neoplasia. L'indicazione è più dubbia in caso di localizzazione della neoplasia nella regione testa-collo per una minor sensibilità della metodica in detta sede. Dall'esperienza di una singola Istituzione, La Mayo Clinic, recentemente pubblicata, si evince che il linfonodo sentinella era presente nel 26% dei casi, che nessuna caratteristica del paziente o del tumore correlava significativamente con la positività del linfonodo sentinella, che non vi era differenza statisticamente significativa tra i gruppi con LS negativo e positivo, mentre nel gruppo LS+ le metastasi in transit erano significativamente maggiori, mentre le metastasi a distanza non erano significativamente differenti nei due gruppi per quanto maggiori nel gruppo LS+, e infine che la disease specific survival (DSS) non era significativamente differente tra i due gruppi a 1, 3 e 5 anni (6).

3.2.3.2 18FDG-PET/CT

Il ruolo della FDG-PET/CT nel MCC non è ancora chiaramente definito ma, secondo i dati di letteratura, appare promettente sia in fase di stadiazione che nella diagnosi di recidiva. Il limite di questi dati è che risultano tutti retrospettivi.
Concannon R. su 18 pazienti riporta una modifica dello staging nel 33% dei casi e nel management nel 43% (7). Questi dati vengono confermati da Maury G. nel 2011 su 15 pazienti (cambio di management nel 46% dei casi) (8).

Nel 2013, Hawryluk EB riporta uno studio in cui 97 pazienti sono stati sottoposti a 270 PET/CT, sia in fase di stadiazione che nel sospetto di recidiva. In corso di stadiazione, la FDG-PET/CT ha innalzato lo stadio nel 16% dei pazienti mentre nella diagnosi della recidiva ha evidenziato localizzazioni metastatiche non note, soprattutto a livello dello scheletro e del midollo osseo (9).
In un recente lavoro retrospettivo in cui sono stati analizzati 66 pazienti nello stesso centro (9) è stato riportato un cambiamento della strategia terapeutica in un terzo dei casi (33% in stadiazione, 32% durante il monitoraggio e 36% nella valutazione della risposta alla chemioterapia). Sensibilità, specificità, PPV e NPV sono risultati rispettivamente 97, 89, 94 e 94%. Sono stati diagnosticati 4 casi incidentali di neoplasia, confermati istologicamente in un secondo momento (10).

La FDG-PET/CT può essere considerata:
- come completamento di stadiazione, nei pazienti a maggior rischio come in caso di positività della biopsia del LS;
- come approfondimento diagnostico nel sospetto di recidiva;
- come valutazione della risposta alla terapia, se è stato effettuato uno studio FDG PET/CT basale pre trattamento.

3.2.3.3 68Ga-DOTA peptidi PET/CT

In una elevata percentuale di casi MCC esprime i SSTR, soprattutto il sottotipo 2, che possono essere evidenziati in vivo mediante PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi. In letteratura è disponibile un limitato numero di casi studiati con scintigrafia con octreotide radiomarcato che comunque non rivela un significativo impatto sul management del paziente (11).
Recentemente, la disponibilità della PET/CT con DOTA-peptidi marcati con 68Ga, rivelatasi più sensibile della scintigrafia nello studio delle neoplasie neuroendocrine esprimenti i SSTR, in particolare GEP-NEN, ha generato nuovo interesse anche nel MCC.
In uno studio retrospettivo condotto in un unico centro tedesco, 24 pazienti sono stati sottoposti a PET con 68Ga-DOTATOC, effettuata come esame strumentale di pratica clinica sulla base di una formula ad “uso compassionevole”. E’ stata osservata una sensibilità del 73% per le metastasi linfonodali, 100% per quelle scheletriche e 67% per quelle dei tessuti molli ed infine, un cambiamento nella gestione terapeutica nel 13% dei casi (12).

Bibliografia

1. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, Johnson TM, Liegeois-Kwon NJ, Otley CC, Paulson KG, Ross MI, Yu SS, Zeitouni NC, Byrd DR, Sondak VK, Gershenwald JE, Sober AJ, Nghiem P. J Am Acad Dermatol. 2010 Nov;63(5):751-61.
2. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Gupta SG, Wang LC, Penas PF et al Arch Dermatol 2006; 142:685– 690.
3. Sentinel lymph node in nonmelanoma skin cancer. Salguero-Fernández I, Rios-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Actas Dermosifiliogr. 2011 Oct;102(8):589-98.
4. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: statistical analysis of 403 reported cases. Shibayama Y, Imafuku S, Takahashi A, Nakayama J. Int J Clin Oncol. 2014 Apr 1.
5. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. Fields RC, Busam KJ, Chou JF et al Ann Surg Oncol 2011; 18:2529–2537.
6. Sentinel lymphnode biopsy in Merkel cell carcinoma: The Mayo Clinic experience of 150 patients. Sims JR, Grotz TE,Pockaj GA, et al. Surg Oncol, 2018; 27:11-17.
7. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. Concannon R, Larcos GS, Veness M. J Am Acad Dermatol. 2010 Jan;62(1):76-84
8. Interest of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of merkel cell carcinoma: a retrospective study of 15 patients. Maury G, Dereure O, Du-Thanh A, Mariano-Goulart D, Guillot B. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011 Dec;25(12):1420-7.
9. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, Guo Y, Dorosario A, Sakellis CG, Jacene HA, Wang LC. J Am Acad Dermatol. 2013Apr;68(4):592-9.
10. The impact of (18)F-FDG-PET/CT on Merkel cell carcinoma management: a retrospective study of 66 scans from a single institution. George A, Girault S, Testard A, Delva R, Soulié P, Couturier OF, Morel O. Nucl Med Commun. 2014 Mar;35(3):282-90.
11. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 111In pentetreotide scan for detection of Merkel cell carcinoma. Lu Y, Fleming SE, Fields RC, Coit DG, Carrasquillo JA. Clin Nucl Med. 2012 Aug;37(8):759-62).
12. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, Schirbel A, Herrmann K, Schnack A, Bröcker EB, Goebeler M, Buck AK, Becker JC. BMC Cancer. 2014 Apr 17;14:268.

3.3 Stadiazione

Dopo vari sistemi classificativi e stadiativi del MCC l'ultimo ed attuale sistema di stadiazione del MCC è quello della Union for International Cancer Control (UICC), TNM eighth edition, 2017 (1).

Classificazione TNM

TX Primary tumour cannot be assessed T0 No evidence of primary tumour
Tis Carcinoma in situ
T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T2 Tumour more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3 Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T4 Tumour invades deep extradermal structures, i.e., cartilage, skeletal muscle, fascia or bone

NX Regional lymph nodes cannot be assessed
N0 No regional lymph node metastasis
N1 Regional lymph node metastasis
N2 In transit metastasis without lymph node metastasis N3 In transit metastasis with lymph node metastasis

Note:
In transit metastasis: a discontinuous tumour distinct from the primary lesion and located between the primary lesion and the draining regional lymph nodes or distal to the primary lesion.
The regional lymph nodes are those appropriate to the site of the primary tumour. See page 8.

M0 No distant metastasis
M1 Distant metastasis
M1a Skin, subcutaneous tissues or non regional lymph node(s) M1b Lung
M1c Other site(s)

pTNM
The pT category corresponds to the T category.

pN0 Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.
pNX Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0 No regional lymph node metastasis
pN1 Regional lymph node metastasis
pN1a (sn)Microscopic metastasis detected on sentinel node biopsy
pN1a Microscopic metastasis detected on node dissection
pN1b Macroscopic metastasis (clinically apparent)
pN2 In transit metastasis without lymph node metastasis
pN3 In transit metastasis with lymph node metastasis
Note:
In transit metastasis: a discontinuous tumour distinct from the primary lesion and located between the primary lesion and the draining regional lymph nodes or distal to the primary lesion.
Stadio clinico

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2,3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage III	Any T	N1-3	M0

Stage IV	Any T	Any N	M1

Stadio patologico

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2,3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	T0	N1b	M0
	T1-4	N1a,N1a(sn)	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Bibliografia

(1) Union for International Cancer Control. Briely JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, eds. TNM Classification of Malignant Tumors, 8th ed. Oxford UK and Hoboken, NJ: John Wiley; 2017

3.4 Malattia resecabile

3.4.1 Stadio localizzato

3.4.1.1.Chirurgia della lesione primitiva

Il trattamento del carcinoma a cellule di Merkel richiede una gestione multidisciplinare, con il coinvolgimento del dermatologo, dell'oncologo medico, del radioterapista, del patologo e del chirurgo oncologo (ref. ML Elias, WC Lambert, RA Schwartz. Management of localized Merkel cell carcinoma at high-volume facilities is associated with improved survival. Journal of the American Academy of Dermatology. DOI https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.027). La chirurgia è il trattamento primario del MCC e ha l'obiettivo di una resezione con ampi margini sani. Il trattamento del MCC localizzato (stadio TNM I e II), cioè in assenza di metastasi linfonodali regionali o a distanza, richiede la resezione chirurgica in blocco, con margini di resezione di 1-2 cm fino alla fascia muscolare, che viene conservata (1) **(livello di evidenza 2++).**

Il rischio di recidiva locale del MCC resecato, anche in forma di satellitosi o di metastasi *in-transit*, è molto elevato ed è stato attribuito a due possibili fattori: l'inadeguatezza della qualità dell'exeresi chirurgica e la mancata radioterapia adiuvante, come si evince da una *review* derivante dall'analisi di 18 serie in cui 279/926 (30.1%) pazienti con malattia localizzata hanno avuto una recidiva locale (2) **(livello di evidenza 2+).**

L'indicazione sull'esatta ampiezza dei margini di resezione chirurgica differisce nelle diverse casistiche retrospettive (3,4) poiché tale parametro non è stato studiato in maniera sistematica. Allo stesso modo non esistono dati che dimostrino un miglioramento della sopravvivenza globale con la resezione ampia, anche se alcune serie hanno dimostrato un miglior controllo locale. Da queste analisi emerge anche che la valutazione intraoperatoria dei margini di resezione può essere utile nelle sedi critiche, quando l'ottenimento di margini ampi non è possibile. Dopo biopsia diagnostica l'ampliamento dei margini di resezione deve essere effettuato contestualemente alla ricerca del linfonodo sentinella e prima della ricostruzione.

Alcuni autori hanno proposto la tecnica di chirurgia micrografica di Mohs che consente un'asportazione completa del tumore grazie ad un preciso controllo microscopico dei bordi e del fondo dei frammenti di cute asportati. Questo tipo di tecnica chirurgica, usata anche nell'asportazione di altri tipi di tumore cutaneo, permette di raggiungere elevate probabilità di rimozione del tumore (99%) senza dover sacrificare eccessive quantità di tessuto sano circostante: nei pochi casi di MCC trattati, l'incidenza di recidiva locale è risultata simile a quella osservata dopo resezione ampia (4) **(livello di evidenza 3).**

La chirurgia micrografica di Mohs è riservata ai casi di MCC in sede critica, nei quali l'ottenimento di ampi margini di resezione è limitata da conseguenze estetiche o funzionali.

3.4.1.2 Ricostruzione plastica

La ricostruzione è generalmente effettuata nello stesso tempo della resezione del tumore primitivo. I margini patologici dovrebbero essere verificati prima di ogni ricostruzione maggiore (National Comprehensive Cancer Center Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Merkel cell carcinoma. V.2.2019. http://www.nccn.org).

Bibliografia

1. ML Elias, WC Lambert, RA Schwartz. Management of localized Merkel cell carcinoma at high-volume facilities is associated with improved survival. Journal of the American Academy of Dermatology.

3.4.2 Stadio localmente avanzato

3.4.2.1 Chirurgia dei linfonodi loco-regionali

La biopsia del linfonodo sentinella (BLS) è importante per la stadiazione ed il trattamento del MCC, nonostante non vi sia chiara evidenza di impatto sulla sopravvivenza globale (5).
In alcune serie, i tassi di recidiva loco-regionale risultano elevati quando la stadiazione linfonodale viene omessa e complessivamente il tasso di linfonodi sentinella positivi in pazienti clinicamente negativi è risultato del 25-30% (5, 6, 7). La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata qualsiasi sia il diametro del tumore primitivo.
Ad oggi non è ancora definito se esiste una correlazione tra diametro del tumore primitivo e rischio di metastasi linfonodali. In una serie retrospettiva di 213 pazienti sottoposti ad ampia exeresi del tumore primitivo e a valutazione istologica del bacino linfonodale di drenaggio mediante BLS, metastasi linfonodali sono state evidenziate nel 3.7% (2/54) dei pazienti con tumore primitivo di diametro ≤ 1,0 cm e nel 32.07% (51/159) dei pazienti con tumore primitivo di diametro >1,0 cm (8).
Ad oggi non esistono studi clinici che abbiano indagato il ruolo della dissezione linfonodale elettiva (ELND), in assenza di malattia clinicamente evidente. Sulla base di studi su piccoli gruppi di pazienti è stata suggerita la linfoadenectomia elettiva in caso di tumore primitivo di grandi dimensioni, con più di 10 mitosi per HPF, invasione linfatica o vascolare e con istotipo a piccole cellule, ma questo non è formalmente accettato (9, 10) **(livello di evidenza 2++).**
La BLS è stata proposta per la stadiazione del MCC ed è da preferirsi alla dissezione linfonodale elettiva perché considerata una metodica adeguata e riproducibile per la stadiazione loco-regionale, anche se il significato della sua positività è ancora poco chiaro (11,12).
Sulla base dell'esperienza dei centri di riferimento, la BLS è quindi attualmente indicata nei pazienti che non hanno evidenza di localizzazioni metastatiche all'esame clinico e alle indagini strumentali (stadi I A-B, stadi II A-B-C).
La maggior parte dei lavori che hanno studiato la BLS nel MCC concludono per un vantaggio in termini di controllo loco-regionale, anche se i follow-up di questi studi sono mediamente brevi.
La BLS deve essere eseguita in concomitanza all'exeresi o alla radicalizzazione del tumore primario, nel momento in cui le vie linfatiche sono ancora intatte. Nei pazienti in cui la BLS evidenzia una localizzazione linfonodale di malattia, è indicato il completamento della dissezione linfonodale del bacino interessato (CLND).
Una metanalisi basata su 10 serie ha dimostrato una forte correlazione tra la positività del LS ed il rischio di recidiva a breve termine, e conseguentemente che la dissezione linfonodale terapeutica è efficace nella prevenzione della recidiva precoce loco-regionale (13) **(livello di evidenza 2++).**

Un'altra metanalisi (14) di 12 serie retrospettive evidenzia che la biopsia del LS è positiva in un terzo dei pazienti che, in assenza della valutazione del LS sarebbero risultati clinicamente e radiologicamente sottostadiati e che l'incidenza di recidiva locale è tre volte più alta nei pazienti con il LS positivo rispetto ai pazienti con LS negativo (p=0.03). Tra il 2006 e il 2010, un'altra analisi retrospettiva, mono-istituzionale condotta su 95 pazienti trattati prospetticamente ha mostrato che il LS è stato individuato in 93 casi di cui 42 positivi per metastasi linfonodali. Per identificare il LS sono state impiegate tecniche di immunoistochimica e sono state analizzate diverse caratteristiche del tumore e del paziente ma non è stato identificato alcun fattore predittivo di positività del LS. Pertanto la biopsia del LS può essere considerata curativa in tutti i pazienti con linfonodi clinicamente negativi e in assenza di metastasi a distanza (15) **(livello di evidenza 2+).**

In un altro studio retrospettivo mono-istituzionale effettuato dal 1996 al 2010 su 153 pazienti con MCC clinicamente localizzato e sottoposti a biopsia del LS i più importanti fattori predittivi di positività del linfonodo sentinella sono risultati le dimensioni del tumore e l'invasione linfo-vascolare (16) **(livello di evidenza 3).**
In una review su 161 pazienti con MCC, la biopsia del LS ha permesso di identificare la presenza di micrometastasi in un terzo dei casi. La recidiva loco-regionale è emersa nel 56% dei pazienti con LS positivo e nel 39% dei pazienti con LS negativo (17).
L'analisi immunoistochimica è risultata efficace nell'identificazione di un maggior numero di metastasi linfonodali in pazienti con MCC e dovrebbe quindi essere sempre associata all' ematossilina/eosina nella valutazione del LS (18, 19).

Come per altre malattie, l'affidabilità della biopsia del LS nel distretto testa-collo è minore e può condurre a falsi negativi (20).
Sulla base di un piccolo numero di studi retrospettivi, la dissezione terapeutica dei linfonodi regionali dopo la biopsia del LS risultato positivo sembra ridurre ma non eliminare totalmente il rischio di successiva recidiva loco-regionale e di metastasi *in-transit* (7, 14, 21) **(livello di evidenza 2+).**
Ad oggi mancano dati provenienti da studi prospettici randomizzati che dimostrino che la chirurgia dei linfonodi loco-regionali migliori la sopravvivenza.
Un possibile vantaggio sul controllo locale e a distanza, ancora da dimostrare, è stato ipotizzato per l'associazione chirurgia dei linfonodi loco-regionali e radioterapia, in considerazione della radiosensibilità del MCC (22).

Trattamento della malattia metastatica loco-regionale

La dissezione linfonodale terapeutica è indicata in presenza di metastasi linfonodali macroscopiche, associata alla radioterapia adiuvante.
Dal momento che non esistono dati che dimostrano un impatto della radioterapia loco-regionale sulla sopravvivenza globale ma solo sul controllo locale, l'indicazione sulla malattia localmente avanzata va discussa caso per caso ed in ambito multidisciplinare (23).
La satellitosi e le metastasi *in transit* richiedono il trattamento chirurgico quando il numero, le dimensioni e la sede consentono una rimozione completa della malattia.
La perfusione isolata di arto (ILP) con TNF e Alkeran è indicata come trattamento di salvataggio dell'arto, con un tasso di successo fino al 70% in pazienti altrimenti candidati all'amputazione. Una alternativa è rappresentata dalla infusione isolata dell'arto (ILI), che ha una efficacia del 10-15% inferiore ma il vantaggio di essere meno invasiva e ripetibile (24).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

BASSA	Nel MCC in stadio I e II dovrebbe essere presa in considerazione un'ampia resezione chirurgica con margini negativi e conservazione funzionale e la biopsia del LS (1,5,15).	**Positiva debole**
BASSA	Nel MCC in stadio III potrebbe essere presa in considerazione un'ampia resezione chirurgica con margini negativi e conservazione funzionale e linfoadenectomia (CLND e ELND, per gli stadi IIIA e IIIB rispettivamente) (7,14,21).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. ISRN Surg 2013; 2013: 850797.
2. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Onc 2001; 8:204-208.
3. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 885-892.
4. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel sell carcinoma. Comparison of Mohs micrographis surgery and wide excision in eighty-six patients. Dermatol Surg 1997; 23: 929-933.
5. Gupta SG, Wang LC, Penas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana Farber experience and meta-analysis of the literature. Arch Dermatol 2006; 142:685-690.
6. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al.: Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 23 (10): 2300-9, 2005.
7. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, et al.: A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. Am J Clin Oncol 30 (6): 624-36, 2007.
8. Stokes JB, Graw KS, Dengel LT, et al.: Patients with Merkel cell carcinoma tumors < or = 1.0 cm in diameter are unlikely to harbor regional lymph node metastasis. J Clin Oncol 27 (23): 3772-7, 2009.
9. Haag ML, Glass LF, Fenske NA: Merkel cell carcinoma. Diagnosis and treatment. Dermatol Surg 21 (8): 669-83, 1995.
10. Yiengpruksawan A, Coit DG, Thaler HT, et al.: Merkel cell carcinoma. Prognosis and management. Arch Surg 126 (12): 1514-9, 1991.
11. Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, et al.: Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell (cutaneous neuroendocrine) carcinoma. Ann Surg Oncol 4 (5): 389-95, 1997 Jul-Aug.
12. Rodrigues LK, Leong SP, Kashani-Sabet M, et al.: Early experience with sentinel lymph node mapping for Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 45 (2): 303-8, 2001.
13. Mehrany K, Otley CC, Weenig RH, et al.: A meta-analysis of the prognostic significance of sentinel lymph node status in Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg 28 (2): 113-7; discussion 117, 2002.
14. Schwartz JL, Griffith KA, Lowe L, et al.: Features predicting sentinel lymph node positivity in Merkel cell carcinoma. J Clin Oncol 29 (8): 1036-41, 2011.
15. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al.: Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. Ann Surg Oncol 18 (9): 2529-37, 2011.
16. .Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. Ann Surg Onc 2013; 20:1365-1373.
17. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, et al. Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer 2007; 1101:1-12.
18. Allen PJ, Busam K, Hill AD, et al. Immunohistochemical analysis of sentinel lymph nodes from patients with Merkel cell carcinoma. Cancer 2001; 92:1650-1655.

19. Willis AI, Ridge JA. Discordant lymphatic drainage patterns revealed by serial lymphoscintigraphy in cutaneous head and neck malignancies. Head Neck 2007; 29:979-985.
20. Maza S, Trefzer U, Hofmann M, et al.: Impact of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: results of a prospective study and review of the literature. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33 (4): 433-40, 2006.
21. Busse PM, Clark JR, Muse VV, et al.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 19-2008. A 63-year-old HIV-positive man with cutaneous Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 358 (25): 2717-23, 2008.
22. Russell-Jones R. The value of sentinel lymph node biopsy in Merkel Cell Carcinoma. Br J Dermatol 2016, Jun 7 doi: 10.1111/bjd.14787. [Epub ahead of print]
23. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, Peris K, Saiag P, Middleton MR, Bastholt L, Tetsori A, Stratigos A, Garbe C on behalkf of EDF, EADO and EORTC. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer (2015) 51, 2396-2403.
24. Belgrano V, Ben-Shabat I, Bergh P, Bagge RO. Isolated limb perfusio as a treatment option for rare types of tumors. Int J of Hyperthermia, 2016 June 7: 1-5.

3.4.2.2 Radioterapia

Nel MCC in stadio localmente avanzato quando la chirurgia non è realizzabile, la radioterapia (RT) assume un ruolo di esclusività, sebbene i dati di letteratura siano pochi e riguardino casistiche monoistituzionali.
Come evidenziato anche da una recente review nella gestione del MCC è fondamentale l'approccio multidisciplinare (1). Le dosi consigliate per ottenere un buon controllo locale del campo di irradiazione sono di 55 Gy in 20-25 frazioni. Gli autori dello studio suggeriscono l'utilizzo di dosi > 55 Gy per il trattamento della malattia macroscopica mentre per pazienti con scarso performance status e comorbidità clinicamente significative oppure per il trattamento di lesioni viscerali o come palliazione sintomatica, uno schema ipofrazionato di 25 Gy in sole 5 frazioni, o di 8 Gy in singola frazione (2) **(livello di evidenza 2+).**
Le linee guida NCCN version 2.2019, propongono nel caso di malattia macroscopica residua o non resecabile dosi superiori, di 60-66 Gy (3) **(livello di evidenza 4).**
L'indicazione ad irradiare una sede linfonodale non indagata, in assenza quindi di un dato istologico riguardante il LS e/o la dissezione linfonodale, è stata oggetto dell'unico studio randomizzato disponibile in letteratura. Si tratta di uno studio prospettico di fase III a due bracci, in aperto, che ha valutato l'efficacia della RT adiuvante sui linfonodi del territorio di drenaggio del tumore asportato verso l'osservazione in 83 pazienti con MCC in stadio I trattati in 20 centri di riferimento francesi dal 1993 al 2005. Il disegno dello studio è ben descritto e viene descritta la modalità di randomizzazione. Considerando arbitrariamente una differenza del 10% si osserva uno sbilanciamento tra i due gruppi solo in termini di genere. Lo studio è stato chiuso prematuramente nel 2005 per netta diminuzione dell'arruolamento per l'introduzione sistematica della biopsia del LS che ha mostrato una chiaro vantaggio nel controllo loco-regionale dall'irradiazione della sede linfonodale con dosi di 50 Gy in 25 frazioni e con campo diretto di elettroni. Considerata l'esiguità dei pazienti arruolati, lo studio non ha potuto dimostrare un beneficio anche per l'OS (4) **(livello di evidenza 1-)**.
L'indicazione ad un trattamento post-operatorio della sede del tumore primitivo sia con margini positivi con dosi di 56-60 Gy, sia con margini negativi con dosi di 50-56 Gy, emerge da alcuni lavori retrospettivi. La prima revisione storica di Medina-Franco e collaboratori (5) **(livello di evidenza 3)** ha mostrato una netta e statisticamente significativa (p = 0.00001) diminuzione del tasso di ripresa locale nei pz irradiati. Più recentemente è stato osservato che, nei pazienti che non si sottopongono al trattamento radiante post-operatorio il tasso di recidiva locale e di recidiva loco-regionale sono rispettivamente di 3.7 volte e 2.9 volte maggiori (6) **(livello di evidenza 3)**. L'applicabilità dei risultati dello studio è però bassa, in relazione all'elevata presenza di stadi I (88%), la non chiara descrizione delle modalità chirurgiche e la mancanza di descrizione di dosi e volumi della radioterapia post-operatoria. Non è stato possibile evidenziare un vantaggio in sopravvivenza, in quanto gli autori hanno identificato una numero di pazienti triplo rispetto a quello analizzato, per poter dare una rilevanza statistica al dato.
Un lavoro retrospettivo della British Columbia University (7) ha evidenziato l'importanza di una resezione di tumore primitivo con margini adeguati, in quanto nei casi in cui i margini chirurgici risultavano > 1 cm, le

recidive locali erano molto basse (7,1 %) indipendentemente dal fatto che venisse praticata una radioterapia adiuvante. Più recentemente altri studi retrospettivi e di coorte hanno supportato la necessità, con vantaggio in sopravvivenza in pazienti sottoposti a RT post-operatoria sulle sede del tumore primitivo (dosi variabili da 46 a 60 Gy per R+). Sulla sede dei linfonodi regionali è stata riportata attività della RT nel caso di dissezione linfonodale positiva (pN+) o nel caso di LS+ con dosi di 46-50 Gy (8-10) **(livello di evidenza 2 +)**. In alcuni di questi studi si suggerisce anche un vantaggio in OS in caso di irradiazione sulla sede del tumore primitivo e sulla sede dei linfonodi loco regionali (11); gli autori però data la natura retrospettiva dello studio, l'esiguità del campione e l'elevata possibilità di *bias* di selezione, suggeriscono cautela nel considerare il risultato**.**

Una recente metanalisi di autori italiani (1), ha confermato per la radioterapia post-operatoria un beneficio in sopravvivenza libera da malattia e da recidiva locoregionale ma non per la malattia a distanza; ha inoltre evidenziato come gli stadi I e II, la giovane età e malattia < 2 cm sono stati associati a aumento della sopravvienza; gli Autori suggeriscono inoltre che i pz in stadio I, operati con chirurgia radicale senza riscontro di linfonodi positivi e malattia < 2 cm potrebbero però non beneficiare di un trattamento radiante adiuvante. Inoltre già una revisione fatta nell'Educational Book dell'ASCO 2015 **(**12**)** aveva mostrato come per la malattia con LS negativo e dimensioni < 1 cm, resecata radicalmente e senza fattori prognostici negativi (invasione vascolare o presenza di immunosoppressione), la radioterapia adiuvante potrebbe essere evitata.

Nel caso in cui comunque venga data indicazione ad una RT post-operatoria il corretto timing prevede l'inizio del trattamento radiante entro le 6 settimane dalla chirurgia.

Infine, recentemente alcuni lavori dimostrano come circa sino all'80% dei pz MCC siano positivi per il poliomavirus e che l'utilizzo dei checkpoint inibitori del sistema immunitario (ex. Permbrolizumab, Avelumab, Nivolumab) in associazione alla radioterapia abbia dato risultati molto promettenti, tali da portare Avelumab ad essere approvato ufficialmente in questa indicazione (13).

3.4.2.3 Chemioterapia adiuvante

In uno studio monocentrico retrospettivo su 251 pazienti (periodo 1970 - 2002) all'analisi multivariata l'uso della chemioterapia in adiuvante è stato associato ad una ridotta sopravvivenza: 28 (12%) su 237 pazienti con stadio localizzato o, più spesso, localmente avanzato (N+) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante (regimi differenti, prevalentemente carboplatino/etoposide).

Nello specifico, nel gruppo N+ i 23 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante hanno avuto una sopravvivenza inferiore rispetto ai 53 pazienti non trattati (3) **(livello di evidenza 3).**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La RT sulla sede del tumore primitivo non resecabile potrebbe essere presa in considerazione.	**Positiva debole**
BASSA	La RT adiuvante sui linfonodi regionali potrebbe essere presa in considerazione in caso di pN+ o di LS+ (6-8).	**Positiva debole**
BASSA	La RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo potrebbe essere presa in considerazione (4,5).	**Positiva debole**

BASSA	La RT adiuvante potrebbe essere evitata negli stadi I con T < 2 cm N0, operati radicalmente	**Negativa debole**

Bibliografia

1. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, etl al. Radiother Oncol 134; 211-219, 2019. Ajuvant radiotherapy for Merkel cell Carcinoma: a systematic review and meta-analysis
2. Veness M, Foote M, Gebski BA et al. The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the australian experience of 43 patientsInt J Radiat Oncol Biol Phys, 78 (3): 703-709, 2010.
3. NCCN Clinical Practice Giudelines in Oncology. Markel Cell carcinoma (Version 2.2019)
4. Jouary T, Layral C, Dreno B et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a mulitcentric propsective randomized study. Jouary T, Layral C, Dreno B et al; Annals of Oncology; 23:1074-1080, 2012.
5. Medina-Franco. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases.. Annals Surgical Oncology; 8 (3) 204-208, 2001.
6. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL et al. Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Arch Dermatol ; 142: 693-700, 2006.
7. Harrington C, Kwan W. Radiotherapy and Conservative Surgery in the Locoregional Management of Merkel Cell Carcinoma: The British Columbia Cancer Agency Experience. Ann Surg Oncol DOI 10.1245/s10434-015-4812-9.
8. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, target and therapy. Curr Derm Rep; 3: 46-53, 2014.
9. Khan L, Barnes EA. Radiotherapy for metasatic Merkel cell carcinoma: a Review of the literatureJournal of Skin Cancer;ID 654981,2012.
10. Kang SH, Haydu LE, Yeong Hong Goh R et al. Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma Radiation Oncology; 7: 171, 2012.
11. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA et al. Merkel cell carcinoma: assessing the effect of wide local excision, lymph node dissection, and radiotherapy on recurrence and survival in early-stage disease: results for a review of 82 consecutive cases diagnosed between 1992- 2004. Annals of Surgical Oncology; 14 (6): 1943-1952, 2006.
12. Merkel Cell Carcinoma: Emerging Biology, Current Approaches, and Future Directions. 2015 ASCO EDUCATIONAL BOOK.
13. Garcia-Carbonero R, Marquez-Rodas I, de la Curz-Merino L et al. Recent Therapeutic Advances and Change in Treatment Paradigm of Patients with Merkel Cell Carcinoma. Oncologist (Apr 8) 2019.

3.5 Malattia non resecabile

3.5.1 Stadio localmente avanzato

Lo studio prospettico di fase II TROG (Trans-Tasman Radiation Oncology Group), ha valutato il trattamento sincrono di cisplatino/etoposide associato a radioterapia in 53 pazienti con MCC localmente avanzato e ad alto rischio nel periodo 1996 - 2001. L'alto rischio era definito da uno o più dei seguenti fattori: recidiva dopo terapia iniziale, N+, T > 1 cm, malattia residua macroscopica dopo chirurgia resettiva, primitività ignota. La RT veniva somministrata sia su T che su N per 50 Gy in 25 frazioni per complessive 5 settimane. I pazienti venivano trattati con chemioterapia concomitante (carboplatino AUC 4.5 - giorno 1 - + etoposide 80

mg/m^2/die - giorni 1-3) e ripetuta nelle settimane 1, 4, 7 e 10. Con un follow-up di 48 mesi la sopravvivenza totale, il controllo loco-regionale e a distanza sono stati osservati rispettivamente nel 76%, 75% e 76% dei casi. In analisi multivariata N+ è risultato il principale fattore predittivo di sopravvivenza totale. Si è verificata tossicità cutanea di grado 3-4 nel 64% dei pazienti, neutropenia G 3-4 nel 53% e neutropenia febbrile nel 35% dei casi. Non si sono verificati decessi per tossicità da farmaco. Questo studio suggerisce che il trattamento chemio-radioterapico concomitante può influire positivamente sul controllo loco-regionale e sulla sopravvivenza globale in una popolazione di pazienti con MCC localmente avanzato ad alto rischio poiché i risultati emersi sono superiori se confrontati storicamente con quelli in letteratura (1) **(livello di evidenza 2+).**

3.5.2 Stadio metastatico

Il paziente con MCC in stadio avanzato dovrebbe essere gestito clinicamente in Centri di riferimento per la patologia, che abbiano un gruppo multidisciplinare dedicato. Laddove ciò non fosse possibile è auspicabile che vi sia interazione multidisciplinare, anche tra professionisti e strutture diverse, coinvolgendo specialisti dedicati alla patologia in questione. Eventuali studi clinici che possano coprire l'indicazione andrebbero considerati prioritariamente.

3.5.2.1 Chemioterapia

Tradizionalmente il MCC con metastasi a distanza veniva trattato con chemioterapia palliativa. Per la similitudine clinico-biologica tra MCC e il microcitoma polmonare, i chemioterapici più utilizzati sono etoposide, cisplatino/carboplatino, doxorubicina, dacarbazina, vincristina, ciclofosfamide e metotrexate, sia in monoterapia che in combinazione.
Non esistono studi randomizzati di confronto tra vari regimi chemioterapici.

Una recente revisione sistematica della letteratura, che ha incluso 33 studi di chemioterapia per MCC metastatico, ha riportato che in due terzi circa dei casi veniva utilizzato il platino, con o senza etoposide, e nel rimanente terzo regimi senza platino, come ad esempio CAV (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina). Esclusi i case report e le case series e considerando 5 studi retrospettivi/revisioni la percentuale di risposte obiettive tumorali era 52-61% alla prima linea e 23% alla seconda linea chemioterapica. Indipendentemente dalla linea la durata di risposta era inferiore ai sei mesi e la progression free survival (PFS) era di 3 mesi in prima e 2 mesi in seconda linea. Infine, la sopravvivenza globale (OS) , riportata in due dei cinque studi, era di circa 9 mesi (2).

Bibliografia

1. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal L, et al. Future Oncol 2017;
2. Poulsen M, Rischin D, Walpole E et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group, High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study-TROG 96:07. J Clin Oncol 2003; 21: 4371-4376.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

BASSA	Nei pazienti con MCC in stadio localmente avanzato non resecabile o metastatico potrebbero essere presi in considerazione regimi chemioterapici simili a quelli proposti nel microcitoma polmonare (2).	**Positiva debole**
BASSA	La chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere proposta nel MCC radicalmente resecato.	**Negativa debole**
BASSA	Nei pazienti con MCC in stadio localmente avanzato non resecabile o recidiva loco-regionale potrebbe essere preso in considerazione un regime chemioterapico con carboplatino/etoposide associato a radioterapia (1).	**Positiva debole**

3.5.2.2 Inibitori dei nuovi checkpoint immunitari

L'elevata frequenza di associazione del MCC col MCPyV, la correlazione della prognosi del MCC con gli stati di immunosoppressione, l'elevato carico mutazionale nel MCC MCPyV negativo e l'espressione di marcatori come il PD-L1 nel tessuto tumorale e nel microambiente leucocitario peritumorale dei pazienti con MCC hanno indotto a sperimentare gli inibitori dei nuovi check-point immunitari nel MCC.
Pembrolizumab, Avelumab e Nivolumab sono stati studiati sia in pazienti pre-trattati con chemioterapia sia in pazienti che non avevano ricevuto precedente chemioterapia. La percentuale di risposte tumorali obiettive è stata 56-73% in prima linea e 33-50% in seconda, PFS 17 mesi in prima e 3 mesi in seconda, OS non raggiunta in prima e 13 mesi in seconda (1-3).
La PFS nello studio del pembrolizumab di prima linea è stata di 17 mesi, con i due terzi dei pazienti vivi a due anni, risultati di gran lunga superiori a quelli storici relativi alla chemioterapia (1).
Nello studio pubblicato con Avelumab in pazienti pre-trattati con chemioterapia, sebbene la percentuale di risposte obiettive ed il PFS siano risultati pressochè sovrapponibili a quelli noti per la chemioterapia, in più dei due terzi dei pazienti responsivi la risposta durava almeno un anno, fatto completamente nuovo e molto più favorevole rispetto a quanto noto per la chemioterapia, che va aggiunto ad una OS di 13 mesi con Avelumab rispetto ai quasi 6 per la chemioterapia. Da notare che il 36% dei pazienti è vivo a due anni (4).
Sulla base di questo studio, nel 2017 l'FDA ha approvato Avelumab per il MCC metastatico indipendentemente dalla linea di terapia (5).
Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati di una analisi pianificata della parte B dello studio Javelin (3), che si riferisce ad un gruppo di 39 pazienti con MCC metastatico trattati con avelumab in prima linea. L'attività clinica è stata valutata nei 29 pazienti che avevano un follow-up minimo di 3 mesi. Si è osservato un tasso di risposte obiettive confermate del 62%; le risposte erano ongoing al momento dell'analisi nel 78% dei casi, con una durata della risposta a 6 mesi pari all'83%.
Sia in prima che in seconda linea i risultati degli studi hanno mostrato un plateau di PFS, che si raggiunge intorno ai 10-11 mesi, a dimostrazione che le neoplasie che rispondono tendono a mantenere la risposta. Pertanto, con l'immunoterapia, a differenza che con la chemioterapia, il problema rimane la resistenza primaria, mentre la resistenza secondaria sembra irrisoria. In altre parole la progressione tumorale dopo il primo anno è relativamente bassa.
Effettuando un confronto storico con la chemioterapia per Avelumab si nota una percentuale di PFS del 29% a 1 anno e del 26% a due anni, rispetto a 5% e 0% rispettivamente per la chemioterapia (6).
I dati di attività clinica ed efficacia di avelumab in prima linea e in pazienti pretrattati con chemioterapia, confrontati con le casistiche storiche di pazienti con MCC metastatico trattati con chemioterapia, suggeriscono che avelumab sia più efficace della chemioterapia in termini di PFS ed OS, e che potrebbe avere una efficacia maggiore quando utilizzato in prima linea.
Il profilo di tossicità dei tre farmaci immunoterapici si è rivelato sovrapponibile e in linea con quanto

conosciuto dall'esperienza in altri settori dell'oncologia.
La risposta agli anti-PD-1/PD-L1 non è risultata significativamente diversa in correlazione ad alcuni potenziali fattori predittivi, quali PD-L1+ vs. PD-L1-, MCPyV+ vs. MCPyV-, carico mutazionale alto vs. basso.

In Italia ad ottobre 2018 Avelumab ha ottenuto l'approvazione e la rimborsabilità per il trattamento di pazienti con MCC metastatico sia in prima che in ulteriore linea terapeutica.
In Italia, inoltre, è possibile attualmente proporre terapia con anti-PD-1/PD-L1 nell'ambito di studi clinici di prima ed ulteriore linea.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	In pazienti con MCC metastatico la terapia con avelumab dovrebbe essere presa in considerazione (2, 3).	**Positiva forte**

Bibliografia

1. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 2016; 374:2542–52.
2. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1374–85.
3. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: A preplanned interim analysis of a clinical trial. JAMA Oncol 2018;
4. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer. 2018; 6(1): 7
5. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel Cell Carcinoma, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018 Jun;16(6):742-774.
6. Nghiem P, Bathia S, Brohl AS, et al. Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic Merkel cell carcinoma progressed on chemotherapy. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 9507).

Altre terapie

Il MCC in stadio metastatico può beneficiare anche di trattamenti locali palliativi, quali chirurgia e radioterapia, in particolare per metastasi cutanee e per situazioni oligometastatiche metacrone con lunghi intervalli liberi.
Poiché in molti casi il MCC esprime funzionalmente i recettori della somatostatina, sono stati studiati sia gli analoghi "freddi" (octreotide e lanreotide) sia quelli "caldi" (terapia radiorecettoriale, PRRT).
I dati di letteratura riguardanti gli analoghi "freddi" sono sporadici ed eterogenei. L'uso di octreotide e lanreotide in pazienti con MCC non è indicato se non nell'ambito di studi clinici.
Nei pazienti che presentano una forte positività alla PET/CT con analoghi della somatostatina radiomarcati, può essere valutata, solo nell'ambito di studi clinici, la possibilità della PRRT con 90Y/177Lu DOTATOC/DOTATATE (1-2).
L'infiltrazione locale di IFN α-2b (1), l'utilizzo di Tumor Necrosis Factor (TNF) (2), l'ipertermia associata a basse dosi di RT (3), la RT associata a TNF-α, IFN γ e melphalan (4) e l'elettrochemioterapia (5) hanno mostrato aneddoticamente remissioni di malattia con una sopravvivenza libera da progressione relativamente

lunga.

Bibliografia

1. Schmidt MC, Uhrhan K, Markiefka B, et al.(68)Ga-DotaTATE PET-CT followed by Peptide Receptor Radiotherapy in combination with capecitabine in two patients with Merkel Cell Carcinoma. Int J Clin Exp Med. 2012;5(4):363-6.
2. Salavati A, Prasad V, Schneider CP, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of Merkel cell carcinoma using (177)lutetium-labeled somatostatin analogs in combination with radiosensitizing chemotherapy: a potential novel treatment based on molecular pathology. Ann Nucl Med. 2012 May;26(4):365-9. 1.
3. Knox SJ, Kapp DS. Hyperthermia and radiation therapy in the treatment of recurrent Merkel cell tumors. Cancer 1998; 62: 1479-1486.
4. Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced non melanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. Arch Surg 1999; 134: 303-307.
5. Scelsi D Mevio N, Bertino G, Occhini A, Brazzelli V, Morbini P, Benazzo M, Electrochemotherapy as a new therapeutic strategy in advanced Merkel cell carcinoma of head and neck region. Radiology and Oncology 2013; 47 (4): 366-369.

4. Terapia delle sindromi
(Vedasi capitolo 8 – Algoritmi)

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

4.1 Sindrome da carcinoide

La sindrome da carcinoide (SC) è classificata come tipica, caratterizzata da diarrea, dolore addominale e flushing (95% dei casi), e correlata al rilascio in circolo di serotonina, e atipica (5%), caratterizzata da flushing prolungato, edema, iperemia oculare, broncospasmo e ipotensione da prevalente secrezione di istamina**.**

La SC tipica è presente nel 15-20% dei pazienti affetti da NEN digiuno-ileale con metastasi epatiche. In meno del 5% dei casi viene causata da NEN ovariche o retroperitoneali, senza localizzazioni epatiche.
La **diarrea** ha un andamento cronico, è prevalentemente secretoria, non migliora con il digiuno ed è associata a squilibri elettrolitici. Le feci sono solitamente acquose, in relazione all'ipermotilità e all'ipersecrezione (1,2).
Il **dolore addominale** si manifesta in circa metà dei pazienti con SC: può essere intermittente e crampiforme oppure sordo e non si attenua con la defecazione.
Il ***flushing*** è il sintomo più frequente, che si può accentuare con l'assunzione di cibo e alcol, con l'esercizio fisico e gli stati emotivi. Le caratteristiche del *flushing* sono particolari: viso, collo e parte superiore del tronco assumono un colorito rosso con pelle tipicamente asciutta (3).
Il flushing può essere associato ad ipotensione transitoria e broncocostrizione.
La **SC atipica** è caratterizzata da rossore prolungato, broncocostrizione, cefalea, lacrimazione, dispnea ed

ipotensione. Circa il 5% dei carcinoidi bronchiali si associa a SC atipica per la produzione di 5-idrossitriptofano ed istamina anziché serotonina (4).
La **cardiopatia da carcinoide** è uno degli aspetti più diffusi e critici della SC, presente nel 10-20% dei pazienti al momento della diagnosi. La SC provoca ispessimento delle valvole cardiache, alterandone la funzione, con fibrosi cardiaca e conseguente insufficienza cardiaca destra (5).
Fino al 50% dei decessi correlati alla SC sono dovuti all'insufficienza cardiaca. La **crisi da carcinoide** (CC) è la manifestazione estrema della SC, è pericolosa per la vita ed è infatti considerata un'emergenza oncologica. E' indotta dal massiccio rilascio in circolo di amine dopo anestesia, procedure interventistiche o assunzione di farmaci. Le caratteristiche principali sono: ipotensione (raramente ipertensione), tachicardia, dispnea e disfunzione del sistema nervoso centrale (6). Gli SSA rappresentano la terapia elettiva della sindrome da carcinoide (7,8) **(livello di evidenza 4)** ma vengono suggeriti anche in GEP NEN funzionanti associate ad altre sindromi e in forme non funzionanti evolutive (1) (vedasi capitolo 1. "Terapia con analoghi "freddi"").

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti che presentano sindrome da carcinoide gli analoghi della somatostatina (7, 8) dovrebbero essere presi in considerazione.	**Positiva forte**

La terapia della "crisi da carcinoide"

La crisi da carcinoide (CC) è considerata un'emergenza oncologica. Il trattamento della CC è basato in primo luogo sulla reintroduzione idro-elettrolitica, sull'uso dell'octreotide e sulla correzione dell'acidosi metabolica, intervenendo simultaneamente sul controllo della diarrea (9,10).
In secondo luogo occorre identificare l'evento precipitante, come sepsi, sanguinamento o malattie virali. Corticosteroidi, antibiotici ed octreotide in infusione continua rappresentano presidi terapeutici aggiuntivi (11,12).
Nei pazienti con elevato rischio di sviluppare la CC (pazienti con elevata quantità di malattia o nei quali la SC è di difficile controllo con la terapia medica) può essere utile una profilassi con octreotide endovena (50-150 microgrammi/ora) in previsione di un intervento chirurgico o di procedure loco-regionali (13,14)
Particolare attenzione deve essere posta alla possibile CC dopo terapia radiometabolica con analoghi della somatostatina per rilascio in circolo di massive quantita' di serotonina e/o peptidi vasoattivi da necrosi tumorale (15).
L'ipotensione intraoperatoria è di difficile gestione farmacologica e talvolta richiede manovre invasive.
La pressione arteriosa deve essere controllata con l'infusione di colloidi ed octreotide (300-500 mcg endovena) somministrati immediatamente. Nel postoperatorio, inoltre, può essere necessaria una continua e lenta somministrazione di octreotide endovena (10,13,16).

Trattamento della SC resistente agli SSA

Il trattamento della SC resistente ad octreotide LAR 30 mg/4 sett o lanreotide preparazione iniettabile 120 mg/4 sett può richiedere approcci diversi. Nella pratica clinica, come sopra esposto, si ricorre in primo luogo all'utilizzo di octreotide *rescue* sottocute e/o all'aumento della dose o modifica della schedula dell'analogo in formulazione a lento rilascio (14). Ulteriori presidi sono l'IFN (17-19), la PRRT, la TACE/TAE o la chirurgia citoriduttiva.
Recentemente sono stati studiati SSA ad ampio spettro, quali il pasireotide, o farmaci che intervengono sul

metabolismo del triptofano, quali il telotristat.

Pasireotide (PAS)

E un SSA che si lega ai sottotipi recettoriali 1, 2, 3 e 5 della somatostatina. In particolare ha mostrato un'affinità 30-40 volte maggiore rispetto ad octreotide sui sottotipi 1 e 5. Un recente studio di fase II pubblicato ha riportato che il PAS a 600-900 microgrammi sottocute x 2/die in pazienti con SC non controllata da octreotide LAR al massimo dosaggio ha ricondotto al controllo il 27% dei 45 pazienti trattati (20). Un successivo studio di fase III che ha confrontato PAS LAR 60 mg/4 settimane con octreotide LAR 40 mg/4 settimane in pazienti con SC non controllata da OCT LAR 30 mg/4 settimane è stato chiuso in anticipo, dopo che un'analisi ad interim ne ha verificato la non raggiunta efficacia. I due farmaci hanno mostrato un simile profilo di tossicità, con maggiore probabilità di iperglicemia per il PAS (21).

Telotristat

Un farmaco recentemente studiato per il controllo della SC è il telotristat etiprate (TE), inibitore orale dell'enzima triptofanoidrossilasi (TPH) che riduce la produzione di serotonina.
In 2 recenti studi di cui uno prospettico randomizzato di fase 2 su 23 pazienti e uno più recente prospettico multicentrico su 15 pazienti affetti da sindrome da carcinoide refrattaria trattati con TE, si è ottenuta una significativa riduzione della sintomatologia diarroica e del 5HIAA con buon profilo di tollerabilità (22,23).
Pertanto il TE potrebbe risultare efficace nei pazienti con SC non più controllata dall'SSA.

Bibliografia

1. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 2005; 128: 1717-51.
2. Van der Lely AJ, de Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49: 850-60.
3. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. Gastroenterol Clin North Am 1989, 18: 865-96.
4. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. N Engl J Med 1999; 340: 859-68.
5. Anthony LB. Practical guide to supportive care of patients with functional neuroendocrine tumors. Semin Oncol 2013; 40: 45-55.
6. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al: One hundred years after carcinoids: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008; 26: 3063-72.
7. Pape UF, Berndt U, Mueller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 2008; 15: 10,83,97.
8. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder C, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. Clin Cancer Res 2008; 14: 7798-80.
9. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. N Engl J Med 1985; 313: 1229-30
10. Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, Raikhelkar J, Zaku B, Fischer GW. Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. Br J Anaesth 2008; 101: 618-26.
11. Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. Ann Surg 2005: 839-45.
12. Bonomi P, Hovey C, Dainauskas JR, Slayton R, Wolter J. Management of carcinoid syndrome. Med Pediatr Oncol 1979; 6: 77-83.
13. Parris WC, Oates JA, Kambam J, Shmerling R, Sawyers JF. Pretreatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. Can J Anaesth 1988; 35: 413-6.
14. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. Int Anesthesiol Clin 1997; 35: 129-42

15. Davì MV, Bodei L, Francia G, Bartolomei M, Oliani C, Scilanga L, Reghellin D, Falconi M, Paganelli G, Lo Cascio V, Ferdeghini M.Carcinoid crisis induced by receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in a case of liver metastases from bronchial neuroendocrine tumor (atypical carcinoid). J Endocrinol Invest. 2006 Jun;29(6):563-7
16. Seymour N, Sawh SC.Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review.Can J Anaesth. 2013 May;60(5):492-9. doi: 10.1007/s12630-012-9879-1. Epub 2013 Jan 18. Review.
17. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. J Clin Oncol 1999; 17: 600-6.
18. Caron P. Somatuline Autogel, a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients. Ann Endocrinol 2002; 63 (2 pt3): 2S19-24.
19. Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. Adv Ther 2011; 28: 825-41.
20. Kvols L, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. Endocr Relat Cancer 2012; 19: 657-66.
21. Wolin EM1, Jarzab B2, Eriksson B3, Walter T4, Toumpanakis C5, Morse MA6, Tomassetti P7, Weber MM8, Fogelman DR9, Ramage J10, Poon D11, Gadbaw B12, Li J12, Pasieka JL13, Mahamat A14, Swahn F15, Newell-Price J16, Mansoor W17, Öberg K3.Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors andcarcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. Drug Des Devel Ther. 2015 Sep 3;9:5075-86.
22. Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, Bergsland E, Law L, Banks P, Freiman J, Frazier K, Jackson J, Yao JC, Kvols L, Lapuerta P, Zambrowicz B, Fleming D, Sands A. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. Endocr Relat Cancer. 2014 Oct;21(5):705-14.
23. Pavel M, Hörsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, Banks P, Lapuerta P, Sands A, Zambrowicz B, Fleming D, Wiedenmann B.Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1511-9.

4.2 Sindrome di Zollinger – Ellison (ZES)

La sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) è caratterizzata da ulcere peptiche del tratto gastrointestinale superiore, diarrea e severa ipersecrezione acida gastrica.
Tale quadro è sostenuto dalla presenza di un tumore (gastrinoma), frequentemente localizzato nel duodeno (50-85%) o nel pancreas, responsabile dell'ipersecrezione autonoma di gastrina, un ormone che stimola la proliferazione di cellule parietali gastriche e la relativa secrezione di acido cloridrico (1-7).
Il tumore secernente gastrina responsabile della sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) è il tumore più comune nei pazienti affetti da Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1), riscontrabile nel 20-61% dei casi (8-9).
Nella diagnosi di sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) associata a gastrinoma, livelli elevati di gastrinemia basale si riscontrano nel 98-99% dei pazienti. La gastrinemia basale maggiore di 10 volte rispetto al valore massimo normale si osserva nel 40% circa dei pazienti, e tale riscontro è altamente indicativo della presenza di una ZES. Una maggiore accuratezza diagnostica si ottiene eseguendo il test alla secretina, ovvero effettuando dosaggi seriati di gastrinemia dopo stimolo sottocutaneo con secretina (0.4 ug/Kg). Un incremento dopo stimolo di almeno 120 pg/ml è indicativo di ZES (sensibilità 94%, specificità 100%). Possibili falsi positivi nel dosaggio di gastrinemia basale (ma non di gastrinemia dopo stimolo secretinico) sono l'uso di inibitori della pompa protonica, la presenza di una gastrite cronica atrofica e infezione da Helicobacter Pylori. Tali condizioni vanno rigorosamente investigate prima di attribuire una ipergastrinemia ad una condizione di ZES (7).

Sono necessari esami di *imaging* (TAC con mdc, RM addome con mdc, ecoendoscopia, PET con ^{68}Ga-DOTA-peptidi (in caso di indisponibilità di tale esame Octreoscan) per localizzare il tumore primitivo. La consulenza genetica è una possibilità offerta in tutti i casi di associazione ZES/MEN1.
Gli obiettivi della terapia dei pazienti con ZES sono principalmente volti a trattare la sindrome clinica dipendente dall'ipersecrezione acida gastrica, inibire la secrezione ormonale di gastrina e bloccare la crescita

tumorale (7).
La rimozione chirurgica del tumore è sempre raccomanda qualora possibile (malattia localizzata) nei pazienti con ZES non associata a MEN-1 (7) (**livello evidenza 3**). L'approccio chirurgico dipende ovviamente dalla sede del tumore primitivo.
In caso di tumore metastatico possono essere utilizzate le varie opzioni terapeutiche disponibili (chemioterapia, bioterapia, terapie locoregionali, terapie con farmaci a bersaglio molecolare) come per tutti gli altri tumori a medesima localizzazione e stadiazione e proliferazione non associati a sindrome.
Spesso il gastrinoma, presentandosi nel contesto della parete duodenale, può necessitare di un approccio chirurgico con apertura ed esplorazione manuale del duodeno. L'ecografia intraoperatoria è indicata nella ricerca anatomica del tumore primitivo.
In assenza di metastasi epatiche la prognosi è buona con un tasso di sopravvivenza a 10 anni del 90-100%. I pazienti con metastasi epatiche (65-75%) hanno un tasso di sopravvivenza a 10 anni del 20-40%. I pazienti affetti da MEN-1 sono sottoposti di rado ad intervento chirurgico data la presenza di tumori multipli e di metastasi linfonodali. Tuttavia, in questo caso, solo il 15% ha una forma aggressiva tumorale con tassi di sopravvivenza a 10 anni del 80-98%.

Terapia

Lo scopo della terapia medica è il controllo della sindrome da ipersecrezione acida

Inibitori della pompa protonica (PPI)

I vari inibitori di pompa protonica (PPI) utilizzati comunemente quali omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, esomeprazolo (11,12) **(livello di evidenza 1+)** sono tutti efficaci nel controllo dell'ipersecrezione acida gastrica. La dose media di PPI in grado di controllare l'ipersecrezione gastrica nella maggior parte dei pazienti con ZES è compresa tra 60 e 100 mg di farmaco al giorno (13).
I pazienti con gastrinomi da MEN-1 (circa il 70-80% dei pazienti con ZES) possono richiedere anche dosi più elevate di antisecretori. In questo *setting* di pazienti alcuni studi dimostrano che la correzione chirurgica dell'iperparatirodisimo riduce l'output acido basale e aumenta la sensibilità ai farmaci antisecretori.
Gli studi a lungo termine sull'utilizzo per un periodo più lungo di 10 anni di alti dosaggi di PPI non hanno dimostrato fenomeni di tachifilassi. Un effetto collaterale potenzialmente importante è lo sviluppo di una carenza sierica di vitamina B12 che eventualmente può essere supplementata. E' stata osservata un'aumentata incidenza di fratture vertebrali in pazienti che assumono PPI per lungo tempo senza ZES (15).

Analoghi della Somatostatina

La somatostatina e i suoi analoghi sono in grado di ridurre l'acido gastrico ed i livelli di gastrina sierica nei pazienti con ZES, sia con somministrazione a breve termine che a lungo termine (7,1415,17). L'effetto degli analoghi della somatostatina si esplica anche a livello antiproliferativo con controllo della crescita tumorale (17-19).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti affetti da ZES sporadica non associata a MEN-1 la rimozione chirurgica del tumore primitivo dovrebbe essere presa in considerazione in caso di malattia localizzata (7).	**Positiva forte**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Gli inibitori di pompa (PPI) dovrebbero essere presi in considerazione come terapia di prima scelta nel controllo dell'ipersecrezione acida gastrica nei pazienti con ZES (7, 15).	**Positiva forte**
BASSA	L'utilizzo degli analoghi della somatostatina potrebbe essere preso in considerazione nel trattamento dei pazienti con ZES a scopo antisecretivo e antiproliferativo in associazione ai PPI (16-19).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Zollinger RM, Ellison EH.Primarypepticulcerations of the jejunumassociated with isletcelltumors of the pancreas. 1955. CA Cancer J Clin 1989; 39(4):231-247.
2. Zollinger RM, Ayres H.P. The Zollinger-Ellison syndrome. In: NyhusL.M., Wastell C., DonahuePh.E., editors. Surgery of the Esophagus, Stomach and Small Intestine. 1987: 491-513.
3. Isenberg JI, Walsh JH, Grossman MI. Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1973; 65(1):140- 165.
4. Ellison EC, Wilson SD. The Zollinger-Ellison syndrome: re-appraisal and evaluation of 260 registeredcases. AnnSurg 1964; 160:512-530.
5. Stage JG, Stadil F. The clinicaldiagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. Scand J GastroenterolSuppl 1979; 53:79-91.
6. Norton JA, Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., editors. CancerPrincipies and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997: 1723-1729.
7. Jensen RT, Gardner J.D.Zollinger-Ellison syndrome: clinicalpresentation, pathology, diagnosis and treatment. In: Zakim D., DannenbergA.J., editors. Pepticulcerdisease and other acid-relateddisorder. New York: AccademicResearchAssociates, 1991: 117-246.
8. Benya RV, Metz DC, Venzon DJ et al. Zollinger-Ellison syndrome can be the initial endocrine manifestation in patients with multiple endocrine neoplasia-type I. Am J Med 1994; 97(5):436-444.
9. Mignon M., Cadiot G., Rigaud D et al. Management of isletcelltumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Mignon M., Jensen R.T., editors. Endocrine tumors of the pancreas: Recentadvances in research and management. Karger 1995. Frontiers of GastrointestinalResearch. ModlinI.M., Rozen P., and Scarpignato C. pp342-359
10. Wermer P. Geneticaspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med 1954; 16:363-371. 11
11. ..Shepherd JJ. The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1. Highly uncommon or highly unrecognized? ArchSurg 1991; 126(8):935-952.
12. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-relateddiseases. J AmPharmAssoc (Wash) 2000; 40(1):52-62.
13. Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. CurrGastroenterol Rep 2000; 2(6):482-493
14. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatictumours. Gut 1996; 38(3):430-438.
15. Ito T[1], Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: recent advances and controversies. Curr Opin Gastroenterol. 2013 Nov;29(6):650-61.
16. Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recentadvances in molecularpath localization, and treatment. CurrOpinOncol 2000; 12(4):368-377.
17. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, et al Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. Cancer (2002) 94: 331–343.
18. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, et al. A prospective study of gastric carcinoids and

enterochromaffin-like cells changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1582-91.
19. Auernhammer CJ, Göke B. Medical treatment of gastrinomas. Wien Klin Wochenschr. 2007;119(19- 20):609-15.

4.3 Sindrome di Cushing

La sindrome di Cushing ectopica è una patologia rara e costituisce il 10–20% di tutti i casi di ipercortisolismo ACTH-dipendente. (1,2). La fonte principale dell'ACTH ectopico è rappresentata dai NET, soprattutto carcinoidi bronchiali (3–54.8%), secondo le più recenti casistiche (3,4), mentre in passato era stata dimostrata una maggior prevalenza del carcinoma polmonare a piccole cellule (3.3–50%) (5). Altri NET meno frequentemente associati a ACTH ectopico sono: carcinoidi timici (5–42%), PanNET (7.5–25%), feocromocitoma (2.5–25%) e carcinoma midollare della tiroide (2–8%) (3,4). Le forme occulte rappresentano il 12–36.5% del totale, a seconda delle casistiche (3).
La presentazione clinica puo' essere caratterizzata da rapida insorgenza dei sintomi associati a livelli molto alti di cortisolo a forme piu' insidiose a lenta insorgenza. 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). Oltre agli elevati valori di cortisolo plasmatico, urinario e ACTH, è presente ipokaliemia in circa il 70% di pazienti.
La prognosi di questi pazienti dipende dalla severità dell'ipercortisolismo, dal tipo di NET che sostiene la sindrome e dalla stadiazione della neoplasia. Lo scopo della terapia è diretto al controllo della sindrome ormonale e della crescita neoplastica. Il controllo della sindrome è prioritario in quanto può portare a morte il paziente piu' rapidamente della neoplasia sottostante a causa delle conseguenze cardiovascolari, endocrino-metaboliche ed infettive (6,7).
La terapia raccomandata è l'exeresi chirurgica del tumore primitivo quando è possibile. La chirurgia con intento curativo è efficace nel 30-47% dei casi con maggiori tassi di guarigione per i carcinoidi bronchiali (3). 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 (1,8).
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. 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 11β-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 utilizzato in monoterapia (con maggiore efficacia nella malattia di Cushing ipofisaria rispetto alla forma ectopica) (9). 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 (9) **(livello di evidenza 3).** Dato il rischio di ipogonadismo maschile è preferibile l'uso del ketoconazolo nelle donne.
Il metopirone è attualmente disponibile sul mercato italiano, poiché reintrodotto dal 6 maggio 2015. Si tratta di un inibitore dell'attività dell'enzima 11β-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 (10) **(livello di evidenza 3).** 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 è utilizzato prevalentemente nella terapia del carcinoma surrenalico. Esplica la propria attività adrenolitica per inibizione del CYP 11A1 (11α-idrossilasi, 18-idrossilasi, 3α-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 (11). 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 (12).
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 11β-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 (13).

Il Mifepristone (RU486) e' l'unico antagonista del recettore dei glucocorticoidi in commercio. Lega competitivamente i recettori per glucocorticoidi, androgeni e progestinici, impendendo 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 pazienti su 4 con MC (14). 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 (15). 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. Eventi avversi noti comprendono iposurrenalismo, ipokaliemia, ipertensione ed iperplasia endometriale (16).
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 (3,17-19). Anche i dopamino-agonisti sono stati associati con efficacia agli analoghi della somatostatina nei casi che esprimono recettori dopaminergici (20-22).

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, 23-25) **(livello di evidenza 3).**
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 delle metastasi epatiche, terapia radiometabolica nei casi con positivita' dei recettori della somatostatina (3-26,27). La surrenectomia ha un ruolo importante nei casi di sindrome di Cushing refrattaria e puo' essere considerata anche nella fase iniziale della malattia consentendo di evitare complicanze gravi e irreversibili legate all'ipercortisolismo.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con S. di Cushing ectopica, preferibilmente di sesso femminile, il ketoconazolo a fallimento o in caso di esclusione della chirurgia (9) potrebbe essere preso in considerazione.	**Positiva debole**
BASSA	Nei pazienti con S. di Cushing ectopica, preferibilmente di sesso maschile, il metirapone a fallimento o in caso di esclusione della chirurgia (10) potrebbe essere preso in considerazione	**Positiva debole**
D	Nei pazienti con S. di Cushing ectopica refrattaria potrebbe essere presa in considerazione la surrenectomia mono o bilaterale (23-25).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK: Cushing's syndrome. Lancet 2006; 367: 1605-17
2. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA: Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocr Rev 1994; 15: 752–8
3. Alexandraki KI, Grossman AB: The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11: 117-126
4. 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
5. 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
6. 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.
7. Clayton. RN. Mortality in Cushing's Disease. Neuroendocrinology 2010; 92 (suppl.): 71-76.
8. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK: Cushing's syndrome. Lancet 2015; 386: 913-27
9. 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
10. 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
11. Mancini T, Porcelli T, Giustina A: Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010; 6: 505-516
12. 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
13. 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
14. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S: Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2009; 160(6): 1003-1010
15. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart 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
16. Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B: Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 279-289
17. Rodrigues P[1], 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.
18. 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.
19. Vignati F[1], 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.
20. Modica R[1], Colao A[1], Faggiano A[2].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.
21. 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.
22. 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.
23. 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
24. 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
25. Guerin C[1], Taieb D[1], Treglia G[1], Brue T[1], Lacroix A[1], Sebag F[1], Castinetti F[2].Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism? Endocr Relat Cancer. 2016 Feb;23(2):R131-42.
26. 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.
27. Makis W[1], 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.

4.4 Inappropriata secrezione di ADH (SIADH)

La **sindrome da inappropriata secrezione di ADH** (**SIADH**) rappresenta una frequente causa di iponatremia (o iposodiemia). L'**iponatremia** è definita come una riduzione dei valori del sodio plasmatico al di sotto di 136 mmol/l (1). Questa alterazione ha un profondo impatto dal punto di vista clinico: infatti, l'iponatremia è presente nel 15-30% dei pazienti ospedalizzati (2). L'iponatremia può essere associata a condizioni di ridotta, normale o aumentata osmolarità plasmatica (3).
In presenza di una **iponatremia** ipo-osmolare ha importanza, ai fini diagnostici, la valutazione dello stato volemico del paziente. In assenza di segni di aumento del volume di liquidi corporei (**edemi**) da un lato, e di segni di **disidratazione** dall'altro, la causa dell'iponatremia è di norma da ricondurre ad una delle seguenti condizioni: SIADH, ipotiroidismo, ipocortisolismo. La riduzione del volume effettivo circolante che si verifica in caso di deficit di ormoni tiroidei o di cortisolo determina iponatremia con un duplice meccanismo:

aumentata produzione di **ADH** (in questo caso non si può però definire "inappropriata", poiché è secondaria al ridotto volume effettivo circolante) ed aumentato riassorbimento di acqua a livello dei tubuli renali prossimali per effetto della ridotta quota di filtrazione glomerulare. Le neoplasie rappresentano una frequente causa di SIADH e tra queste figurano tumori che producono ADH, come ad es. i carcinomi a piccole cellule del polmone, tumori del rinofaringe, gastroentero-pancreatici, genito-urinari, mesoteliomi, linfomi, leucemie, mielomi, sarcomi (4).
Le manifestazioni cliniche del paziente con SIADH, al di là della causa che può avere determinato questa condizione clinica, sono legate alla severità dell'iponatremia ed alla velocità con cui si instaura il deficit di sodio. In genere sintomi neurologici, dovuti all'edema cerebrale provocato dall'ipotonicità plasmatica, compaiono quando la natremia diventa inferiore a 120 mEq/l. Inizialmente si può avere cefalea e nausea, a cui possono aggiungersi, in ordine crescente di gravità, disorientamento, confusione mentale, ottundimento del sensorio, deficit focali neurologici, convulsioni. Riguardo queste ultime, di fronte ad un paziente con crisi convulsiva di origine sconosciuta occorre sempre pensare all'iponatremia come possibile fattore scatenante.
La diagnosi di SIADH si basa su alcuni criteri diagnostici essenziali, che comprendono: iponatremia (Na < 135 mmol/L), diminuzione dell'osmolarità plasmatica (< 275 mOsm/k) non accompagnata da edema, elevata osmolarità urinaria (> 100 mOsm/kg), escrezione urinaria di sodio > 20 mEq/L, in presenza di una condizione clinica di euvolemia con normale funzione tiroidea, surrenalica e renale (5).
In campo oncologico, la SIADH e più in generale le iponatremie possono rappresentare un problema aggiuntivo per il paziente. È da considerare il fatto che nausea e vomito sono tra le possibili manifestazioni cliniche di iponatremia. È evidente quindi come una pronta correzione dell'iponatremia, e dei sintomi ad essa correlati, possa influire favorevolmente sull'inizio di un eventuale trattamento chemioterapico. Tale affermazione diviene ancor più reale se si considera che alcuni farmaci chemioterapici possono provocare una SIADH sia come causa ipotalamica che da potenziamento periferico dell'ADH (es. ciclofosfamide, vincristina).
Il trattamento dell'iponatremia secondaria a SIADH paraneoplastica non si discosta dalle strategie utilizzate in generale nel trattamento dell'iponatremia. In caso di iponatremia asintomatica o solo lievemente sintomatica di norma si ricorre a restrizione idrica, mentre nelle forme chiaramente sintomatiche si deve procedere alla somministrazione e.v. di soluzione salina ipertonica (3% NaCl). Può essere di aiuto anche l'utilizzo di diuretici dell'ansa, come la furosemide, per promuovere l'eliminazione di acqua e quindi limitare l'espansione dei fluidi extra-cellulari ma questi trattamenti non sono privi di problematiche. La restrizione idrica di norma non è molto efficace nell'incrementare la natremia ed inoltre non è facilmente tollerata dal paziente. L'infusione di salina ipertonica deve tenere presente il mantenimento di un'adeguata velocità di correzione dell'iponatremia, per evitare eventuali danni causati da rapida disidratazione cellulare, fino alla conseguenza estrema della mielinolisi centrale pontina. La raccomandazione è di contenere entro 8-10 mEq/L l'incremento della natremia nell'arco delle 24 ore.
La ricerca di farmaci capaci di agire come antagonisti del recettore V2 dell'ADH ha rappresentato per anni un obiettivo sfuggente. Infatti, antagonisti peptidici hanno dato risultati frustranti nell'uomo soprattutto per effetto della presenza di attività mista di tipo agonista (8).

Antagonisti non-peptidici del recettore V2 dell'ADH si sono invece rivelati promettenti nel trattamento delle iponatremie ipervolemiche ed euvolemiche. Questa nuova classe di molecole, denominate vaptani (es. *tolvaptan* e *lixivaptan*), ha azione puramente "acquaretica", in quanto determina escrezione renale di sola acqua (6). In particolare, sono stati recentemente pubblicati i risultati di due trials (SALT-1 e SALT-2, Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia) multicentrici, prospettici, randomizzati, in doppio cieco confrontati contro placebo, relativi al tolvaptan (OPC-41061, Otsuka) **(6) (livello evidenza 1+).**
Il criterio di inclusione prevedeva condizioni di iponatremia (sodio <135 mEq/l) ipervolemica (scompenso cardiaco, cirrosi epatica) o euvolemica (SIADH). 448 pazienti sono stati arruolati e trattati con 15-60 mg/die per os di tolvaptan o con placebo per un mese. Già dopo il quarto giorno di trattamento si aveva una significativa differenza nell'aumento della concentrazione di sodio nel gruppo trattato con tolvaptan rispetto al placebo. La differenza si manteneva anche al termine del periodo di trattamento. Vi era significativo aumento della diuresi indotto dal tolvaptan e gli effetti collaterali più frequentemente riportati erano

secchezza delle fauci ed aumento della sete. Il trattamento con tolvaptan si è rivelato sostanzialmente sicuro. Infatti, gli eventi avversi nei pazienti trattati con tolvaptan non sono stati superiori rispetto a quelli trattati con placebo. Solo in 4 casi è stata riportata una correzione troppo rapida dei valori di sodio (>12 mEq/l/24ore) e solo in 4 casi sono stati raggiunti valori di natremia maggiori di 146 mEq/L. I risultati di questi trial appaiono incoraggianti ed aprono una finestra sulla rilevanza clinica dell'utilizzo del tolvaptan ed in generale dei vaptani nel trattamento delle iponatremie ipervolemiche ed euvolemiche.
Il Tolvaptan, al contrario, controlla la SIADH agendo sul meccanismo alla base dell'iponatriemia, consentendo un controllo specifico e rapido dell'eccesso di liquidi ed offrendo al medico l'opportunità di concentrarsi sulla terapia delle condizioni scatenanti l'inappropriata secrezione di ADH (6,7). Il tolvaptan è indicato nelle forme asintomatiche o lievemente sintomatiche, in sostituzione della restrizione dell'apporto di liquidi e nelle forme moderatamente sintomatiche, in sostituzione dell'infusione di soluzione salina ipertonica (6). Nelle forme più severamente sintomatiche, l'impiego della salina ipertonica rimane invece il gold standard. La posologia e la modalità di somministrazione del tolvaptan sono le seguenti: somministrazione orale di cp da 15 mg/die al mattino, i pazienti in terapia con questo farmaco non devono essere sottoposti a restrizione idrica, la posologia va aumentata gradualmente, nella fase iniziale, a causa della necessità di un costante e continuo monitoraggio della natriemia e volemia ed il paziente deve essere ospedalizzato.
L'efficacia di tolvaptan è supportata da studi clinici randomizzati, controllati di buona qualità, tuttavia il costo della terapia e la mancanza di dati di sicurezza a lungo termine possono limitarne l'uso (8) **(livello di evidenza 2+).**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con SIADH paraneoplastica che non rispondono alla restrizione idrica il Tolvaptan (8) potrebbe essere preso in considerazione.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Adrogué HJ e Madias NE 2000 Hyponatremia. N Eng J Med 342:1581-1589 2.
2. Robinson AG e Verbalis JG The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. In: William's Textbook of Endocrinology, 10th edition, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, eds. WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 2003, pag. 300-313 3.
3. Gennari FJ Hypo-hypernatremia: disorders of water balance. In: Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd edition, vol 1, Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. Oxford University Press, 1998, pag. 175-200 4
4. Peri A, Pirozzi N, Parenti G, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). J Endocrinol Invest 2010, 33: 671-82.
5. Schwartz WB, Bennett S, Curelop S, et al. 1957 A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med 23:529–542 6.
6. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med 2006, 355: 2099-112.
7. Chen S, Jalandhara N, Battle D. Evaluation and management of hyponatremia: an emerging vasopressin receptor antagonists. Nat. Clin Bract Nephrol 2007, 3:82-95.
8. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):175-87. doi: 10.1016/j.beem.2016.02.009. Epub 2016 Feb 27.

4.5 Terapia dell'ipoglicemia paraneoplastica da tumori non insulari e terapia della sindrome ipoglicemica iperinsulinemica da insulinomi.

Una sindrome paraneoplastica endocrino-metabolica nota e sufficientemente descritta è rappresentata dall'ipoglicemia, in cui i livelli di glucosio ematico a digiuno sono inferiori a 55 mg/dL. Negli individui sani i livelli di glucosio nel sangue, a digiuno, generalmente non scendono al di sotto dei 70 mg/dL. Tuttavia, dopo digiuno prolungato, si possono osservare valori bassi di glicemia anche < 55 mg/dl, soprattutto in donne giovani sane generalmente magre, asintomatiche, in seguito all'utilizzo di corpi chetonici come fonte energetica alternativa.
L'ipoglicemia presenta due categorie di manifestazioni cliniche: la sintomatologia adrenergica, che comporta sudorazione, irritabilità, tremori, astenia, palpitazioni e senso di appetito attribuiti all'aumento dell'attività simpatica ed al rilascio di adrenalina; la sintomatologia neuroglicopenica si manifesta a carico del sistema nervoso centrale, comprende uno stato confusionale, comportamento inappropriato (che può essere confuso con uno stato di ebbrezza), disturbi visivi, stupor, coma, accompagnato frequentemente da convulsioni, prodotte dall'insufficiente apporto di glucosio al cervello.
L'ipoglicemia paraneoplastica può essere causata dalla produzione di sostanze insulino-simili (pro-IGF-II, IGF-1) da parte di tumori non insulari di origine mesenchimale (fibrosarcomi, mesoteliomi, leiomiosarcomi), epiteliale (carcinomi gastrici, del pancreas esocrino, polmone, surrene e fegato) e linfomi, in genere di solito di grosse dimensioni, in sede addominale o toracica o carcinomi anaplastici ad origine sconosciuta (1). I fattori di crescita insulino-simili secreti agiscono come l'insulina legandosi al suo recettore. Di conseguenza si riscontrano tipicamente in questi casi livelli di insulina e C-peptide soppressi in corso di ipoglicemia a differenza dell'insulinoma dove sono inappropiatamente elevati (1-3). Altra causa possibile di ipoglicemia e' la sostituzione epatica da parte del tumore associata o meno a insufficienza surrenalica da sostituzione tumorale o emorragia dei surreni.
Non esistono studi randomizzati per quanto riguarda la terapia dell'ipoglicemia paraneoplastica che si basa solo su case reports o piccole casistiche (1-3). Quando possibile, la terapia di prima scelta e' la rimozione chirurgica della lesione. Se il tumore non è resecabile completamente, è indicato il trattamento palliativo come debulking chirurgico, trattamenti loco-regionali delle metastasi, radioterapia, chemioterapia, target therapy in base al tumore primitivo. In attesa dell'intervento chirurgico spesso l'infusione continua di glucosio al 10 o 20% non e' sufficiente per controllare l'ipoglicemia, per cui possono essere utilizzati glucocorticoidi (es prednisone 30-60 mg/die) da soli o in associazione con GH. L'infusione continua di glucagone e.v. o anche in pompa s.c. puo' essere efficace se il paziente ha una risposta positiva al test di stimolo. Anche la nutrizione parenterale puo' consentire somministrazione di concentrazioni piu' elevate di glucosio, tuttavia ha il limite, come il glucagone, di dover essere somministrata in continuo. Il diazossido e l'octreotide non hanno ruolo in questi casi (1).
Per quanto riguarda l'ipoglicemia da tumore insulare, l'insulinoma benigno e' la causa piu' frequente, mentre l'insulinoma maligno costituisce circa il 10% dei casi. La terapia d'elezione e' quella chirurgica che nelle forme benigne e' risolutiva nella maggior parte dei casi con tassi di recidiva dopo intervento intorno al 3-7% nelle forme sporadiche e al 21% nelle MEN1 dopo 20 anni (4). In attesa di intervento o nei pazienti che non possono o non vogliono essere operati, oltre alla dieta frazionata a piccoli pasti, la terapia di prima scelta e' il diazossido, che agisce inibendo l'insulina aprendo i canali del potassio ATP dipendenti sulle cellule pancreatiche. E' efficace in circa la meta' dei pazienti alla posologia di 100-600 mg/die fino a 1500 mg in 2-3 dosi al di, spesso in associazione con diuretico data la ritenzione idrica (5) **(livello di evidenza 4).**
Come seconda scelta gli analoghi della somatostatina possono essere utilizzati per il controllo della sindrome ipoglicemica inibendo la secrezione d'insulina agendo sui recettori della somatostatina di tipo 2 con un effetto positivo in circa il 50% dei casi (6) **(livello di evidenza 4).**
E' opportuno eseguire un test con octreotide s.c. 0,1 mg prima d'iniziare la terapia con formulazioni long-acting per predirne l'efficacia e l'eventuale effetto paradosso di peggioramento dell'ipoglicemia che si verifica per l'inibizione degli ormoni controregolatori, GH e glucagone, Inoltre possono essere usati anche corticosteroidi che aumentano la glicemia determinando insulino-resistenza e riduzione della secrezione d'insulina (7).

Il trattamento dell'ipoglicemia refrattaria negli insulinomi maligni è multimodale: in primis chirurgica con intento radicale ove possibile o di debulking se malattia metastatica associata a terapia medica e/o locoregionale delle metastasi epatiche (8). In case reports o piccole casistiche everolimus si è dimostrato efficace nel controllo dell'ipoglicemia negli insulinomi maligni anche a prescindere dal controllo tumorale già nei primi giorni di trattamento. (9). L'esatto meccanismo d'azione non è del tutto conosciuto ma si basa sull'aumento della resistenza periferica insulinica e riduzione della proliferazione, sopravvivenza e metabolismo beta-cellulare. Infine la terapia radiorecettoriale con analoghi caldi della somatostatina può essere considerata un'opzione terapeutica in caso di insulinoma maligno con presenza di recettori della somatostatina anche se tale trattamento dovrà essere confermato su casistiche più ampie (10).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con sindrome ipoglicemica iperinsulinemica da insulinoma benigno non operabili, il diazossido in prima scelta e gli analoghi della somatostatina in seconda scelta (5,6) potrebbero essere presi in considerazione,	**Positiva debole**
BASSA	Pazienti con sindrome ipoglicemica iperinsulinemica da insulinoma maligno non operabile, una terapia con everolimus (7) potrebbe essere presa in considerazione.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review- J Clin Endocrinolo Metab 2014, 99(3):713-722.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 709.
3. Otake S, Kikkawa T, Takizawa M, Oya J, Hanai K, Tanaka N, Miura J, Fukuda I, Kanzaki M, Sawada T, Hizuka N, Onuki T, Uchigata Y. Hypoglycemia Observed on Continuous Glucose Monitoring Associated With IGF-2-Producing Solitary Fibrous Tumor. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jul;100(7):2519-24
4. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlewanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Büchler MW (2014) A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. Pancreas 43: 675-686
5. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA(1997) Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. Postgrad Med J73:640-641
6. Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P (2008) Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. Clin Endocrinol (Oxf) 68: 904-911
7. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruszniewski P, Niccoli P, Guimbaud R, ChougnetCN, Goichot B, Rohmer V, Borson-Chazot F, BaudinE; French Group of Endocrine Tumors (2013) Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycaemia. Eur J Endocrinol.168:665-674.
8. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society (2006) Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology 84:183-188
9. MV Davi', A Pia, V Guarnotta, G Pizza , A Colao , AG Faggiano and on behalf of NIKE Group The treatment of hyperinsulinemic hypoglycaemia in adults: an update. JEI August 2016 in press
10. Van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan S, Kamp K, Valkema R, van Nederveen FH, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, de Herder WW (2011). Improved control of severe hypoglycaemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy. J Clin Endocrinol Metab. 96(11):3381-9.

4.6 Ipercalcemia paraneoplastica

L'ipercalcemia si manifesta in circa il 10% dei pazienti con NEN in stadio avanzato e spesso rappresenta un fattore prognostico sfavorevole. E'caratterizzata da una ridotta concentrazione di paratormone (PTH) (1).
L'ipercalcemia paraneoplastica si manifesta in circa il 5% dei pazienti con neoplasie maligne in stadio avanzato ed è causata da un aumentato riassorbimento osseo con conseguente rilascio di calcio attraverso quattro meccanismi principali (2-5)

1. Produzione di sostanze in grado di mimare l'azione del PTH. Questa forma, che rappresenta circa l'80% delle ipercalcemie paraneoplastiche, è definita ipercalcemia neoplastica umorale (HHM) ed è generalmente sostenuta dalla produzione, da parte del tumore primitivo, o, più frequentemente, dalle metastasi tumorali, del peptide correlato al PTH (PTHrP) (6). Le neoplasie in grado di produrre PTHrP sono quelle del polmone, del rene, della mammella, del capo e collo, della vescica, dell'utero e dell'ovaio. Occasionalmente anche i tumori neuroendocrini possono secernere PTHrP.
2. Metastasi ossee osteolitiche in grado di mobilizzare direttamente il calcio mediante un marcato incremento del riassorbimento osseo osteclasto-mediato. Esse rappresentano circa il 20% delle ipercalcemie paraneoplastiche e, in molti casi, sono sostenute da neoplasie della mammella, dal mieloma multiplo e dai linfomi.
3. Aumentata produzione di 1,25(OH)2 colecalciferolo; tale condizione è stata descritta in associazione a certi linfomi.
4. Produzione metastatica di citochine con attività osteoclastogenica in grado di attivare direttamente il riassorbimento osseo e, quindi, la mobilizzazione del calcio.

In tutte queste condizioni la secrezione endogena di PTH nativo è soppressa, per cui le concentrazioni sieriche dell'ormone sono molto ridotte. Sono tuttavia possibili casi in cui il PTH appare inappropriatamente normale a fronte dell'elevata concentrazione plasmatica di calcio.
L'ipercalcemia paraneoplastica nei pazienti con NEN è assai rara ed è generalmente sostenuta dalla produzione di PTHrP (6). Questo ormone, che condivide i primi 13 aminoacidi N-terminali con il PTH, è in grado di legarsi al recettore del paratormone e di stimolare il riassorbimento osseo e renale del calcio, mentre non ha influenza sull'assorbimento intestinale dello ione (7).
Un'altra condizione che può provocare ipercalcemia è la metastatizzazione all'osso. In letteratura sono riportati pochi casi di metastasi ossee da NEN, anche se alcuni dati fanno supporre che l'evento non sia così raro come si credeva. In un lavoro su 145 soggetti affetti da GEP-NEN, è stata riportata la presenza di metastasi ossee nel 13% dei casi (8). Molto più recentemente, la revisione di una coorte di 691 soggetti con NETs ha dimostrato la presenza di metastasi ossee in 82 pazienti, cioè nel 12% dei casi. All'interno dei pazienti con metastasi, il 20% aveva una diagnosi di carcinoma neuroendocrino ad alto grado, il 9% di carcinoide e l'8% di NET del pancreas (9).
I pazienti affetti da ipercalcemia paraneoplastica presentano una sintomatologia tipica dell'ipercalcemia, caratterizzata da nausea, vomito, letargia, insufficienza renale e, se non adeguatamente trattata, coma e morte. La gravità dei sintomi dipende sia dalla concentrazione plasmatica del calcio, sia dalla rapidità d'insorgenza dell'ipercalcemia, con le forma acute che possono rappresentare una vera e propria emergenza medica (10, 11).
Il laboratorio mostra tutte le alterazioni tipiche dell'iperparatiroidismo primitivo (oltre all'ipercalcemia, ipofosforemia, iperfosfaturia, ipercalciuria ed elevazione della fosfatasi alcalina), ma con valori di PTH soppressi o inappropriatamente normali e, comunque, generalmente inferiori ai 20-30 pg/ml. Anche in pazienti con PTH superiore a questa soglia, ma all'interno del range di normalità, in presenza di ipercalcemia deve essere sempre sospettata la presenza di una ipercalcemia paraneoplastica, in modo particolare se si tratta di soggetti anziani, con fattori di rischio neoplastico o anamnesi positiva per pregresse neoplasie (10-12).
Indipendentemente dalla causa, la terapia dell'ipercalcemia segue, sostanzialmente, le regole generali per il trattamento di questa condizione.

Prima di tutto, è sempre raccomandabile rivalutare la terapia assunta dal paziente e, se possibile, sospendere i farmaci potenzialmente ipercalcemizzanti (supplementi di calcio, litio, diuretici tiazidici, antiacidi a base di calcio, vitamina D).
L'approccio di prima linea all'ipercalcemia neoplastica è rappresentato dalla terapia re-idratante con soluzione salina e.v. (200-500 ml/ora), al fine di aumentare la filtrazione glomerulare e, contemporaneamente, inibire il riassorbimento tubulare del calcio. Soltanto quando è stato ristabilito il volume plasmatico potranno essere aggiunti alla terapia i diuretici dell'ansa (Furosemide: 20-40 mg/die), tenendo sempre sotto controllo la concentrazione plasmatica del potassio e, eventualmente, il prednisone (40-100 mg/die per OS).
Il trattamento medico di scelta, tuttavia, è quello con bisfosfonati sia per la loro efficacia nel ridurre la calcemia, sia per il loro profilo di sicurezza. La somministrazione endovenosa di pamidronato o zoledronato induce una diminuzione significativa della calcemia in 2-4 giorni, raggiungendo un nadir intorno ai 7 giorni dopo l'infusione. L'effetto ipocalcemizzante è sufficientemente duraturo, potendo perdurare anche per 3-4 settimane (13) **(livello di evidenza 4).**
Nel caso in cui non si possano utilizzare i bisfosfonati (es. insufficienza renale, pre-esistente osteonecrosi della mandibola) si potrà ricorrere alla calcitonina, anche se il suo effetto ipocalcemizzante è minore e di durata inferiore rispetto ai bisfosfonati. Più di recente, molti lavori hanno dimostrato l'efficacia del denosumab, un anticorpo monoclonale anti RANKL in grado di ridurre drasticamente il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato, nei pazienti con ipercalcemia paraneoplastica (14). L'azione ipocalcemizzante del denosumab è molto forte e spesso viene sfruttata nei pazienti che mostrano una resistenza al trattamento con bisfosfonati, potendo perfino indurre, in rari casi, un'ipocalcemia persistente (15,16) **(livello di evidenza 4).**
Un'opzione terapeutica nei NET che esprimono recettori della somatostatina e' rappresentata dalla terapia radiorecettoriale con analoghi della somotastatina che si e' dimostrata efficace nel ridurre i livelli di calcemia e di rhPTH con remissione a lungo termine da 9 a 49 mesi in 4/6 pazienti trattati (16). Anche gli analoghi della somatostatina "freddi" sono stati utilizzati nel controllo dell'ipercalcemia da NET con temporaneo beneficio (<7.7 mesi) (17,18).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti con ipercalcemia paraneoplastica una terapia reidratante (soluzione salina), pamidronato o zoledronato (13) potrebbe essere presa in considerazione.	**Positiva debole**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti con ipercalcemia paraneoplastica e non responsivi ai bisfosfonati, il denosumab (15, 16) potrebbe essere preso in considerazione.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Gustafsson BI, Kidd M & Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. Current Opinion in Oncology 2008; 20:1–12.
2. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2010; 85 (9):838-54.
3. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. Endocr Rev. 1998; 19 (1):18-54.

4. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6316-22.
5. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352(4):373-9.
6. Kanakis G, Kaltsas G, Granberg D, Grimelius L, Papaioannou D, Tsolakis AV, Öberg K. Unusual complication of a pancreatic neuroendocrine tumor presenting with malignant hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr; 97(4): E627-31.)
7. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N Engl J Med 1990; 322:1106-12.
8. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, Chosidow D, Faraggi M, Mignon M & Le Guludec D. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. Journal of Nuclear Medicine 1999; 40:1602–1608.
9. Van Loon K, Zhang L, Keiser J, Carrasco C, Glass K, Ramirez MT, Bobiak S, Nakakura EK, Venook AP, Shah MH, Bergsland EK. Bone metastases and skeletal-related events from neuroendocrine tumors. Endocr Connect. 2015 Mar;4 (1):9-17.
10. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2010; 85(9):838-54.
11. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. Endocr Rev. 1998; 19 (1):18-54.).
12. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6316-22.
13. Lumachi F, Brunello A, Roma A, et al. Medical treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Curr Med Chem. 2008;15 (4):415-21.
14. Clément-Demange L, Clézardin P. Emerging therapies in bone metastasis. Curr Opin Pharmacol. 2015 Jun; 22:79-86.
15. Teng J, Abell S, Hicks RJ, Hofman MS, Sachithanandan N, McKelvie P, MacIsaac RJ. Protracted hypocalcaemia following a single dose of denosumab in humoral hypercalcaemia of malignancy due to PTHrP-secreting neuroendocrine tumour. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Dec; 81(6):940-2
16. Dietzek A, Connelly K, Cotugno M, Bartel S, McDonnell AM. Denosumab in hypercalcemia of malignancy: a case series. J Oncol Pharm Pract. 2015 Apr;21(2):143-7.
17. Iliuta IA, Beauregard JM, Couture F, Douville P, Mac-Way F Reversal of Severe and Refractory Humoral Hypercalcemia With 177Lu-Octreotate Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumor of the Pancreas. Clin Nucl Med. 2015 Sep;40(9):e448-50.
18. Kamp K1, Feelders RA, van Adrichem RC, de Rijke YB, van Nederveen FHKwekkeboom DJde Herder WW Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) secretion by gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors(GEP-NETs): clinical features, diagnosis, management, and follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):3060-9.

4.7 Acromegalia da GHRH ectopico

Una causa rara, < 0.5%, è la secrezione ectopica di GHRH ed in letteratura sono riportati circa 100 casi (1-3). La causa più frequente di secrezione di GHRH sono i carcinoidi polmonari, seguiti da quelli pancreatici. E' caratterizzata da iperplasia delle cellule somatotrope ipofisarie con i segni clinici più o meno evidenti dell'acromegalia. In caso di presenza di iperparatiroidismo va eseguita una valutazione genetica per la MEN1. Il sospetto clinico si basa sulla presenza di sintomi tipici ovvero progressivo ingrandimento di mani e piedi con imbibizione dei tessuti molli, prognatismo, diastasi dei denti, ipersudorazione, comparsa di diabete, ipertensione e sindrome delle apnee notturne. Talvolta i sintomi sono sfumati e dipendono dai livelli e durata dell'ipersecrezione ormonale. La diagnosi si basa su elevati livelli di GH e IGF-1, mentre il dosaggio di GHRH non è generalmente disponibile. I rischi per il paziente sono legati alle conseguenze cardio-vascolari, metaboliche e respiratorie legate all'eccesso di GH/IGF-1.
Il trattamento è in primis chirurgico e consiste nella rimozione del NET che produce GHRH. Nei casi in cui l'intervento non è curativo, il controllo della secrezione ormonale si ottiene con gli analoghi della somatostatina. Le molecole attualmente disponibili sono octreotide e lanreotide, in formulazioni ritardo a diverso dosaggio:

- Octreotide LAR fl da 10, 20, 30 mg da iniettare im ogni 28 giorni
- Lanreotide autogel fl da 60, 90, 120 mg da iniettare im ogni 28-56 giorni.

Si inizia abitualmente (4) con la dose media (LAR 20 mg/28 gg o ATG 90 mg/28 gg), che viene aggiustata in relazione al risultato ottenuto dopo 3 mesi:

- se i livelli di IGF-I sono rientrati nel range di normalità (o vi si sono avvicinati molto), proseguire con questa posologia;
- se la terapia è solo parzialmente efficace (non ha ottenuto la normalizzazione dei valori di IGF-1), aumentare la posologia (a 30 mg/28 gg di octreotide LAR o a 120 mg/28 gg di lanreotide autogel) (4) **(livello di evidenza 4).**

In un raro caso in cui gli analoghi della somatostatina non sono stati efficaci e' stato utilizzato il pegvisomant, antagonista recettoriale del GH (3).

Recentemente è stato introdotto nella terapia dell'acromegalia di origine ipofisaria il pasireotide che mostra un profilo di affinità recettoriale diverso trattandosi di un multi-ligando analogo della somatostatina, attivo su 4 dei 5 sottotipi recettoriali (sst1, sst2, stt3, sst5) e con affinità maggiore per sstr–5. L'indicazione attuale è il trattamento dei pazienti con acromegalia da adenoma ipofisario GH secernente resistente ad octreotide e lanreotide (5,6). Non è mai stato testato in vivo in pazienti affetti da NET con GHRH ectopico, ma solo in vitro dimostrando un potente effetto di inibizione della secrezione di GHRH (7).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti con acromegalia paraneoplastica si potrebbe prendere in considerazione una terapia con analoghi della somatostatina qualora l'intervento chirurgico non potesse essere proposto o fosse stato inefficace (4).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G; GTE group. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. Ann Endocrinol (Paris). 2012 Dec;73(6):497-502.
2. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, Tirgari F, Dhall D, Bannykh S, Melmed S, Cooper O.Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. Endocrine. 2013 Apr;43(2):293-302.
3. Garby L, Caron P, Claustrat F, Chanson P, Tabarin A, Rohmer V, Arnault G, Bonnet F, Chabre O, Christin-Maitre S, du-Boullay H,Murat A, Nakib I, Sadoul JL, Sassolas G, Claustrat B, Raverot G, Borson-Chazot F; GTE GroupClinical characteristics and outcome of acromegaly induced by ectopic secretion of growth hormone-releasing hormone (GHRH): a French nationwide series of 21 cases. 2012 Jun;97(6):2093-104.
4. Cozzi R, Attanasio R. Octreotide LAR for acromegaly. Expert Rev Clin Pharmacol 2012, 5: 125-43.
5. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A; Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Nov;2(11):875-84.
6. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A, et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 2781–9.
7. van Hoek M, Hofland LJ, de Rijke YB, van Nederveen FH, de Krijger RR, van Koetsveld PM, Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Feelders RA Effects of somatostatin analogs on a growth hormone-releasing hormone secreting bronchial carcinoid, in vivo and in vitro studies.J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):428-33.

5. Feocromocitoma/Paraganglioma

5.1 Aspetti anatomo-patologici

Il Sistema dei Paragangli (SP) (1) è definito dalla costellazione delle cellule cromaffini di derivazione neuroectodermica diffuse in tutto il corpo ed organizzate in strutture anatomiche definite paragangli.
La Midollare del Surrene (MS) rappresenta l'aggregato di cellule cromaffini di maggiori dimensioni presente nel corpo umano, può essere definita anche come il Paraganglio più grande del SP. I Paragangli sono costituiti da due popolazioni cellulari: **Tipo I o cellule principali**, di origine neuroectodermica che contengono granuli ricchi in catecolamine e proteine ricche in triptofano, che permettono la definizione di queste **cellule neuroendocrine** e le pongono nel sistema neuroendocrino diffuso; **Tipo II o cellule substentacolari**, di aspetto ed origine neurale, che hanno funzione di supporto e sostegno per le cellule principali e non contengono granuli. Come gli altri organi neuroendocrini, i Paragangli beneficiano di un ricco network vascolare che permette l'arrivo in circolo dei loro prodotti di secrezione.
Feocromocitoma (**Feo**) e Paragangliomi (**PG**) sono rare neoplasie secernenti catecolamine, che originano rispettivamente dalla midollare del surrene (**Feo**) o dal tessuto neurale simpatico in sede extra surrenalica (**PG**). Nei pazienti affetti da **Feo** e **PG** la malattia neoplastica non può essere definita maligna in assenza di diffusione metastatica (2). Non esiste un indicatore assoluto predittivo del potenziale maligno per **Feo** e **PG**. Le dimensioni macroscopiche del tumore sono il parametro prognostico più sensibile e riproducibile (3, 4). La prognosi di **Feo** e **PG** è definita da diverse valutazioni integrate anatomo-cliniche basate su: 1)elementi clinici: malattia extra SP e persistenza post operatoria della sintomatologia ipertensiva (parametro utilizzabile solo per **Feo** o per **PG** secernenti epinefrina); 2) markers biochimici: elevati livelli di dopamina, di norepinefrina ed epinefrina; 3) markers istologici (4).

5.1.1 Aspetti morfologici

Le caratteristiche macroscopiche e microscopiche di **Feo** e **PG** sono simili ed indipendenti dalla sede e dalla localizzazione intra od extra surrenalica. In virtù della suddetta caratteristica le differenti sedi dei **PG**, non saranno trattati in questo testo.

Caratteristiche macroscopiche:

1. Peso, da pochi grammi a 2000 grammi.
2. Capsula, fibrosa, presente, di spessore variabile.
3. Necrosi, Emorragia ed aspetto cistico, sono parametri macroscopici direttamente proporzionali alle dimensioni della neoplasia.

Caratteristiche microscopiche:

A. Le cellule neoplastiche
B. Lo stroma tumorale

A. Le cellule neoplastiche sono cuboidali, organizzate in unità architetturali, tondeggianti, denominate *zellballen*, che appaiono separate da setti fibrosi ipervascolarizzati, e costituiste da un core di cellule principali Tipo I e da un sottile strato periferico di cellule substentacolari Tipo II.
B. Lo stroma tumorale è ampiamente rappresentato, può essere ialinizzato, raramente presenta metaplasia ossea. La variante sclerosante dello stroma determina aspetti pseudo invasivi delle cellule neoplastiche che rappresentano *pitfall* diagnostico di malignità (5).

Elementi distintivi citoplasmatici delle cellule neoplastiche Tipo I

1. citoplasma granulare basofilo, *elemento morfologico costante* caratteristica di base degli elementi

neoplastici di **Feo** e **PG.**

2. Pigmento melanico, *elemento morfologico occasionale* (black paraganglioma (6, 7)..
3. Lipidi, *elemento morfologico occasionale*, l'accumulo intra citoplasmatico lipidico è un importante pitfall diagnostico microscopico e macroscopico nei confronti dei tumori della corticale del surrene (8)
4. Globuli intracitoplasamtici jalini (9), *elemento morfologico occasionale.*
5. Aspetto oncocitico (10), *elemento morfologico occasionale.*

Elementi distintivi nucleari delle cellule neoplastiche Tipo I

1. Nuclei monometrici e monomorfi, rotondi od ovali con nucleoli prominenti, *elemento morfologico costante*
2. Inclusioni intranucleari (11), *elemento morfologico occasionale*, frutto di invaginazioni citoplasmatiche.
3. Gigantismo nucleare ed iperpcromasia, *elemento morfologico occasionale* per i **PG**, *elemento morfologico costante* per i **Feo**. In entrambe le neoplasie, in assenza di mitosi, non sono indicatori di malignità.

Elementi distintivi citoplasmatici e nucleari delle cellule Tipo II

Le cellule substentacolari presenti in **Feo** e **PG** non mostrano modificazioni citoplasmatiche e nucleari quando confrontate con la controparte normale, risulta caratteristico il loro aumento quantitativo: il loro numero è direttamente proporzionale alla dimensione della neoplasia.

5.1.2 Profilo immunoistochimico

Pattern immunoistochimico delle cellule neoplastiche Tipo I (12-17)

4. Marcatori generali neuroendocrini, Sinaptofisina e Cromogranina-A.
5. Marcatori epiteliali, citocheratine: presenti in **Feo** assenti in **PG.**
6. Marcatori mesenchimali, vimentina: costante in **PG**, incostante in **Feo.**
7. Marcatori melanocitari, HMB-45, incostante, comunque prevalente nei **Feo.**
8. Prodotti di secrezione: Calcitonina, Serotonina, Somatostatina, ACTH; incostante espressione in **Feo** e **PG**, non correlabile ad eventuali manifestazioni sindromiche.
9. Marcatori neurali, Neurofilamenti

Pattern immunoistochimico delle cellule neoplastiche Tipo II (18)

Unico marcatore, di tipo neurale: S100.
Le cellule di Tipo II sono più numerose nei **Feo** associati a sindrome MEN, ed in generale nelle forme benigne rispetto a quelle maligne di **Feo** e **PG**

5.1.3 Profilo molecolare e genetico

Feo e **PG** rappresentano la categoria tumorale di più frequente riscontro nelle sindromi ereditarie familiari. Sono state identificate mutazioni in almeno una dozzina di geni coinvolti in numerosi pathways responsabili della patogenesi neoplastica, della regolazione dell'ipossia cellulare, del rimodellamento epigenetico e della crescita cellulare. Le mutazioni somatiche e germinali dei geni più frequentemente coinvolti nella patogenesi di **Feo** e **PG** sono riportati nella Figura 1 (19). Le suddette mutazioni non saranno discusse in questa trattazione, se non al fine di suggerire l'eventuale valutazione a fini prognostici, quindi come predittori di malignità.

TUMORE BENIGNO vs TUMORE MALIGNO: diagnosi differenziale

1. Caratteristiche macroscopiche (9, 20-23)

A. **Dimensioni**: Il diametro massimo pari a 5 cm, è il valore sul quale è descritta la maggiore concordanza in tutte le casistiche retrospettive di **Feo** e **PG** presenti in letteratura. La soglia di 5 cm è in sintesi da considerare come spartiacque fra tumore benigno (<5cm) e tumore maligno (>5cm); non è un dato assoluto, è sempre da integrare in una scala multi parametrica.
B. **Peso**: le suddette casistiche hanno validato un range fra i 73 g ed i 156,5 g per le neoplasie benigne, e fra i 176g ed i 759g per le neoplasia maligne; anche quest'ultimo non è un dato assoluto, è sempre da inserire in una scala multi parametrica
C. La **multinodularità** della lesione primitiva è più frequentemente associata a comportamento clinico maligno.
D. **Bordi di crescita**: le lesioni benigne presentano un fronte di crescita regolare, delimitato da una pseudo capsula fibrosa continua, con piano di clivaggio, anche manuale, dal parenchima circostante per **Feo** e dai tessuti peri lesionali per **PG**. Le lesioni maligne mostrano fronte di avanzamento irregolare, di tipo infiltrativo rispetto alle strutture circostanti, non esiste piano di clivaggio rispetto al tessuto circostante. I **Feo** maligni presentano franca infiltrazione degli organi adiacenti soprattutto rene e fegato, occasionalmente della vena cava inferiore, dell'atrio cardiaco. L'estensione intra cavale non necessariamente è associata a diffusione metastatica ma determina sempre recidiva locale (24).

2. Caratteristiche microscopiche.

A. La variabilità dell'**architettura tumorale** dal classico aspetto *zellballen*, a quello a cellule fusate o solido o misto, non è un parametro predittivo di malignità. Nelle lesioni maligne è frequente ma non costante l'osservazione di un brusco passaggio fra *zellballen* ed i cosiddetti macronidi neoplastici, cioè unità architetturali neoplastiche delle dimensioni di almeno tre o quattro volte maggiori rispetto alla *zelballen* classica (24).
B. Le variazioni qualitative e quantitative del citoplasma non sono da sole parametro predittivo di malignità.
C. Le variazioni della cromasia nucleare e delle dimensioni del nucleo, nonché le atipie nucleari non sono da sole parametro predittivo di malignità.
D. La densità della popolazione cellulare neoplastica distinta soggettivamente in: bassa (poche cellule con ampio citoplasma), alta (tante cellule con poco citoplasma e con rapporto nucleo citoplasmatico invertito) e moderata (intermedia fra bassa ed alta) (24), non è comunque da sola parametro predittivo di malignità.

E. Monotonia o pleomorfismo citologici degli elementi neoplastici, parametro altamente soggettivo (24), non sono comunque da soli parametri predittivi di malignità.
F. Globuli jalini intra tumorali (9).
G. Il riscontro di nuclei in mitosi è rarissimo nelle lesioni benigne, le casistiche più ampie descrivono lesioni benigne con indice mitotico non superiore a 1 mitosi/30 HPF. L'**indice mitotico** associato alle lesioni maligne presenta un cut off di 3 mitosi/30 HPF[9], ***nelle lesioni maligne le figure mitotiche sono francamente atipiche (***24***)***.
H. **Necrosi** intra tumorale è definita come picnosi (necrosi delle singole cellule), focale e confluente o diffusa. La sola necrosi diffusa associata ai macronidi e lontana dai fenomeni degenerativi tumorali di natura non neoplastica (emorragia, aghi di colesterolo, edema stromale e necrosi di tipo non coagulativo) ***è parametro predittivo di malignità*** (24).
I. La **capsula peri tumorale** è presente anche nelle lesioni maligne, ma in quest'ultime è in più punti infiltrata e superata dalle cellule neoplastiche. Raramente la capsula non è visibile perché completamente infiltrata e quindi cancellata dagli elementi neoplastici, in questi casi il tumore, macroscopicamente, non presenta alcun piano di clivaggio rispetto al tessuto non tumorale circostante (24).
J. L'**invasione vascolare** ***è predittiva di malignità*** se evidenziata nel contesto della capsula tumorale

e/o nel tessuto sano peri tumorale (24).

K. L'aspetto istologico delle lesioni metastatiche è strettamente sovrapponibile a quello delle lesioni primitive.

3. Profilo immunoistochimico

A. Nessuna variabilità in **estensione ed intensità** dei marcatori che definiscono il Pattern immunoistochimico delle cellule neoplastiche Tipo I.
B. Nelle lesioni maligne è descritta una diminuzione quantitativa degli elementi substentacolari (cellule **Tipo II**) positive per **S-100**, non si tratta di una vera perdita quantitativa di espressione della proteina S-100, bensì della riduzione numerica delle cellule in cui questa proteina è espressa: tale fenomeno è infatti più evidente nei macro noduli neoplastici, che altro non sono che la fusione di più unità zellballen non rivestite da cellule substentacolari.
C. **Ki67** è un anticorpo monoclonale, che con particolare riferimento all'epitopo MIB-1, riconosce antigeni espressi in tutte le fasi del ciclo cellulare in cui è prevista replicazione di DNA (25). L'espressione di Ki67 in **Feo** e **PG** è estremamente variabile: dalla pressoché assenza di reattività, all'espressione in più del 50% dei nuclei neoplastici. Nella casistica più ampia studiata (24) nessuno dei tumori benigni presentava una percentuale di espressione di Ki67 superiore all'1% dei nuclei neoplastici, tutti i tumori maligni mostravano un valore percentuale di Ki67 almeno superiore al 10% e frequentemente superiore al 50% dei nuclei neoplastici. Come nelle neoplasie neuroendocrine dell'apparato gasgroenteropancreatico (GEP), l'espressione percentuale di Ki67 è predittore di malignità, ma a differenza di quest'ultime non è né possibile stabile un preciso valore numerico, che possa separare lesioni benigne dalle maligne, né tale valore può essere correlato al grado differenziazione morfologico di **Feo** e **PG**. È possibile fare una ***correlazione diretta con l'indice mitotico***: **Feo** e **PG** ***maligni*** mostrano ***indice mitotico superiore a tre mitosi/30HPF e Ki67 superiore al 10%.***
D. **p53** è anticorpo monoclonale che evidenzia l'accumulo nel nucleo, che è usualmente aumentato nei carcinomi ed è frequentemente associato a pessima prognosi[24]. Nei **Feo** e **PG** p53 ha la stessa distribuzione e la stessa variabilità di Ki67. L'uso di quest'ultimo risulta più agevole per la consuetudine alla sua valutazione in altri categorie tumorali di natura neuroendocrina.

4. Profilo molecolare e genetico

Feo e **PG** sono il risultato di una serie di alterazioni genetiche ed epigenetiche.
La mutazione della sub-unità B (SDHB) della famiglia delle succinato deidrogenasi (enzimi responsabili della regolazione della respirazione cellulare), è l'unico forte e riproducibile indicatore molecolare e genetico di malignità (16). **SDHB** è responsabile della malignità del tumore attraverso meccanismi epigenetici (27) e grazie all'attivazione di altri geni che favoriscono la transizione epitelio mesenchimale già descritti in altri tumori (28).
Il ruolo di SDHB spiega solo una piccola parte della patogenesi molecolare di **Feo** e PG (19).

Gli *Scores* Multi parametrici (SM)

Il riscontro clinico di **Feo** e/o **PG** maligni è raro, è stimato nel range del 2,5%-2,8% (29) nella popolazione adulta e 2,4% nell'età pediatrica (30); la diagnosi clinica di malignità è basata su almeno uno dei seguenti criteri:

A. Evidenza di estesa invasione locale
B. Evidenza di metastasi ad uno o più siti anatomici privi di tessuto cromaffine non neoplastico, al fine di evitare l'inadeguata classificazione di lesioni multicentriche sincrone e di recidive locali. Le sedi più frequenti della malattia metastatica sono: lo scheletro assiale, i linfonodi locoregionali, il fegato,

il polmone ed il rene, meno comune la diffusione a pericardio, encefalo e milza (24)..

Molti tipi di tumori solidi presentano fattori istologici discriminanti fra neoplasia benigna e neoplasia maligna, ***nessun elemento morfologico né immunoistochimico è in grado da solo di essere predittore di malignità per Feo e PG***. Al fine di determinare il potenziale maligno di queste neoplasie sono stati proposti SM, che incorporano una costellazione di caratteristiche micro e macroscopiche ed immunoistochimiche, ad ognuno di questi fattori è associato un punteggio, la somma dei punteggi ottenuta dalla valutazione di ciascun parametro, determina uno ***score*** finale che fornisce solo una ***ragionevole indicazione di malignità***. Gli SM presenti in letteratura sono tre:

A. Linnoila et al pubblicato nel 1990 (9).
B. Pheocromocitoma of the Adreanal gland Scaled Score (PASS) pubblicato nel 2002 (24).
C. Kimura et al pubblicato nel 2005 (15).

A. Gli autori selezionarono, come potenziali predittori di andamento clinico maligno, sedici parametri istologici e non istologici, che vennero studiati nell'ambito di un'ampia popolazione neoplastica e confrontati con gli indicatori di sopravvivenza e di risposta alla terapia. Il risultato fu che, soltanto quattro degli iniziali sedici risultavano affidabili predittori di malignità e vennero individuati in: localizzazione extra-surrenalica, multinodularità del tumore primitivo, necrosi tumorale confluente ed assenza di globuli ialini intra tumorali. Lo sforzo produsse un'incompleta riproducibilità dei risultati proposti, questi quattro parametri erano capaci di predire la malignità della neoplasia solo nel 70% dei casi oggetto di studio.
B. La valutazione qualitativa e quantitativa di ben ***dodici parametri isto morfologici*** è ritenuta capace di predire l'andamento maligno o benigno di queste neoplasie nel ***PASS score*** (Tabella 1) proposto da Thompson et al nel 2002. Lo score finale è così interpretato: valori superiori o uguali a 4 sono associati ad andamento clinico maligno, in dettaglio PASS score <4 predice andamento benigno, PASS score >6 predice andamento maligno, PASS score ≥4 necessita di stretto follow-up per elevato rischio di recidive (31). ***PASS score è validato*** su ampia casistica e su lunghi periodi di follow-up clinico, è sicuramente ***il più affidabile degli SM proposti*** ma presenta una grande variabilità osservatore dipendente: alcuni dei parametri proposti (monotonia cellulare, elevata cellularità e ipercromasia nucleare) risentono pesantemente dell'esperienza dell'osservatore. PASS score è fortemente consigliato nella refertazione istologica di **Feo** e **PG** rispettando il caveat fornito dal suo stesso autore " PASS score non và applicato passivamente come la ricetta di un libro di cucina, ma va calato nel contesto clinico del singolo paziente".
C. ***SM di Kimura*** **(15)** (Tabella 2) introduce due novità: la prima, la valutazione percentuale dell'immunoreattività per **Ki67**, di facile esecuzione anche per la consuetudine alla sua valutazione in altre neoplasie solide soprattutto neuroendocrine; la seconda è il fenotipo delle catecolamine, parametro di difficile valutazione soprattutto in centri periferici e/o con ridotto afflusso di casistica. Si tratta, in conclusione, di uno SM di non facile e sicuramente non ubiquitaria applicazione. Questo SM divide i tumori in tre categorie: ben, moderatamente e poco differenziati, purtroppo ben il 13% dei pazienti con fenotipo ben differenziato sono risultati metastatici.

Per concludere, la famiglia dei ***Feocromocitomi*** e dei ***Paragangliomi*** è costituita da ***neoplasie neuroendocrine*** nella cui valutazione anatomo-patologica risultano ***prioritari i parametri macroscopici e microscopici***, solo di supporto le valutazioni immunoistochimiche e molecolari. Il ruolo del Ki67 come predittore di malignità è risultato utile ma, al contrario di altri contesti neoplastici neuroendocrini (GEP in particolare), non riveste il ruolo di variabile indipendente ed insostituibile.

Bibliografia

1. Mascorro JA, Yates RD, Chen IL. A glutaraldehyde/potassium dichromate tracing method for the localization and preservation of abdominal extra-adrenal chromaffin tissues. Stain Technol 1975;**50**;391-396.
2. Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR et al. Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma. Endocr Relat Cancer 2008;**15**;1127-1133.
3. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I et al. The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer 2007;**14**;569-585.

4. Korevaar TI, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: Assessment of malignant potential. Endocrine 2011;**40**;354-365.
5. Plaza JA, Wakely PE, Jr., Moran C et al. Sclerosing paraganglioma: Report of 19 cases of an unusual variant of neuroendocrine tumor that may be mistaken for an aggressive malignant neoplasm. Am J Surg Pathol 2006;**30**;7-12.
6. Moran CA, Albores-Saavedra J, Wenig BM et al. Pigmented extraadrenal paragangliomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Cancer 1997;**79**;398-402.
7. Chetty R, Clark SP, Taylor DA. Pigmented pheochromocytomas of the adrenal medulla. Hum Pathol 1993;**24**;420-423.
8. Unger PD, Cohen JM, Thung SN et al. Lipid degeneration in a pheochromocytoma histologically mimicking an adrenal cortical tumor. Arch Pathol Lab Med 1990;**114**;892-894.
9. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM et al. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: Clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. Hum Pathol 1990;**21**;1168-1180.
10. Li M, Wenig BM. Adrenal oncocytic pheochromocytoma. Am J Surg Pathol 2000;**24**;1552-1557.
11. DeLellis RA, Suchow E, Wolfe HJ. Ultrastructure of nuclear "inclusions" in pheochromocytoma and paraganglioma. Hum Pathol 1980;**11**;205-207.
12. Bostwick DG, Null WE, Holmes D et al. Expression of opioid peptides in tumors. N Engl J Med 1987;**317**;1439-1443.
13. Miettinen M. Synaptophysin and neurofilament proteins as markers for neuroendocrine tumors. Arch Pathol Lab Med 1987;**111**;813-818.
14. Kimura N, Miura Y, Nagatsu I et al. Catecholamine synthesizing enzymes in 70 cases of functioning and non-functioning phaeochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992;**421**;25-32.
15. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T et al. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: A clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. Endocr Pathol 2005;**16**;23-32.
16. Sasaki A, Yumita S, Kimura S et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone, growth hormone-releasing hormone, somatostatin, and peptide histidine methionine are present in adrenal pheochromocytomas, but not in extra-adrenal pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;**70**;996-999.
17. Unger PD, Hoffman K, Thung SN et al. Hmb-45 reactivity in adrenal pheochromocytomas. Arch Pathol Lab Med 1992;**116**;151-153.
18. Unger P, Hoffman K, Pertsemlidis D et al. S100 protein-positive sustentacular cells in malignant and locally aggressive adrenal pheochromocytomas. Arch Pathol Lab Med 1991;**115**;484-487.
19. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. Nat Rev Cancer 2014;**14**;108-119.
20. Lack EE. Major problems in pathology. Philapdelphia: VB Saunders, 1994.
21. Sherwin RP. Histopathology of pheochromocytoma. Cancer 1959;**12**;861-877.
22. Remine WH, Chong GC, Van Heerden JA et al. Current management of pheochromocytoma. Ann Surg 1974;**179**;740-748.
23. Medeiros LJ, Wolf BC, Balogh K et al. Adrenal pheochromocytoma: A clinicopathologic review of 60 cases. Hum Pathol 1985;**16**;580-589.
24. Thompson LDR. Pheocromocytoma of the adrenal gland scaled score (pass) to separate benign from malignant neoplasm: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. The American Journal of Surgical Pathology 2002;**26**;551-566.
25. Hall PA, Woods AL. Immunohistochemical markers of cellular proliferation: Achievements, problems and prospects. Cell Tissue Kinet 1990;**23**;505-522.
26. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P et al. Mutations in the sdhb gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. Cancer Res 2003;**63**;5615-5621.
27. Letouze E, Martinelli C, Loriot C et al. Sdh mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. Cancer Cell 2013;**23**;739-752.
28. Loriot C, Burnichon N, Gadessaud N et al. Epithelial to mesenchymal transition is activated in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas caused by sdhb gene mutations. J Clin Endocrinol Metab 2012;**97**;E954-962.
29. Symington T, Goodall AL. Studies in phaeochromocytoma. I. Pathological aspects. Glasgow Med J 1953;**34**;75-96.
30. Hume DM. Pheochromocytoma in the adult and in the child. Am J Surg 1960;**99**;458-496.
31. Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas:

Clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. Surgery 2008;**143**;759-768.

Tabella 1 Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS) (24)

TABLE 1. *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)*

Feature	Score if present (no. of points assigned)
Large nests or diffuse growth (>10% of tumor volume)	2
Central (middle of large nests) or confluent tumor necrosis (not degenerative change)	2
High cellularity	2
Cellular monotony	2
Tumor cel spindling (even if focal)	2
Mitotic figures >3/10 HPF	2
Atypical mitotic figure(s)	2
Extension into adipose tissue	2
Vascular invasion	1
Capsular invasion	1
profound nuclear pleomorphism	1
Nuclear hyperchromasia	1
Total	**20**

HPF = high-power field.

Tabella 2 Scoring Scale and Histological Types of Pheochromocytoma (15)

	Point	Well	Moderate	Poor
Pattern				
Zellballen	0	x	x	
Large and irregular-sized nest	1		x	x
Pseudorosette-forming (even focally)	1		x	x
Cellularity				
Low (less than 150/62.5 mm^2)	0	x		
Moderate (150–250/62.5 mm^2)	1		x	
High (more than 250/62.5 mm^2)	2			x
Coagulation necrosis				
Presence	2			x
Absence	0	x	x	
Vascular/capsular invasion				
Presence	1	x	x	x
Absence	0	x	x	x
Ki-67 immunoreactivity				
More than 3% or 50 cells/MPF	2			x
More than 1% or 20 cells/MPF	1		x	
Few cells	0	x		
Types of catecholamine				
Norepinephrine	1	x	x	x
Epinephrine	0	x	x	
Non-functioning	0	x	x	x
Total (maximum score)		2	6	10

[a]Histological grading: WD: 1–2, MD: 3–6, PD: 7–10.

Diagnostica biochimica (vedasi capitolo 7)

5.2 Aspetti radiologici

Nella maggioranza dei casi, la diagnosi di feocromocitoma/paraganglioma è legata ad accertamenti radiologici che seguono al sospetto clinico-laboratoristico. Tuttavia, il primo riscontro di tale lesione può

avvenire come reperto incidentale nel corso di esami eseguiti per altri motivi (fino al 10% dei casi) (1).
Per l'iniziale caratterizzazione e localizzazione della sospetta lesione, la tomografia computerizzata (TC) è lo strumento più sensibile ed è quindi il primo step diagnostico da effetturare, in ragione dell'elevata risoluzione spaziale. La MRI consente una migliore caratterizzazione della stessa e una diagnosi differenziale più accurata con lesioni simili (es. adenomi), in quanto multiparametrica. La sensibilità e la specificità delle singole metodiche è rispettivamente del 77- 98% e 29-92% per la TC, mentre 90-100% e 50-100% per la RMN (2) . Tuttavia nel caso di neoplasie associate a malattie genetiche, in cui i siti coinvolti possono essere molteplici, è stato dimostrato che la sensibilità della RM è maggiore, in particolare 94% versus il 90% della TC (3).

Tomografia Computerizzata (TC)

In TC l'aspetto morfo-strutturale di tali alterazioni è molto variabile, caratterizzato da lesioni eterogenee con componenti solide o cistiche complesse, con calcificazioni di vario tipo e con possibile componente adiposa (4). Non esiste un pattern tipico, ma più spesso tale lesione si presenta solida, complessa con valori di attenuazione superiori ai 10 unità Hounsfield (HU) (5) nelle scansioni pre-contrastografiche.
Queste lesioni sono dotate di ricca irrorazione e di vivace enhancement contrastografico (6,7), con caratteristico wash-out. La dismissione del mezzo di contrasto (MDC) è, come per il carcinoma adrenocorticale, più lenta rispetto alle lesioni benigne, con percentuali di wash-out relativo e assoluto a 15 minuti, rispettivamente del 40% e 60% (8).
L'esecuzione di acquisizioni mediante TC multistrato deve essere effettuata con tecnica multifasica, dando importanza sia alla fase precontrastografica (basale) che alla fase tardiva, effettuata preferibilmente a distanza di 15 min (8).
In molti casi, la TC consente un'agevole distinzione dagli adenomi in relazione ai valori densitometrici che si mantengono inferiori, nelle scansioni basali, alle 10 HU in questi ultimi, mentre il feocromocitoma può raggiungere valori densitometrici anche molto elevati a causa della possibile componente emorragica (9,10). Ciò non toglie, tuttavia, che in alcuni casi il feocromocitoma venga erroneamente diagnosticato come adenoma, nel caso di lesioni con componente lipidica particolarmente rappresentata (10).

RM

Il classico aspetto in RMN dei fecromocitomi e dei paragangliomi si caratterizza per elevato segnale in T2, variabile in relazione al quantitativo di acqua, e basso segnale in T1 (isointensità rispetto al segnale del muscolo e ipointensità rispetto al segnale del fegato) (11). La fitta impalcatura vascolare del paraganglioma genera talvolta un caratteristico quadro "a sale e pepe" sia in T1 che in T2 legato all'assenza di segnale da flusso (12).
Chiaramente, componenti necrotiche o emorragiche si presenteranno con caratteristica iperintensità di segnale nelle sequenze T1-pesate (5) . Nei rari casi in cui è rappresentata una quota adiposa, si può apprezzare artefatto da CHEMICAL SHIFT con abbattimento del segnale nelle sequenze T1 fuori fase (3, 12)
E' importante sottolineare che il basso segnale di una lesione in T2 non esclude la diagnosi di feocromocitoma (12), ciò spiega come circa il 35 % dei feocromocitomi sono confusi con altre lesioni sia benigne che maligne (13). Naturalmente, il comportamento contrastografico di tali lesioni in RMN rispecchia quello della TC, pertanto è fondamentale la scansione in fase tardiva a 15 min.
Il riscontro ecografico è un'evenienza piuttosto rara e limitata a lesioni di grandi dimensioni. La presentazione è eterogenea con le componenti solide e necrotiche che appaiono ipoecogene e la componente emorragica iperecogena (5). Non è possibile distinguere sulla base dell'imaging le forme benigne da quelle maligne. Quest'ultime rappresentano circa il 10% e vengono riconosciute solo tardivamente in relazione all'invasione delle strutture adiacenti o alla presenza di secondarismi a distanza (14). Tra l'altro la diagnosi differenziale con le lesioni maligne non è informazione influente la gestione del paziente, dal momento che la maggioranza dei sospetti feocromocitomi o paragangliomi viene trattato chirurgicamente (11).
In fase di staging si raccomanda di eseguire TC e RMN dell'addome, estendendo lo studio ad altri distretti

corporei, sulla scorta della presentazione clinica (15).

Bibliografia

1. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med 2001, 134:315-20.
2. Ilias I, Sahdev A, Reznek RH, Grossman AB & Pacak K 2007 The optimal imaging of adrenal tumours:a comparison of different methods. Endocrine-Related Cancer 14 587–599.
3. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Cristina Marzola M, Cecchin D, Grassetto G, Bui F. Nucl Med Commun. 2006 Jul;27(7):583-7.
4. Bravo EL, Gifford RW. Current concepts: pheochromocytoma— diagnosis, localization and management N Engl J Med 1984; 311:1298–1303.
5. Genitourinary Imaging Review Pheochromocytoma: The Range of Appearances on Ultrasound, CT, MRI, and Functional Imaging Katherine Leung1, Michael Stamm1, Asim Raja1, and Gavin Low1
6. Pen˜ a CS, Boland GWL, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipidpoor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. Radiology 2000; 217:798–802.
7. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. Radiology 1998;207:369–375.
8. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology 2002; 222:629–633.
9. Ramsay JA, Asa SL, van Nostrand AW, Hassaram ST, de Harven EP. Lipid degeneration in pheochromocytomas mimicking adrenal cortical tumors. Am J Surg Pathol 1987; 11:480–486.
10. Boland GW, Lee MJ, Gazelle SG, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol 1998; 171:201–204.
11. Radiographics. 2004 Oct;24 Suppl 1:S87-99. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. Blake MA1, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, Hahn PF, Boland GW.
12. Genitourinary Imaging Pictorial Essay Radiologic Appearance of Hereditary Adrenal and Extraadrenal Paraganglioma Mark Ingram, Brendan Barber, Gul Bano, Uday Patel and Ioannis Vlahos
13. Varghese JC, Hahn PF, Papanicolaou N, Mayo- Smith WW, Gaa JA, Lee MJ. MR differentiation of phaeochromocytoma from other adrenal lesions based on qualitative analysis of T2 relaxation times. Clin Radiol 1997; 52:603–606.
14. Rm addominale VANZULLI,MORANA.GRAZIOLI, AAVV Poletto Editore
15. Pacak K, Eisenhofer G & Ilias I 2004 Diagnostic imaging of phaeochromocytoma. Frontiers of Hormone Research Basel Karger, 31 107–120

5.3 Aspetti medico-nucleari

Le metodiche funzionali medico-nucleari trovano applicazione nello studio dei feocromocitomi/paragangliomi, in particolare per la stadiazione, valutazione di recidiva, selezione dei pazienti per terapia "target" (con MIBG o PRRT) e valutazione della risposta al trattamento.
Come per altre forme di NEN, anche per i feocromocitomi/paragangliomi possono essere impiegate diverse metodiche: scintigrafia, SPECT o SPECT/TC con Metaiodobenzilguanidina –MIBG marcata con I131 o I123) e PET/TC con diversi radiofarmaci (18F-FDG, 18F-DOPA, 68Ga-DOTA-peptidi).

Scintigrafia con MIBG

La Metaiodobenzilguanidina (MIBG) è un analogo della guanetidina strutturalmente simile alla norepinefrina ed è trasportato attivamente nei tessuti ad innervazione simpatica dai trasportatori della norepinefrina. L'imaging funzionale con 131I/123I MIBG, basato sull'espressione dei trasportatori della norepinefrina, viene impiegato da molti anni in vari tumori ad origine dalla cresta neurale comprendenti, oltre al feocromocitoma, anche il neuroblastoma, i carcinoidi e il carcinoma midollare della tiroide, che captano selettivamente il radiofarmaco. La MIBG marcata con 131I è commercialmente disponibile dal

1994, quando ha ottenuto l'approvazione FDA per la diagnostica routinaria del feocromocitoma e neuroblastoma. Nel 2008 si è ottenuta l'approvazione FDA anche della MIBG marcata con 123I, che presenta vantaggi sia dal punto di vista diagnostico che dosimetrico. Nel 2010 sono state pubblicate le linee guida procedurali EANM (European Association of Nuclear Medicine) sulla MIBG (1) perfezionate nel 2012 dalle linee guida sull'imaging medico-nucleare del feocromocitoma e paraganglioma, (2) che prevedono l'iniezione e.v. lenta di 40-80 MBq di 131I-MIBG con rilevazioni a 24 e 48 ore oppure 200-400 MBq di 123I-MIBG con acquisizione delle immagini a 20-24 ore. E' preferibile la rilevazione total-body completata, se possibile da SPECT o SPECT/CT. E' opportuno ricordare che molti farmaci possono interferire con l'uptake del MIBG (per esempio oppiodi, antidepressivi triciclici, simpaticomimetici, antipsicotici e anti-ipertensivi) (2).
Nonostante sia uno dei primi radiofaramci impiegati nello studio del feocromocitoma/paraganglioma, la MIBG è tuttora diffusamente impiegata, per la sua specificità tissutale, la buona sensibilità e la sua ampia disponibilità.
L'introduzione di tomografi SPECT e/o SPECT/CT ha contribuito ad un ulteriore miglioramento della sensibilità diagnostica (88-96%) (4). Essendo una metodica total-body, la scintigrafia con MIBG permette l'identificare di lesioni sia surrenaliche che extra-surrenaliche (anche scarsamente secernenti) e la visualizzazione di sedi metastatiche. E' indicata anche nella la valutazione di forme familiari (5-8).
Uno studio multicentrico prospettico su 150 pazienti sottoposti a scintigrafia con 123I-MIBG, riporta una sensibilità globale pari all'84% ed una specificità del 73%; in particolare, rispettivamente 84% e 73% per il feocromocitoma, 75% e 100% per paraganglioma e 83% (sensibilità) per malattia metastatica (9). Questi dati, sono confermati da una metanalisi su 15 studi clinici controllati che riporta una sensibilità e specificità rispettivamente del 94% e 92% (10).
Nelle forme maligne, la capacità diagnostica della 131I-MIBG è più elevata, anche rispetto alla scintigrafia con 123I- MIBG, nelle rilevazioni dopo alta-dose terapeutica di 131I-MIBG (11).
La sensibilità risulta più bassa nelle forme familiari (61%) (12).
La 131I-MIBG rappresenta l'imaging più adeguato per la selezione dei pazienti metastatici da sottoporre a terapia medico-nucleare con 131I-MIBG.

Per quel che riguarda il confronto con le altre metodiche medico nucleari, una review sistematica (3) ha esaminato 28 studi per un totale di 852 pazienti con feocromocitoma/paraganglioma, sottoposti sia a scintigrafia con MIBG che a PET o PET/CT con vari radiofarmaci. Sebbene la superiorità della PET/TC con diversi radiofarmaci sia stata confermata, il ruolo del MIBG rimane estremamente rilevante per il suo potenziale teranostico. Infatti i pazienti con lesioni positive al MIBG possono essere avviati alla terapia target con 131I-MBG.

PET/TC con 18F-FDG

Il ruolo della 18FDG-PET/CT nella stadiazione e caratterizzazione funzionale del feocromocitoma/paraganglioma è stato valutato in vari lavori. In uno studio prospettico su 216 pazienti (13). La FDG-PET/CT è stata confrontata con 123I-MIBG e CT/MRI, entrambi considerati come gold standard. Rispetto alla 123I-MIBG, la FDG PET/CT forniva risultati sovrapponibili nei pazienti non metastatici (sensibilità: 76.8% versus MIBG 75%; specificità: 90.2% versus 91.8%) mentre era nettamente superiore nella diagnosi di localizzazioni metastatiche (sensibilità: 82.5% versus MIBG 50%); la FDG-PET/CT era superiore a CT/RM nella diagnosi di metastasi scheletriche (93.7% versus 76.7%).
Come per altre forme neuroendocrine, il ruolo della PET/TC con 18F-FDG è soprattutto relativa alle forme più aggressive che presentano un elevato metabolismo glucidico.

18F DOPA-PET/CT

Vari studi hanno valutato il ruolo della PET/TC con 18F-DOPA (14-16).
In particolare la sensibilità della 18F-DOPA nell'identificazione del feocromoticoma/paraganglioma è superiore a quella del 123I-MIBG (respectivamente 94% (95 % CI 91.4-97.1) vs 69 % (95 % CI 60.2-77.1).

Pertanto la 18F-DOPA è indicata nello studio del feocromocitoma. Lo studio del feocormocitoma con PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi può essere limitato dalla bassa/variabile espressione dei SSTR che caratterizza questa forma neuroendocrina e dalla fisiologica fissazione dei 68Ga-DOTA-peptidi a livello surrenalico.
La 18F-DOPA può essere impiegata anche nello studio del paraganglioma, tuttavia in questo contesto clinico il valore aggiunto dei 68Ga-DOTA-peptidi è molto superiore, fornendo utili indicazioni anche relativamente al trattamento target.

La 18F-DOPA è indicata nello studio del feocromocitoma e del paraganglioma.

PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi (DOTATOC/NOC/TATE)

Sebbene l'espressione dei SSTR possa essere documentata in pazienti con feocromocitoma/paraganglioma, è doveroso ricordare come i feocromocitomi possano presentare una bassa/variabile espressione recettoriale che può limitare significativamente l'identificazione delle lesioni in tali sedi mediante PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi. Inoltre, la fisiologica fissazione dei 68Ga-DOTA-peptidi a livello surrenalico, limita l'eplorazione di tale distretto. Pertanto, l'impiego della PET/TC con 18F-DOPA è preferibile all'uso dei 68Ga-DOTA-peptidi per lo studio del feocromocitoma, in particoalre per la caratterizzazione di una massa singola surrenalica prima della conferma bioptica. Il paraganglioma, invece, generalmente presenta elevata espressione dei SSTR e pertanto può essere efficacemente studiato mediante PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi, soprattutto nelle forme extra-surrenaliche, che presentano maggiore accuratezza diagnostica della 123I-MIBG (18,19). In uno studio prospettico di 35 pazienti studiati con PET/TC con 68Ga-DOTATOC, la sensibilità del DOTANOC è risultata superiore 131I-MIBG, soprattutto nelle localizzazioni extra-surrenaliche (19).

Nei pazienti che presentano significativa fissazione di 68Ga-DOTA-peptidi, la PET/TC risulta una metodica fondamentale per selezionare i soggetti che potranno beneficiare maggiormente della PRRT.

L'impiego dei 68Ga-DOTA-peptidi per le lesioni surrenaliche è limitato dalla fisiologica distribuzione in tale distretto. Se a questo si aggiunge la bassa/variabile espressione dei SSTR che può caratterizzare i feocromocitomi, i 68Ga-DOTA- peptidi non sono i farmaci di scelta per lo studio dei feocromocitomi.
I paragangliomi, invece, presentano solitamente elevata espressione dei SSTR e possono essere efficacemente studiati con la PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi, specialmente nelle forme extra-surrenaliche.

Bibliografia

1. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al, European Association for Nuclear Medicine. 131I/123Imetaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37: 2436-2446.
2. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, et al, EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39: 1977-1995.
3. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, et al Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review.. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jun;57(2):122-33.
4. Fukuoka M, Taki J, Mochizuki T, Kinuya S. Comparison of diagnostic value of I-123 MIBG and high-dose I-131 MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma. Clin Nucl Med , 2011; 36: 1-7.
5. Ilias I, Divgi C, Pacak H, Current role of metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of pheochromocytoma and medullary thyroid cancer. Semin Nucl Med 2011; 41: 364-368.
6. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH, 131-Iodine-metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med 1985; 26: 576-585.

7. Taïeb D, Sebag F, Hubbard JG, et al, Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial phaeochromocytoma? Clin Endocrinol 2004; 61: 102-108.;
8. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M, The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with non-hypersecreting adrenal masses. J Nucl Med 2001; 42: 884-892.
9. Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, et al, Usefulness of 123I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. J Nucl Med 2009; 50: 1448-1454.
10. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR, 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2596-2606.
11. Kayano D, Taki J, Fukuoka M, et al, Low-dose (123)I-metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to (131)I-metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Nucl Med Commun 2011; 32: 941-946.
12. Taïeb D, Sebag F, Hubbard JG, et al, 2004 Does iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial phaeochromocytoma? Clin Endocrinol 61:102-108.
13. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, Rossmann H, Musholt TJ, Kreft A, Schadmand-Fischer S, Bartenstein P, Lackner KJ, Klöppel G, Schreckenberger M, Weber MM. 6-18F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2800-10.
14. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, Montravers F. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jun;40(6):943-66.
15. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, Di Nardo F, Gualano MR, Castaldi P, Rufini V, Giordano A. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jul;39(7):1144-53.
16. Kroiss A1, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, Shulkin BL, Url C, Widmann G, Prommegger R, Sprinzl GM, Fraedrich G, Virgolini IJ. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec;40(12):1800-8.
17. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Dec;94(12):4757-67.
18. Kroiss A, Shulkin BL, Uprimny C, et al (68)Ga-DOTATOC PET/CT provides accurate tumour extent in patients with extraadrenal paraganglioma compared to (123)I-MIBG SPECT/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jan;42(1):33-41.
19. Naswa N1, Sharma P, Nazar AH, et al Prospective evaluation of !Ga-DOTA-NOC PET-CT in phaeochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study. Eur Radiol. 2012 Mar;22(3):710-9.

5.4 Aspetti genetici

E' ben noto che i tumori neuroendocrini di derivazione dalla cresta neurale, collettivamente identificati con il termine di feocromocitoma/paraganglioma (Feo/Pgl), presentino con una certa frequenza una ricorrenza familiare.

In particolare, da tempo sono state identificate alcune sindromi familiari nel cui ambito si può manifestare un tumore di questo tipo. E' stata altresì osservata la comparsa di Feo/Pgl, anche multipli, con carattere familiare ma in assenza di altre manifestazioni sindromiche. Lo sviluppo degli studi di genetica molecolare ha consentito di identificare il gene responsabile di tutte le forme di Feo/Pgl familiare sindromico e della maggior parte dei casi di Feo/Pgl familiare non sindromico. Tuttavia, negli anni più recenti, l'applicazione sistematica di tecniche di diagnostica molecolare anche ai casi di Feo/Pgl apparentemente sporadico ha evidenziato come una significativa frazione dei pazienti siano portatori di mutazioni genetiche germinali che predispongono allo sviluppo di tale patologia, anche in assenza di evidenti caratteri di familiarità e/o sindromicità.

Ciò ha determinato una radicale revisione della tradizionale stima, di cui è difficile rintracciare l'origine, che

considerava ereditari circa il 10% dei Feo/Pgl, portando a ritenere,oggi, che lo sviluppo della malattia riconosca una predisposizione genetica in circa un paziente su quattro. La consapevolezza di una elevata prevalenza di casi di Feo/Pgl geneticamente determinati, anche con presentazione clinica sporadica e non sindromica apre una importante questione riguardante lo screening genetico di questo tipo di tumore. In questa sezione non verranno esaminati analiticamente gli aspetti genetico-molecolari legati allo sviluppo di tali neoplasie, argomento sul quale sono disponibili approfondite e aggiornate rassegne (1,2,3) e non verranno considerate le mutazioni esclusivamente somatiche osservabili in alcuni di questi tumori (4); si intende piuttosto fornire all'oncologo clinico alcune indicazioni sulle implicazioni pratiche della predisposizione genetica allo sviluppo del Feo/Pgl.

I geni coinvolti

Sono stati identificati numerosi geni di suscettibilità associati allo sviluppo di Feo/Pgl ed è stato osservato che questi geni possono essere raggruppati, sotto il profilo funzionale, in due gruppi principali (1). Un primo gruppo comprende geni che presiedono alla regolazione della risposta cellulare all'ipossia: le loro mutazioni conducono ad una attivazione costitutiva, indipendente dai livelli intracellulari di O2, di HIF (Hypoxia-Inducible Factor), promotore dell'espressione di geni coinvolti nella risposta all'ipossia. In particolare, a) mutazioni inattivatrici di VHL (gene von Hippel-Lindau) possono impedire la degradazione ubiquitino mediata di HIF; b) mutazioni inattivatrici di SDH (le diverse subunità e cofattori del complesso succinato deidrogenasi: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2) o di FH (fumarato idratasi), enzimi coinvolti nel ciclo di Krebs, possono condurre ad un accumulo di α-chetoglutarato, che a sua volta è in grado di inibire l'attività di prolil idrossilasi (PHD) che predispongono HIF alla degradazione; c) mutazioni inattivatrici della prolil-idrossilasi tipo 2; d) mutazioni della subunità HIF 2α che ostacolano l'azione di PHD e VHL e la conseguente degradazione ubiquitino-mediata. I Feo/Pgl associati a mutazioni di questi geni presentano un comune pattern trascrizionale (denominato cluster 1), caratterizzato appunto dall'aumento di espressione di geni normalmente attivati in corso di ipossia.

Un secondo pattern trascrizionale (cluster 2) viene invece osservato in Feo/Pgl associati a mutazioni dei geni RET (recettore di membrana per il glial cell line-derived neurotrophic factor, dotato di attività tirosino chinasica), NF1 (neurofibromina, inibitore della via di segnale mediata da RAS), MAX (MYC-associated factor X, una proteina che forma complessi con MYC ed altri fattori trascrizionali) e TMEM 127 (transmembrane protein 127), una proteina apparentemente legata alla attivazione di mTOR. Per questi geni il denominatore comune sembra essere la via di segnale mediata da PI3K-AKT-mTOR e le sue interazioni con MYC e HIF.

La presentazione sindromica e/o familiare

Sono pochi i dati in letteratura che considerino in modo specifico le modalità di prima presentazione clinica in pazienti non selezionati affetti da Feo/Pgl, in particolare riguardo a familiarità positiva e/o aspetti sindromici. Uno studio multicentrico italiano condotto presso 17 Centri di riferimento per patologie endocrine o ipertensive ha esaminato nell'arco di 5 anni 501 pazienti in cui è stata posta diagnosi di Feo/Pgl ed ha rilevato come al momento della prima diagnosi circa il 10% presentasse elementi riconducibili a forme sindromiche, poco più del 3% manifestasse al contempo carattere familiare e sindromico e l'8% dei casi presentasse solo evidenza di familiarità, in assenza di tratti sindromici (4).
Le manifestazioni sindromiche associate a Feo/Pgl sono riconducibili a quattro principali quadri clinici: la sindrome di Von Hippel-Lindau, la neoplasia endocrina multipla tipo 2 (nota anche come 2A), la neoplasia endocrina multipla tipo 3 (nota anche come 2B) e la neurofibromatosi tipo 1. Eccezionale è la presenza di Feo/Pgl nell'ambito della neoplasia endocrina multipla tipo 1; altre forme sindromiche poco frequenti e/o di più recente identificazione riguardano l'associazione di Feo/Pgl con carcinoma renale a cellule chiare e/o tumori stromali gastrointestinali (sindromi dei Pgl ereditari, sindrome di Carney-Stratakis) o con policitemia. La tabella I evidenzia la prevalenza delle diverse sindromi, la frequenza con cui il Feo/Pgl si manifesta in tali

contesti e la relazione delle manifestazioni sindromiche con i diversi geni colpiti da mutazioni patogenetiche.

nel caso dei geni che codificano per le diverse subunità (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) del complesso succinato deidrogenasi, o per proteine ad esso collegate (SDHAF2), le mutazioni sono generalmente associate alla sola comparsa di paragangliomi, spesso multipli, con localizzazione addominale (fenotipo biochimico prevalente di produzione di catecolamine) toracica o nel distretto testa-collo (fenotipo biochimico prevalente non secretorio); meno frequente la comparsa di feocromocitoma surrenalico. In alcuni casi, come sopra accennato (tabella I), è stata osservata l'associazione di mutazioni SDHB e SDHD con carcinoma a cellule chiare e di mutazioni SDHB, SDHC e SDHD con tumori stromali gastrointestinali (sindrome di Carney-Stratakis).

La presentazione sporadica

La familiarità/sindromicità di un Feo/Pgl geneticamente determinato non è sempre evidente al momento della prima diagnosi clinica. In pazienti con Feo/Pgl apparentemente sporadico e non sindromico, diversi studi hanno riportato una frequenza di mutazioni germinali in uno dei diversi geni predisponenti oscillante fra il 13 ed il 24%.
Esistono diverse possibili spiegazioni per questo fenomeno: 1) una raccolta anamnestica poco accurata o oggettivamente difficoltosa; 2) per taluni geni (ad es.: SDHB) o per specifiche mutazioni la penetranza del Feo/Pgl è incompleta e/o marcatamente età-dipendente, rendendo difficile il riconoscimento della familiarità; 3) comparsa di mutazioni de novo, che si verificano cioè nella linea germinale di un genitore. Infine, un ulteriore complicazione origina dal fatto che le mutazioni predisponenti a Feo/Pgl di alcuni geni (MAX, SDHD e SDHAF2) dimostrano un effetto legato all'origine parentale dell'allele patologico, che generalmente causa la malattia solo se ereditato dal padre.
In ogni caso, il dato rilevante è che nei pazienti Feo/Pgl il mancato riscontro di familiarità e/o di elementi suggestivi di quadri sindromici non è una condizione sufficiente per escludere una predisposizione genetica, che deve invece essere tenuta in considerazione anche nei casi apparentemente sporadici e non sindromici.

Il counseling e lo screening genetico nel Feo/Pgl

In considerazione della elevata frequenza di pazienti Feo/Pgl portatori di predisposizione genetica, una consulenza genetica e/o un colloquio con uno specialista esperto del problema appaiono irrinunciabili. Lo scopo è quello di informare il paziente della possibilità che la patologia di cui è affetto sia ereditaria e della opportunità di sottoporsi ad un esame genetico per caratterizzarla, ove presente.
L'utilità per il paziente con Feo/Pgl della ricerca di possibili predisposizioni genetiche è evidente, in quanto può consentire di riconoscere forme ad evoluzione potenzialmente aggressiva/maligna della neoplasia (ad es.: forme associate a mutazioni SDHB), ovvero di identificare precocemente condizioni morbose associate nel caso di forme sindromiche misconosciute (ad es.: carcinoma midollare della tiroide nelle forme RET associate; neoplasie del SNC, renali, pancreatiche nei pazienti con mutazioni VHL, etc.). Tali informazioni sono di estrema importanza nel pianificare un iter diagnostico ed un follow-up ottimali. D'altro canto, certamente non di minore importanza è la possibilità di identificare i familiari portatori di mutazione, con la prospettiva di interventi preventivi e/o diagnosi precoce di estrema utilità.
Un aspetto ancora in parte controverso riguarda l'identificazione dei pazienti da sottoporre a screening genetico. Non esistono dubbi circa la necessità di ricercare la mutazione genetica in causa nelle forme manifestamente familiari e/o sindromiche, mentre i pareri sono meno concordi nel caso delle forme clinicamente sporadiche e non sindromiche. Come detto, anche in questi casi il Feo/Pgl riconosce spesso determinanti genetiche, e la probabilità è maggiore nei paragangliomi extrasurrenalici, nel feocromocitoma surrenalico bilaterale e nelle forme ad esordio in giovane età (<40-45 anni). Per tale ragione, in una ottica di costo-efficacia, sono stati proposti da diversi esperti alcuni algoritmi tesi ad identificare da un lato i pazienti da sottoporre a screening e dall'altro ad ottimizzare la procedura analitica indicando la sequenza di geni da indagare in successione (dal più frequente al menofrequente); la figura 1 illustra uno di questi algoritmi.

Approfondimento

Sotto il profilo analitico, la procedura tradizionale di analisi genetico molecolare è basata sul sequenziamento secondo la tecnica di Sanger, eventualmente integrata dalla analisi Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) per la ricerca di ampie delezioni non identificabili mediante sequenziamento.

Nel caso di forme familiari e/o sindromiche è immediatamente evidente il gene da analizzare, mentre nelle forme non sindromiche la sequenza dei geni da analizzare viene suggerita dalle associazioni fenotipo-genotipo evidenziate nei diversi studi clinici e sintetizzate negli algoritmi proposti (Fig. 1). Questo approccio, denominato "targeted gene testing", comporta tempi lunghi (si consideri che è necessario attendere i risultati del sequenziamento diciascun gene prima di procedere all'analisi del successivo, in caso di negatività del precedente) e costi elevati (derivanti dall'impiego della convenzionale metodica di Sanger).

L'introduzione delle tecniche definite di "next generation sequencing" (NGS) ha certamente rivoluzionato l'approccio allo screening delle malattie genetiche; il NGS consente infatti l'analisi simultanea di tutti i geni potenzialmente coinvolti, a fronte di una sostanziale riduzione dei tempi e dei costi richiesti dall'indagine genetica. Nel caso del Feo/PGL, l'approccio NGS si è dimostrato altrettanto sensibile ed accurato nella individuazione delle mutazioni dei geni di suscettibilità rispetto alle metodiche tradizionali; nel nostro laboratorio una metodica NGS che ha contemporaneamente esaminato i geni è risultata in grado di individuare tutte lemutazioni precedentemente rilevate mediante Sanger + MLPA in una serie retrospettiva di pazienti Feo/Pgl portatori di mutazioni ed ha ridotto a meno di una settimana il tempo dal prelievo alla risposta, con un costo pari al 10-20% delle metodiche convenzionali. Da tali caratteristiche operative riteniamo derivi un rapporto costo/beneficio tale da consentire di proporre lo screening genetico in tutti i pazienti affetti da Feo/Pgl, indipendentemente dalle caratteristiche cliniche di presentazione. Ciò consentirebbe anche di evitare i non eccezionali casi di pazienti per i quali non sarebbe posta indicazione allo screening genetico sulla base dei diversi algoritmi proposti, ma che risultano nondimeno portatori di mutazioni patogene.

Sommario e raccomandazioni

Il feocromocitoma/paraganglioma riconosce spesso determinanti genetiche, che sono rilevabili nella quasi totalità delle forme familiari e/o sporadiche, e in circa il 10-20% delle presentazioni apparentemente sporadiche non sindromiche. Complessivamente, una stima conservativa porta a ritenere che almeno il 25% dei Feo/Pgl sia geneticamente determinato.

Numerosi geni sono coinvolti nella predisposizione allo sviluppo della malattia.

Il riconoscimento dei Feo/Pgl geneticamente determinati ha precise ed importanti ripercussioni sulla condotta clinica e sulla identificazione di familiari portatori di mutazione.

Sono oggi disponibili metodiche di analisi genetica estremamente accurate, rapide e relativamente poco costose che rendono consigliabile l'esecuzione di uno screening per la ricerca di mutazioni germinali in tutti i pazienti affetti da Feo/Pgl.

Tabella 1: Contesti sindromici nei quali può manifestarsi un feocromocitoma/paraganglioma.

Denominazione della sindrome	Prevalenza	Frequenza di Feo/Pgl nella sindrome	Manifestazioni associate a Pheo/Pgl	Gene mutato
Sindrome di von Hippel-Lindau	1:36.000	≈ 15%	emangioblastoma cerebellare e spinale, emangioblastoma retinico, cisti e cancro a cellule chiare del rene, cisti e neoplasie neuroendocrine del pancreas, tumore del sacco endolinfatico	VHL
Neoplasia endocrina multipla tipo 2 (2A)	1:30.000	≈ 50%	carcinoma midollare della tiroide, iperparatiroidismo primario	RET
Neoplasia endocrina multipla tipo 3 (2B)	1:1.000.000	≈ 50%	carcinoma midollare della tiroide, habitus marfanoide, neurinomi mucosi	
Neurofibromatosi tipo 1	1:3.000	≈ 1%	pigmentazione cutanea (macchie "caffè-latte"), neurofibromi cutanei, tumori del sistema nervoso periferico, noduli di Lisch nell'iride	NF1
Sindromi dei PGL ereditari (PGL1, PGL2, PGL3, PGL4)	1:300.000	100%	carcinoma renale a cellule chiare, tumore stromale gastrointestinale (GIST), adenoma ipofisario, condroma polmonare	SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, SDHA
Sindrome di Carney-Stratakis	≈ 20 famiglie	100%	tumore stromale gastrointestinale (GIST)	SDHB, SDHC, SDHD
Triade di Carney	< 100 casi	100%	tumore stromale gastrointestinale (GIST), condroma polmonare	? non ereditario
Neoplasia endocrina multipla tipo 1	1:30.000	< 1%	tumori delle paratiroidi, del pancreas endocrino e dell'ipofisi anteriore, altri tumori neuroendocrini e non	MEN1
Feo/Pgl - policitemia	≈ 10 casi	100%	policitemia, somatostatinomi multipli duodenali	HIF2α, PHD2

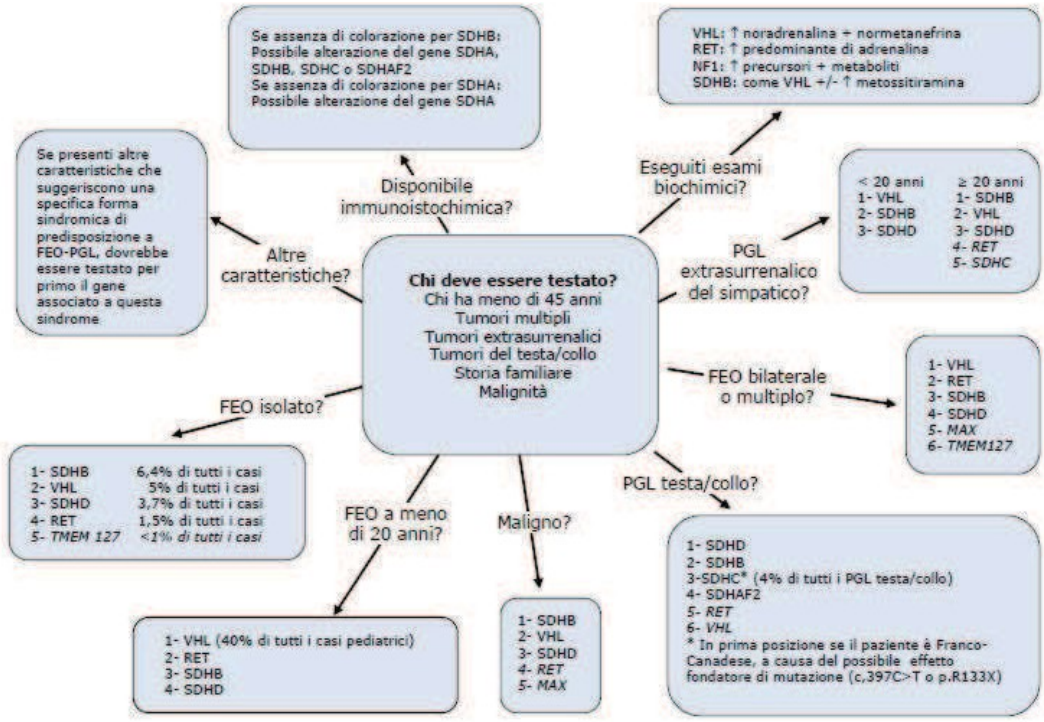


Figura 1: protocollo di screening genetico basato sulle caratteristiche fenotipiche (pannello centrale). la numerazione progressiva indica la sequenza nella valutazione dei diversi geni, dove il numero 1 rappresenta il candidato più probabile, da testare per primo. Il protocollo è tratto da [2] e si basa su dati derivati da diverse pubblicazioni. FEO = Feocromocitoma; PGL = Paraganglioma;

Bibliografia

1. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. Dahia PL. Nat Rev Cancer. 2014 Feb;14(2):108-19.
2. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. Lefebvre M, Foulkes WD. Curr Oncol. 2014 Feb;21(1):e8-e17.
3. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. King KS, Pacak K. Mol Cell Endocrinol. 2014 Apr 5;386(1-2):92-100.
4. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacchè M, Mori L, et al., Italian Pheochromocytoma/Paraganglioma Network. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May,94(5):1541-7.
5. The genetic landscape of pheochromocytomas and paragangliomas: somatic mutations take center stage. Dahia PL. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):2679-81.
6. A comprehensive next generation sequencing-based genetic testing strategy to improve diagnosis of inherited pheochromocytoma and paraganglioma. Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, Bair H, McKay K, Jafri M, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):E1248-56.
7. Screening endocrine neoplasia susceptibility genes: validation of a panel for targeted DNA sequencing of pheochromocytoma and paraganglioma. Mori L, Giacchè M, Panarotto A, Tacchetti MC, Agabiti Rosei E, Castellano M. Journal of Hypertension Vol. 31, e-suppl A, June 2013 ESH Abstract Book, e 278.

5.5 Applicazioni terapeutiche

I dati guardanti l'efficacia dei trattamenti antineoplastici sistemici per queste rare forme neoplastiche derivano da studi retrospettivi. Le raccomandazioni delle linee guida pubblicate sono quindi delle "consensus" di esperti e derivano dai pochi dati disponibili integrati dall'esperienza dei clinici coinvolti e

dall'esperienza traslata da altre neoplasie neuroendocrine.

L'implementazione di reti internazionali per la ricerca come l'European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) e il Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization (PPRSO) sono i presupposti per il miglioramento dei trattamenti in futuro. Prima di intraprendere qualsiasi trattamento compresa la decisione di non intraprendere alcun trattamento immediato vi sono alcune informazioni che devono essere ottenute e che sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1. Informazioni minime alla presentazione di pazienti con feocromocitoma e paraganglioma metastatico.

Età e sesso
Performance status e presenza di comorbidità
Localizzazione della neoplasia primitiva.
Sintomi correlati alla possible secrezione ormonale: ipertensione, stipsi, dolore
Marcatori: cromogranna A circolante, livelli plasmatici ed urinari di metanefrine, normetanefrine metossitiramina, questi ultimi rapportati alle concentrazioni urinarie di creatinina
Sindromi genetiche
Imaging scintigrafica: PET con fluoro deossiglucosio, scintigrafia con metaiodo benzyl guanidine, PET con Gallio Dotanoc
TC collo torace e addome e/o risonanza magnetica
Valutazione di progressione di malattia dopo 3 mesi in assenza di trattamento (quando applicabile)

5.5.1 Chemioterapia

La chemioterapia è una possibile arma terapeutica nella gestione multidisciplinare del paziente affetto da Feo/Pgl metastatico che mira al controllo della malattia, della secrezione di catecolamine e i sintomi correlati e quindi a preservare una buona qualità di vita dei pazienti.
Non in tutti i pazienti con Feo/Pgl avanzati è indicato un trattamento chemioterapico, una quota di pazienti infatti ha malattia indolente ed in questi casi la chemioterapia avrebbe poche chances di essere efficace. La scelta di effettuare una chemioterapia versus altre terapie o la vigile osservazione deve essere quindi decisa su base individuale da una equipe multidisciplinare con esperienza nella gestione di questi pazienti.

Elementi che orientano a propendere per un trattamento chemioterapico
Presenza di chiari segni di rapida progressione (1).
Malattia sintomatica non controllabile con farmaci anti-adrenergici (1).
L'assenza di indicazione a terapia radio recettoriale sulla base di una scarsa captazione basale (1).
La presenza di notevole carico di malattia e/o diffusione ossea secondaria estesa (1).
Buon performance status (1).
Adeguata riserva midollare (1).
Buona funzionalità epatica e renale (1).

Gli schemi chemioterapici più frequentemente utilizzati in pazienti con Feo/Pgl contengono ciclofosfamide, dacarbazina e vincristina (CVD) e/o adriamicina (CVDD o CDD). Dai dati pubblicati relativi alla casistica più numerosa di pazienti affetti da feocromocitoma/paraganglioma finora mai analizzata e proveniente dal MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas, 17 su 54 pazienti retrospettivamente analizzati (circa il 33%) dei pazienti trattati con questi schemi hanno ottenuto una risposta intesa come riduzione o normalizzazione dei parametri biochimici e dei valori pressori e del relativo utilizzo di farmaci antipertensivi e/o riduzione delle dimensioni del tumore dopo il primo ciclo di trattamento. La sopravvivenza mediana era

risultata di 6.4 anni (95% intervallo di confidenza [IC], 5.2-16.4 anni) (1).

Una alternativa al CVD o CVDD è rappresentata da una monochemioterapia con temozolomide. Tale trattamento è meno tossico dagli schemi a 3 o 4 farmaci e in una recente valutazione retrospettiva ha evidenziato un tasso di remissioni parziali paragonabile a CVD e CVDD (2,3). La risposta ai trattamenti chemioterapici può associarsi alla liberazione di catecolamine da parte del tumore con conseguenze in alcuni casi fatali. È pertanto prudente, soprattutto nei pazienti sintomatici per ipertensione, che il primo ciclo di terapia avvenga in regime di ricovero ospedaliero (2).
In caso di metastasi ossee può essere utile associare il trattamento sistemico a bisfosfonati (ad esempio acido zoledronico) o denosumab allo scopo di prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	I pazienti con Feo/Pgl in rapida progressione radiologica e/o malattia sintomatica e/o non controllabile con farmaci anti-adrenergici e/o con elevato carico di malattia, che non possono essere trattati con terapia radiorecettoriale e che presentino buon performance status e adeguata funzione midollare, epatica e renale, si potrebbe prendere in considerazione la chemioterapia (1).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, Phan A, Waguespack S, Patel S, Jimenez C. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. Cancer. 2012 Jun 1;118(11):2804-12.
2. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Leboulleux S, Jimenez C. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2014 Sep;171(3):R111-22.
3. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, Déandreis D, Borget I, Loriot C, Chougnet C, Letouzé E, Young J, Amar L, Bertherat J, Libé R, Dumont F, Deschamps F, Schlumberger M, Gimenez-Roqueplo AP, Baudin E. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. Int J Cancer. 2014 Dec 1;135(11):2711-20.

5.5.2 Terapia biologica

La recente disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare ha fornito nuove opportunità di cura promettenti. Studi biologici dimostrano come anche nei Feo/Pgl siano espressi differenti target molecolari. Dieci geni sono stati sino a oggi identificati nella patogenesi di queste neoplasie. A quelli noti da tempo come *VHL*, succinato deidrogenasi A (*SDHA*), B (*SDHB*), C (*SDHC*), D (*SDHD*), la succinato deidrogenasi AF2 (*SDHAF2*), *NF1* e *RET*, si sono recentemente aggiunti i geni oncosoppressori *MAX* (*MYC associated factor X*), che codifica per il fattore di trascrizione MAX, e *TMEM127* che codifica per una proteina di membrana di 238 aminoacidi che partecipa alla trasmissione di segnali tra membrana, Golgi e liposomi (1-4). Sulla base del meccanismo patogenetico questi geni possono suddividersi in due cluster: il CLUSTER 1 formato da geni responsabili di uno stato pseudoipossico ottenuto attraverso l'inibizione della degradazione di HIF1 (*hypoxia inducible factor 1*) come conseguenza della mutazione a carico di *VHL*, oppure attraverso una stabilizzazione di HIF1 a seguito della mutazione a carico di *SDH*; il cluster 2 caratterizzato da geni come *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* responsabili di alterazioni di recettori e proteine di trasduzione del segnale tirosinchinasi-dipendenti (Fig 1).

La mutazione a carico del gene che codifica per la sub-unità B del complesso *SDHB* è a oggi la più

importante alterazione genetica che si associa alle caratteristiche di malignità del Feo/Pgl sia sporadico sia ereditario.
Lo stato pseudo-ipossico indotto dalla mutazione a carico di *SDHB*, infatti, causa un'aumentata espressione di fattori pro-angiogenetici e fattori di crescita attraverso la cosiddetta "*hypoxia-inducible pathway*".
La valutazione delle mutazioni di *SDHB* è pertanto indicata in tutti i Feo/Pgl per una caratterizzazione di malignità. Se le mutazioni a carico del gene *SDHB* non sono presenti, è indicata la valutazione di espressione dei geni *VHL*, succinato deidrogenasi D (*SDHD*), succinato deidrogenasi C (*SDHC*), mentre la valutazione di espressione dell'oncogene *RET* è indicata quando tutte le precedenti mutazioni fossero negative o in caso di ipersecrezione di calcitonina (5-7).
La caratterizzazione bio-molecolare di queste neoplasie è di notevole importanza, perché consente di selezionare i pazienti in cluster 1 e cluster 2 attraverso il profilo genetico (8).
Sulla scorta della caratterizzazione biomolecolare, i pazienti aventi mutazioni germinali dei geni VHL, SDH A/B/C/D, o mutazioni somatiche in VHL (CLUSTER 1), potrebbero essere maggiormente suscettibili di trattamenti antiangiogenetici, viceversa maggiore attività con farmaci ad attività tirosin-chinasica, aventi come bersaglio intracellulare le pathway PI3K-AKT-mTOR o RAS-RAF-ERK potrebbero essere più attivi nei pazienti con mutazione germinale di RET, NF1, TMEM127, MAX (CLUSTER 2).
Pochi studi hanno riportato i risultati dei trattamenti con farmaci a bersaglio molecolare come everolimus, imatinib e talidomide in pazienti con Feo/Pgl (9-13). I risultati sono stati complessivamente deludenti ma poiché in tali studi il numero di pazienti considerati è stato molto basso tali dati non possono essere considerati conclusivi.

Sunitinib

Una casistica retrospettiva di pazienti osservati in 2 importanti istituzioni come MD Anderson Cancer Center di Houston e l'Istituto Goustave Roussy di Parigi, riporta i risultati di attività di sunitinib in 17 pazienti con Feo/Pgl metastatici. Otto pazienti con malattia in progressione hanno ottenuto un beneficio clinico da tale trattamento in termini di remissione obiettiva o stabilizzazione di malattia (15) **(Livello di evidenza 3).** La maggior parte di questi pazienti era portatore di mutazione SDHB. Questi risultati hanno costituito il razionale di uno studio internazionale prospettico volto a valutare l'efficacia di sunitinib versus placebo (studio FIRSTMAPP) tuttora in corso di reclutamento.
In Italia è in corso presso la fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano lo studio spontaneo, prospettico, non randomizzato di fase II (SUTNET) che testa l'attività di tale farmaco.
In conclusione, le evidenze sinora prodotte non consentono di poter proporre farmaci a bersaglio molecolare in pazienti con Feo/Pgl se non nell'ambito di trial clinici controllati.
E' fortemente raccomandato indirizzare i pazienti in centri di riferimento che aderiscano a studi clinici prospettici controllati.

Bibliografia

1. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Cancer Res 2012;18:2828- 2837
2. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23(suppl 7):vii131-vii138.
3. Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. Cancer Genetics 2012;205:1-11. .
4. Burnichon N, Lepontre-Lussey C, Laffaire J, Gadessaud N, Molinie V, Herningou A et al. A novel TMEM127 mutation in a patient with familiar bilateral pheochromocytoma. Eur J Endocrinol 2011;164:141-5.
5. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J et al. Succinate dehydrogenase B gene mutation predict serviva in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. J Clinic Endocrinol Metab 2007;92:3822-8.
6. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. Cancer Res 2003;63:5615-21.

7. Rooijenes PP, de Krijer RR, Bonjer HJ, van der Ham F, Nigg AL, Bruining HA et al. The significance of angiogenesis in malignant pheochromocytomas. Endocr Pathol 2004;15:39-45.
8. De WP, Oragano L, Rade F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. Langenbecks Arch Surg 2012;397:239-46.
9. Aliabadi H, Vredenburg JJ, Everson RG, Desjardins A, Friedman HS, Mc Lendon RE et al. Bevacizumab fails to treat temporal paraganglioma: discussion and case illustration. J. Neurooncol 2010;98:427-30.
10. Druce MR, Kaltas GA, Fraenkel M, Grass DJ, Grossman AB. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor Everolimus (RAD001). Horm Metab Res 2009;41:697-702.
11. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M et al. Rationale and evidence for Sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:5-9.
12. Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, Jonasch E, Kyle KL, Lano EA et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor Sunitinib in a patient with von Hippel-Lndau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:386-91.
13. Hahn NM, Reckova M, Cheng L, Baldridge LA, Cumming OW, Sweeney CJ. Patient with malignant paraganglioma responding to the multikinase inhibitor Sunitinib malate. J Clin Oncol 2009;27:460-3.
14. Favier J, Igaz P, Burnichon N, Amar L, Libè R, Badoual C et al. Rationale for antioangiogenic therapy in pheochromocytoma and paraganglioma. Endoc Pathol 2012; 23:34-42.
15. Ayala-Ramirez M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, Caramella C, Anderson P, Al Ghuzlan A, Waguespack SG, Deandreis D, Baudin E, Jimenez C. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(11):4040-50
16. Santarpia L, Hambra MA, Jimenez C. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: molecular signaling pathways and emerging therapies. Horm Metab Res 2009;41:680-6.
17. Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, Lee HJ, Lee KW, Bang YJ. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors of pheochromocytomas/paragangliomas. Cancer. 2012 Dec 15;118(24):6162-70.

5.5.3 Terapia medico-nucleare

La terapia medico-nucleare del feocromocitoma/paraganglioma è basata principalmente sull'uso della MIBG marcata con 131I, di uso routinario. Recentemente è stato utilizzata in pochi casi anche la terapia radiorecettoriale (PRRT) con 177Lu/90Y-DOTATOC/TATE.

131I-MIBG

La terapia con 131I-MIBG nei pazienti con FEo/Pgl maligno, positivi alla scintigrafia con 131I-MIBG, ha radici piuttosto lontane, infatti la prima esperienza è stata riportata nel 1984 da Sisson et al (1).
Da allora sono stati riportati parecchi lavori con risultati non sempre concordanti. Per standardizzare gli aspetti metodologici, nel 2008 l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) pubblica le linee guida per la terapia con 131I-MIBG (2).
Nel 2010 è stata pubblicata una review sistematica sulla terapia medico-nucleare dei tumori neuroendocrini dove comunque la terapia con 131I-MIBG era impiegata, oltre che nei Feo/Pgl, prevalentemente nel neuroblastoma. Gli autori riportano un giudizio di efficacia ma con non trascurabile tossicità ematologica e rischio di seconde neoplasie (3).
Nel 2014 viene pubblicata la prima review sistematica e metanalisi specificamente sulla terapia con 131IMIBG nel Feo/Pgl maligno, ove vengono presi in esame 17 studi per un totale di 243 pazienti. La metanalisi riporta i seguenti risultati: sul **volume tumorale**, una risposta completa, risposta parziale e stabilizzazione di malattia rispettivamente del 3%, 27% e 52% mentre sulla **risposta ormonale** sono rispettivamente del 11%, 40% e 21%. La risposta ormonale è stata superiore nei pazienti con paraganglioma.

La sopravvivenza globale a 5 anni era 45-64% e la sopravvivenza libera da malattia era 23.1-28.5 mesi. Per quanto riguarda la tossicità ematologica, viene riportata una neutropenia di grado 3-4 nel 87% dei pazienti e

una trombocitopenia di grado 3-4 nel 83% dei casi. Non viene descritta tossicità renale (4)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con feocromocitoma/paraganglioma metastatico positivo alla scintigrafia con 123/131-MIBG dovrebbe essere presa in considerazione una terapia con 131I-MIBG (4).	**Positiva forte**

Terapia radiorecettoriale (PRRT)

Feo/Pgl esprimono spesso i recettori della somatostatina.
Nei pazienti che risultano negativi alla scintigrafia con 131/123I-MIBG ma presentano una positività alla PET/CT con DOTA-peptidi analoghi della somatostatina radiomarcati, può essere valutata la possibilità della terapia radiorecettoriale con 90Y/177Lu DOTATOC/DOTATATE di cui sono riportate al momento esperienze preliminari, spesso come sottogruppo di PRRT sui NETs, con risultati promettenti ma che necessitano di conferme su casistiche più specifiche e più ampie (5-9).

Bibliografia

1. Sisson, J.C., Shapiro, B., Beierwaltes, W.H. et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. 1984 Journal of Nuclear Medicine, 25, 197–206.
2. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, et al EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131ImIBG) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 May;35(5):1039-47. doi: 10.1007/s00259-008-0715-3.
3. Gulenchyn, K.Y., Yao, X., Asa, S.L. et al. Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. 2012 Clinical Oncology (Royal College of Radiologists), 24, 294–308.
4. van Hulsteijn LT1, Niemeijer ND, Dekkers OM, et al. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Apr;80(4):487-501. doi: 10.1111/cen.12341. Epub 2013 Nov 19)
5. Imhof, A., Brunner, P., Marincek, N. et al. Response, survival,and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. 2011 Journal of Clinical Oncology, 29, 2416–2423.
6. Zovato S, Kumanova A, Dematte S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with 177Lu-DOTATATE in individuals with neck or mediastinal paraganglioma (PGL). Horm Metab Res. 2012; 44:411–414. [PubMed: 22566197]
7. van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. J Nucl Med. 2006; 47:1599–1606. [PubMed: 17015894]
8. Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, et al. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 52:334–340. [PubMed: 18480742]
9. Puranik AD, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP.Peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y/ (177)Lu-labelled peptides for inoperable head and neck paragangliomas (glomus tumours). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jul;42(8):1223-30. doi: 10.1007/s00259-015-3029-2. Epub 2015 Mar 31.

5.5.4 Chirurgia del feocromocitoma

Tecnica chirurgica: laparotomica versus laparoscopica

Dalla pubblicazione della prima serie di surrenectomie laparoscopiche ad opera di Michel Gagner nel 1992, l'approccio laparoscopico è rapidamente divenuto *standard terapeutico* nella gestione chirurgica di

molteplici patologie surrenaliche benigne e maligne, dapprima in caso di pazienti adulti, più recentemente anche in caso di patologia ad insorgenza in età pediatrica.
Molteplici studi prospettici e retrospettivi hanno confermato per la chirurgia surrenalica i vantaggi della laparoscopia, che si conferma tecnica sicura, caratterizzata da minima morbilità, breve degenza e convalescenza ed eccellente cosmesi.

Feocromocitoma

La surrenectomia è generalmente più complessa che per altre patologie primitive del surrene per la frequente coesistenza di fenomeni flogistici perilesionali e per un significativo incremento della vascolarizzazione attorno alla ghiandola.
Uno studio prospettico randomizzato di confronto tra tecnica laparotomica e laparoscopica condotto in 22 pazienti affetti da feocromocitoma sporadico non avanzato (1) **(livello di evidenza 2+**) e vari studi retrospettivi (2-11) **(livello di evidenza 3**) suggeriscono che la laparoscopia comporta una riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie, minor dolore postoperatorio, una più breve degenza ospedaliera e una riduzione della morbilità chirurgica se confrontata con la laparotomia. La durata dell'intervento, la morbilità e la mortalità appaiono sovrapponibili (1-3,7,9-11). La maggioranza degli studi riporta risultati sovrapponibili relativamente ai dati emodinamici intraoperatori (1,3,4,6,8,9,13) **(livello di evidenza 3)**; solo alcuni riportano un miglioramento del profilo emodinamico nelle coorti laparoscopiche (2,5,13). Non vi sono dati relativi ad eventuali differenze nel tasso di recidiva dopo chirurgia eseguita con le due metodiche. La mortalità non supera l'unità percentuale ed il tasso di conversione laparotomica di una procedura avviata con tecnica laparoscopica è del 5% circa.
Come per tutte le procedure tecnologicamente avanzate i risultati migliori sono ottenuti da chirurghi o centri ad alto volume.

Riconoscimento intraoperatorio di carcinoma corticale surrenalica

Considerando che il carcinoma della corticale surrenalica ha caratteristiche di *imaging* per molti aspetti sovrapponibili a quelle del feocromocitoma, può accadere che si approcci un tumore surrenalico interpretandolo come feocromocitoma, soprattutto in caso di feocromocitoma non funzionante, e di realizzare intraoperatoriamente che possa trattarsi di un adenocarcinoma corticale. Per tale motivo è in questa sede appropriato riportare la seguente raccomandazione riportata nelle linee guida SAGES (14) relative all'approccio laparoscopico della patologia surrenalica.

Tecniche chirurgiche laparoscopiche
Esistono differenti tecniche chirurgiche proposte ed utilizzate per eseguire interventi di surrenectomia. Tra queste le più frequentemente impiegate sono la via trans peritoneale con paziente in decubito laterale e la via retroperitoneoscopica (15-18):

***Surrenectomia trans peritoneale con paziente in decubito laterale*.**
E' la tecnica più utilizzata dai chirurghi generali. Garantisce un campo operatorio assai ampio e permette una chirurgia di loggia, con approccio iniziale alle strutture vascolari e rimozione della ghiandola in blocco unico con i tessuti linfo-adipo-connettivali circostanti. Per tale motivo è particolarmente apprezzata in caso di tumori voluminosi, ad incerto potenziale di malignità e in caso di pazienti obesi. Può trovare limitazioni in caso di quadri aderenziali intraperitoneali.

***Surrenectomia con approccio posteriore retroperitoneoscopico, paziente a decubito prono o laterale*.**
L'approccio posteriore è più frequentemente utilizzato dai chirurghi urologi. La via extraperitoneale offre vantaggi in termini di facilità d'esecuzione in caso di addome ostile, di ridotto dolore postoperatorio, di

immediata rialimentazione, di ricovero e convalescenza più brevi. La posizione prona permette inoltre interventi per patologia bilaterale evitando il riposizionamento del paziente sul tavolo operatorio.

I limiti di tale opzione sono rappresentati dalla impossibilità di valutare il versante peritoneale del campo chirurgico, dalla dimensione del tumore (cut-off attorno ai 4 cm), soprattutto con paziente in decubito prono, dal crescere della difficoltà tecnica in accordo con l'incremento del BMI per l'aumentata profondità del campo chirurgico, la riduzione dello spazio operatorio e, occasionalmente, per incremento significativo delle pressioni di picco nelle vie aeree legate al decubito prono.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con feocromocitoma di dimensione fino a 6-8 cm si dovrebbe prendere in considerazione una chirurgia **laparoscopica** con asportazione della ghiandola e dei tessuti linfo-adipo-connettivali circostanti (1-13).	**Positiva forte**
BASSA	Nei pazienti con feocromocitoma di dimensione superiore a 6-8 cm si dovrebbe prendere in considerazione una chirurgia **laparotomica** con asportazione della ghiandola e dei tessuti linfo-adipo-connettivali circostanti (1-13).	**Positiva forte**
BASSA	Nei pazienti con carcinoma della corticale surrenalica si dovrebbe prendere in considerazione una resezione chirurgica in un unico blocco della ghiandola e di tutte le strutture contigue coinvolte e a linfoadenectomia preferibilmente con approccio laparotomico. Qualora la diagnosi sia posta in corso d'intervento avviato con tecnica laparoscopica è fortemente raccomandata la conversione laparotomica (14).	**Positiva forte**

Surrenectomia parziale di risparmio corticale

Il moderno concetto di surrenectomia parziale (19) ha lo scopo di di mantenere la funzione corticale nei pazienti candidati a surrenectomia bilaterale per feocromocitoma. Tale indicazione si è estesa nel tempo ed è oggi considerata anche in caso di paziente con feocromocitoma monolaterale considerato a rischio di sviluppare un feocromocitoma controlaterale.

L'indicazione ad un simile intervento deriva dalla valutazione di due problematiche tra loro in contrasto: la dipendenza cronica dal supporto steroideo ed i rischi legati allo stato adrenoprivo da una parte e il rischio di recidiva del feocromocitoma dall'altra. Il rischio di dover subire un re-intervento (verosimilmente più difficile e con tasso più elevato di conversione laprotomica e di complicanze) deve essere confrontato ai rischi derivanti dall'insufficienza cronica della funzione corticale e dal trattamento medico.
Non esistono studi che valutino i risultati tecnici dal punto di vista dell'*intention to treat*; la chirurgia di risparmio è più facilmente eseguita in caso di tumori di piccole dimensioni posizionati nei settori periferici della ghiandola. Il risparmio del 15% circa del volume della corticale garantisce l'indipendenza dalla terapia steroidea nel 75-90% dei casi, a fronte di un rischio di recidiva nella porzione di parenchima risparmiata stimato al 10% a 10 anni nei pazienti con VHL e al 7% in caso di MEN2.

La chirurgia di risparmio parenchimale eseguita con tecnica laparoscopica è sicura e non espone a rischi aggiuntivi rispetto alla surrenectomia, purché affidata alle mani di chirurgi esperti. L'impiego di strumenti ad alta tecnologia (dissettori ad ultrasuoni, bipolari avanzate) ha risolto le problematiche legate al

sanguinamento dal margine di sezione parenchimale.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti con neoplasia ad incerto potenziale di malignità, neoplasia di dimensioni > 5 cm ed in pazienti con BMI >35, si potrebbe prendere in considerazione l'approccio trans-peritoneale laterale in quanto aumenta la sicurezza e la fattibilità della procedura con tecnica laparoscopica (15-18).	**Positiva debole**
BASSA	Nei pazienti candidati a surrenectomia bilaterale per feocromocitoma, la surrenectomia parziale di risparmio corticale potrebbe essere presa in considerazione come intervento di scelta (19).	**Positiva debole**

Aspetti tecnici della surrenectomia per feocromocitoma

Pneumoperitoneo

Lo pneumoperitoneo con CO2 può determinare ipercapnia ed acidosi, entrambi stimoli efficaci per il rilascio di catecolamine. Inoltre lo pneumoperitoneo determina un innalzamento delle catecolamine plasmatiche con meccanismo non del tutto conosciuto, verosimilmente per compressione del tumore o per alterazione della sua perfusione. Per tale motivo è utile il continuo interscambio di informazioni tra chirurgo ed anestesista e la riduzione ai minimi accettabili della pressione dello pneumoperitoneo.

Manipolazione della ghiandola

Una dissezione precisa e un'attenta manipolazione della ghiandola sono determinanti tecnici fondamentali per minimizzare gli effetti emodinamici del rilascio peroperatorio di catecolamine. Il chirurgo deve minimizzare la manipolazione e la compressione del surrene. Nella fase di dissezione le strutture circostanti dovrebbero essere dissecate e retratte lasciando il surrene in sede; la fascia di Gerota ed il grasso preghiandolare dovrebbero essere utilizzati come punti di presa per evitare la manipolazione diretta del surrene.

Timing del controllo/sezione della vena surrenalica.

Dati recenti dimostrano che non esiste differenza nel profilo emodinamico intraoperatorio in funzione del timing di legatura della vena surrenalica: primo tempo della procedura, ultimo tempo, risparmio della stessa in caso di chirurgia di risparmio. La vascolarizzazione neoformata rende i risvolti emodinamici intraoperatori dipendenti dalla sola manipolazione del tumore.

5.5.5 Chirurgia del paraganglioma addominale extrasurrenalico

I paragangliomi addominali sono più frequentemente maligni rispetto al feocromocitoma surrenalico, inoltre sono spesso collocati in posizioni "difficili". Per questi motivi vengono più frequentemente approcciati con

tecnica laparotomica. Tuttavia, tumori di piccole dimensioni, privi di atteggiamento invasivo e posizionati in sede favorevole possono essere asportati da chirurghi esperti in modo efficace e sicuro con tecnica laparoscopica (20).

L'approccio personalizzato a questi pazienti deve comprendere lo studio dell'assetto genetico, considerando che mutazioni del gene SDHB devono orientare verso una chirurgia eseguita nel rispetto dei criteri oncologici, stante l'elevato rischio di malignità.

Bibliografia

1. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, Rizzoni D, Giulini SM: Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. Surg Endosc 2008; 22(6): 1435-1439
2. Hemal AK, Kumar R, Misra MG, Gupta NP, Chumber S: Retroperitoneoscopic adrenalectomy for pheochromocitoma: comparison with open surgery. JSLS 2003; 7: 341-345
3. Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Tonnessen TI, Fosse E: Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. BMC Surg 2001; 1:2
4. Mobius E, Nies C, Rothmund M: Surgical treatment of pheochromocytomas: laparoscopic or conventional? Surg Endosc 1999; 13: 35-39
5. Lang B, Fu B, Ou Yang JZ, Wang BJ, Zhang GX, Xu K, Zhang J, Wang C, Shi TP, Zhou HX, Ma X, Zhang X: Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma. J Urol 2008; 179: 57-60
6. Ichikawa T, Mikami K, Suzuki H, Imamoto T, Yamazaki T, Naya Y, Ueda T, Igarashi T, Ito H: Laparosocic adrenalectomy for pheochromocytoma. Biomed Pharmacother 2002; 56 (suppl 1): 149s-153s
7. Sprung J, O'Hara JS, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL: anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. Urology 2000; 55: 339-343
8. Davies MJ, McGlade DP, Banting SW: A comparison of open and laparoscopic approaches to adrenalectomy in patients with phaechromocytoma. Anaesth Intensive Care 2004; 32: 224-229
9. Humphrey R, Gray D, Pautler S, Davies W: Laparoscopic compared with open adrenalectomy for resection of pheochromocytoma: a review of 47 cases. Can J Surg 2008; 51: 276-280
10. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh QY. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. Arch Surg 2010; 145: 893-897
11. Agarwal G, Sadacharan D, Aggarwal V Chand G, Mishra A, Agarwal A, Verma AK, Mishra SK: Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. Langenbecks Arch Surg 2012; 397: 1109-1116
12. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y: Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. World J Surg 2000; 24: 574-578
13. Kiernan CM, Du L, Chen X, Broome JT, Shi C, Peters MF, Solorzano CC: Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. Ann Surg Oncol 2014; 21: 3865-3871
14. Stefanidis D, Goldfarb M, Kerker KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD: SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. Surg Endosc 2013; 27: 3960-3980
15. Assalia A, Gagner M: Laparoscopic adrealectomy. Br J Surg 2004; 91: 1259-1274
16. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HPH, Petersenn S, Schmid KW, Mann K: Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. World J Surg 2006; 30: 899-908
17. Ramacciato G, Nigri GR, Petrucciani N, Di Santo V, Piccoli M, Buniva P, Valabrega S, D'angelo F, Aurello P, Mercantini P, Del Gaudio M, Melotti G: Minimally invasive adrenalectomy: a multicenter comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches. Am Surg 2011; 77: 409-416
18. Rubinstein M, Gill IS, Aron M, Kilciler M, Meraney AM, Finelli A, Mionzadeh A, Ukimura O, Desai MM, Kaouk J, Bravo E: prospective, randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy
19. Castinetti F, Qi XP, Walz MK et al: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total addrenalectomy in phaechromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-

based study. Lancet Oncol 2014; 15: 648-655.
20. Goers TA, Abdo M, Moley JF, MatthewsBD, Quasebarth M, Brunt LM: Outcomes of resection of extra- adrenal pheochromocytomas/paragangliomas in the laparoscopic era: a comparison with adrenal pheochromocytoma. Surg Endosc 2013; 27: 428-433

6. Neoplasia endocrina multipla di Tipo 1 (MEN1)
(Vedasi Q23-24-25 - Quesiti)

Introduzione

La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1), o sindrome di Wermer (OMIM #131100), è una sindrome ereditaria caratterizzata dall'insorgenza di tumori neuroendocrini (NET) a carico di adenoipofisi, paratiroidi, duodeno e pancreas, e più raramente stomaco, timo, bronchi e tumori endocrini del corticosurrene. A questi possono associarsi altri tumori non endocrini della pelle (angiofibromi, lipomi, collagenomi) e del sistema nervoso centrale (ependimomi, meningiomi) (1).

6.1 Epidemiologia

Si stima che la prevalenza della MEN1 sia di 1:30000 individui, con uguale distribuzione tra i due sessi (2). La MEN1 colpisce tutte le età, con un range di età tra 5 e 81 anni (3,4). Nei pazienti con MEN1, l'età media alla diagnosi di NET gastro-entero-pancreatici (GEP) e toracici è significativamente anticipata rispetto ai pazienti con forme sporadiche (5). Si stima che la prevalenza della MEN1 vari dall'1 al 18% nei soggetti con iperparatiroidismo primario, dal 16 al 38% in quelli con NET secernenti gastrina, e che sia all'incirca del 10% nei soggetti con NET-GEP e meno del 3% in quelli con tumori ipofisari (4,5).

Genetica
La MEN1 è una sindrome genetica con trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni del gene *MEN1* mappato sul cromosoma 11q13, che consta di 10 esoni (6).
Il prodotto del gene *MEN1* è la menina, una proteina acida ubiquitaria di 610 aminoacidi, che agisce come una proteina adattatrice interagendo con più partner coinvolti in numerosi processi cellulari, tra cui la regolazione della trascrizione, la replicazione e riparazione del DNA e la trasduzione del segnale. Diversi studi hanno suggerito che il gene *MEN1* rientri nella famiglia dei *tumor suppressor genes* e che, in accordo con la *two-hit hypotesis* formulata da Knudson per i tumori ereditari, negli individui che ereditano l'allele mutato del gene *MEN1*, l'inattivazione dell'altro allele porti allo sviluppo di tumori in tessuti specifici (7). E' stato riportato in letteratura un totale di 1336 diverse mutazioni (1133 germinali e 203 somatiche) (2), la maggior parte delle quali sono rappresentate da inattivazioni, a dimostrazione del fatto che *MEN1* è un gene oncosoppressore. Non sono stati rilevati *hot spot* mutazionali del gene *MEN1* e, fino ad oggi, non è stata stabilita una chiara correlazione tra eventi genetici (mutazioni geniche) e l'espressione clinica variabile della malattia (2,8).

L'analisi mutazionale del gene *MEN1* cr 11q13 deve essere effettuata in caso di diagnosi clinica di MEN1. In circa il 10% dei pazienti con una diagnosi clinica di MEN1 non è possibile identificare una mutazione nota; ciò è dovuto alla presenza di sequenze regolatrici inattivate, risultate da una mutazione puntiforme o da una piccola delezione o inserzione all'interno della regione codificante o dei siti *splices* del gene *MEN1*. In tali casi, l'analisi genetica dei familiari di primo grado di pazienti con anamnesi familiare apparentemente negativa, può essere utile per identificare eventuali nuove mutazioni (4) (**livello di evidenza 4**).

6.2 Aspetti clinici e diagnosi

La diagnosi clinica della sindrome MEN1 si basa sulla concomitante presenza di almeno due di tre classiche

manifestazioni MEN1-correlate (iperparatiroidismo primario, uno o più NET duodeno-pancreatici, adenoma ipofisario). La diagnosi di MEN1 familiare è definita dalla presenza di almeno una delle tre manifestazioni sopra-descritte in un soggetto con un familiare di primo grado affetto da MEN1 (3).
Tipicamente, i NET associati alla MEN1 insorgono due decadi prima rispetto alla controparte sporadica. Fino a poco tempo fa i NET associati a MEN1 erano considerati generalmente benigni con potenziale di malignità nelle forme a origine duodeno-pancreatica e timica. Con la nuova classificazione anatomopatologica WHO 2010 si è chiarito che tutti i NET sono potenzialmente maligni, benché l'attività proliferativa, e di conseguenza l'aggressività clinica, siano marcatamente differenti tra i NET G1, G2 e G3 (9). I NET associati a MEN1 sono generalmente NET ben differenziati G1 o G2 (5).

Iperparatiroidismo primario

L'iperparatiroidismo primario, causato da adenoma/iperplasia delle paratiroidi, rappresenta spesso la prima manifestazione della MEN1. Circa il 95% dei pazienti con MEN1 sviluppa adenomi paratiroidei (3), che sono generalmente multipli e benigni. Le principali manifestazioni cliniche dell'iperparatiroidismo primario e della conseguente ipercalcemia sono rappresentate da malattie renali (disidratazione, ipercalciuria, nefrolitiasi e, in casi avanzati, insufficienza renale), alterazioni ossee (osteopenia/osteoporosi precoce), sintomi neurologici (sonnolenza, depressione, confusione), disturbi gastrointestinali (anoressia, stipsi, nausea, vomito) e alterazioni cardiovascolari (ipertensione, evidenza di QT corto all'ECG).
Le indagini di laboratorio per diagnosticare una condizione di iperparatiroidismo primario consistono nella valutazione della calcemia (calcio ionizzato o corretto per albuminemia) e della fosforemia, della concentrazione sierica di ormone paratiroideo (PTH molecola intatta) e della calciuria su raccolta urinaria delle 24 ore. A livello strumentale, le paratiroidi adenomatose o iperplastiche possono essere localizzate mediante ecografia (US) del collo con color-doppler e scintigrafia con Tc-99m sestamibi, utile per rilevare anche le paratiroidi ectopiche. La ricerca di una condizione di iperparatiroidismo primario in un soggetto MEN1 asintomatico dovrebbe includere il dosaggio annuale delle concentrazioni plasmatiche di calcio e di PTH (4) (**livello di evidenza 4**).

NET duodeno-pancreatici

I NET duodeno-pancreatici si sviluppano in circa il 30-70% dei pazienti con MEN1 (4). Sono generalmente multicentrici con considerevole variabilità in termini di dimensioni (micro- e macro-tumori) e comportamento clinico (lesioni localizzate, invasive o metastatiche). Si stima che microadenomi multicentrici siano presenti nel 90% dei pazienti con MEN1 (10). Si riscontrano sia NET funzionanti che non funzionanti. Le principali sedi di insorgenza sono rappresentate dal pancreas in toto e dalla sottomucosa duodenale. In ordine di frequenza, i NET duodeno-pancreatici associati alla sindrome da ipersecrezione di gastrina sono i più frequenti e sono responsabili della sindrome di Zollinger-Ellison. Le sindromi da ipersecrezione ormonale insorgono frequentemente molto tempo dopo l'insorgenza dei tumori e possono suggerire l'insorgenza di metastasi (11).
Le indagini di laboratorio per la diagnosi di NET duodeno-pancreatici includono marcatori specifici (quali gastrina, insulina, glicemia, glucagone) e aspecifici come la cromogranina-A (CgA) (**livello di evidenza 4**). I NET duodeno-pancreatici possono essere individuati mediante ecografia, ecoendoscopia (EUS), risonanza magnetica nucleare (RMN) con mdc, tomografia computerizzata (TC) con mdc e indagini funzionali come la scintigrafia e la PET radiorecettoriali che utilizzano analoghi della somatostatina radiomarcati. La valutazione biochimica per la ricerca di NET duodeno-pancreatici dovrebbe includere il dosaggio annuale delle concentrazioni di gastrina, insulina, glicemia, polipeptide intestinale vasoattivo, polipeptide pancreatico, CgA (4). L'uso, tra i marcatori neuroendocrini generali, dell'NSE non è consigliato, in quanto i NET MEN1-correlati non includono generalmente forme scarsamente differenziate (12,13) (**livello di evidenza 4**).

Ad oggi non vi è un consenso definito per la valutazione radiologica ottimale, che pertanto dipenderà dalle risorse locali, dal giudizio clinico e dalle preferenze del paziente. Un protocollo di *imaging* minimo suggerito include una valutazione annuale duodeno-pancreatica mediante ecografia, EUS, RMN, o TC (4) (**livello di**

evidenza 4). In particolare la TC multistrato e l'EUS sono procedure complementari in grado di aumentare significativamente la performance diagnostica di ognuna delle due considerate singolarmente (14).

Adenomi ipofisari

Gli adenomi ipofisari insorgono in circa il 50% dei pazienti con MEN1 e circa il 2.7% di pazienti con adenomi ipofisari è affetto da MEN1 (3). Gli adenomi ipofisari MEN1-correlati, rispetto alla controparte sporadica, si presentano di maggiori dimensioni, hanno un comportamento più aggressivo ed una maggiore resistenza alle terapie. I soggetti con MEN1 devono essere valutati per la ricerca e il follow-up di adenoma ipofisari sin dall'infanzia (15). La diagnosi di adenoma ipofisario funzionante è confermata dal riscontro di elevati livelli ormonali ematici o urinari. L'*imaging* prevede l'utilizzo di RMN con gadolinio. Le indagini da mettere in atto per la ricerca degli adenomi ipofisari dipenderanno dalle risorse locali e dal giudizio clinico, e potrebbero includere una valutazione biochimica annuale della prolattina plasmatica e dei livelli di IGF-1 e la RMN dell'ipofisi con e senza mdc ogni 3 anni (4) (**livello di evidenza 4**).

Altri tumori

La prevalenza di NET a sede differente dal tratto duodeno-pancreatico è >3% nei pazienti con MEN1. Questi tumori si possono localizzare a livello dei bronchi, del timo e dello stomaco. I NET timici (carcinoidi) che insorgono nell'ambito della MEN1 sembrano avere un comportamento particolarmente aggressivo. Una TC o RMN del torace ogni 1-2 anni è raccomandata per la ricerca di NET bronchiali e timici (4) (**livello di evidenza 4**) . La scintigrafia con analoghi della somatostatina può essere anch'essa utile per la diagnosi di NET bronchiali o timici, sebbene non vi sia sufficiente evidenza al momento per raccomandarne un uso routinario (4). Un esame gastroscopico con biopsie ogni 3 anni è raccomandato nei pazienti con ipergastrinemia, dopo l'esclusione delle condizioni di false positività, per la ricerca di ulcera peptica e di NET gastrico. Gastroscopia ed EUS sono inoltre utili per l'identificazione di NET gastrici (4) (**livello di evidenza 4**).

Indagini biochimiche utili alla caratterizzazione dei tumori surrenalici devono essere effettuate nei soggetti affetti da MEN1 con sintomi o segni suggestivi di tumori funzionanti o nei pazienti con formazioni surrenaliche >1 cm. Tali indagini dovrebbero includere il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche di renina e aldosterone, il test di soppressione con desametasone a basse dosi, il dosaggio delle metanefrine plasmatiche e/o urinarie. Le catecolamine urinarie sono meno utili perché possono più frequentemente dare dei falsi negativi (16,17). Uno screening radiologico minimo dovrebbe includere l'*imaging* addominale con RMN o TC ogni 3 anni (4).

6.3 Terapia

Iperparatiroidismo primario

1) Nei pazienti con iperparatiroidismo in MEN1 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 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 (recidiva 5% vs 40% p <0.01) (18). Sebbene in casi selezionati si possa valutare l'asportazione unilaterale per ridurre il rischio di ipoparatiroidismo (19), bisogna tenere presente che l'identificazione preoperatoria della ghiandola da asportare può essere insoddisfacente (18).
Ulteriori procedure chirurgiche, che possono essere prese in considerazione, sono l'autotrapianto dopo tiroidectomia totale e la timectomia profilattica. La paratiroidectomia minimamente invasiva, al contrario, non dovrebbe essere presa in considerazione (4).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con iperparatiroidismo in MEN1 la paratiroidectomia totale o quasi totale potrebbe essere presa in considerazione come intervento di scelta (18).	**Positiva debole**

2) Nei pazienti con iperparatiroidismo 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. In particolare, recentemente sono stati valutati 33 pazienti, per un periodo di 12 mesi, nell'ambito di uno studio clinico prospettico multicentrico, e l'efficacia del cinacalcet non è stata associata ad eventi avversi. In considerazione della possibilità di recidiva 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 (20-23).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti con iperparatiroidismo in MEN1 la terapia con cinacalcet è una valida alternativa terapeutica per chi rifiuti la chirurgia o presenti controindicazioni o recidiva/persistenza dopo l'intervento chirurgico (23).	**Positiva forte**

NET duodeno-pancreatici

3) La terapia chirurgica conservativa è l'opzione di scelta nei pazienti con NET duodeno-pancreatici in MEN1? (Vedasi parte generale cap 5, paragrafo 5.4 e Q25 - Quesiti)

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 NET MEN1-correlati 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, che sono gravate da tassi elevati di mortalità e morbilità. Pertanto sono preferibili approcci più conservativi come l'escissione localizzata con linfadenectomia, la duodenectomia, da effettuare in centri di comprovata esperienza. Per i NET non funzionanti, la chirurgia è consigliata quando il tumore supera i 2 cm di diametro, poiché la probabilità di metastasi a distanza è elevata. Dal momento che i pazienti con MEN1 e NET duodeno-pancreatici <2 cm di diametro hanno una aspettativa di vita a lungo termine, è raccomandato che la chirurgia, nel tentativo di impedire la diffusione metastatica, debba essere effettuata in tumori >2 centimetri di diametro (24,25). Uno studio su 65 pazienti con NET 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 (26) **(livello di**

evidenza 2+).
Riguardo l'approccio chirurgico, quello minimamente invasivo sembra sicuro in pazienti con MEN1, come mostrato in una serie di 33 pazienti, in cui tuttavia la percentuale di complicanze post operatorie era sovrapponibile tra il gruppo sottoposto a chirurgia open e quello minimanente invasiva (laparoscopica o robotica) (27) **(livello di evidenza 2+).** 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 (28).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La terapia chirurgica conservativa dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con NET duodeno-pancreatici in MEN1 (26,27).	**Positiva forte**

4) Gli analoghi della somatostatina sono raccomandati nei NET duodeno-pancreatici con sindromi endocrine funzionanti non controllate dalla terapia sintomatica e/o in progressione tumorale?

Analogamente a quanto descritto per i NET funzionanti sporadici, specifici trattamenti medici sintomatici sono in grado di controllare i sintomi nella maggioranza dei pazienti MEN1 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 (29, 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 MEN1 confrontate con NET sporadici (30).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Gli analoghi della somatostatina dovrebbero essere presi in considerazione nei NET duodeno-pancreatici con sindromi endocrine funzionanti non controllate dalla terapia sintomatica e/o in progressione tumorale (30).	**Positiva forte**

5) Gli analoghi della somatostatina potrebbero essere usati, con malattia radiologicamente stabile, e lo sviluppo di nuovi tumori in pazienti con MEN1 e NET duodeno-pancreatici in fase iniziale?

In considerazione dell'insorgenza precoce di NET duodeno pancreatici in MEN1, 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 MEN1-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 MEN1-correlati in una fase iniziale di malattia **(31)** (livello di evidenza 3).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

BASSA	Gli analoghi della somatostatina potrebbero essere presi in considerazione nei NET duodeno-pancreatici <2cm in pazienti affetti da MEN 1 al fine di stabilizzare la malattia (31).	**Positiva debole**

6) I farmaci a bersaglio molecolare everolimus e sunitinib sono raccomandati nel trattamento 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 MEN1 con NET pancreatici in progressione (32,33) **(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 lesione tumorali (34).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	I farmaci a bersaglio molecolare everolimus e sunitinib potrebbero essere presi in considerazione nel trattamento dei NET pancreatici ben differenziati in progressione (32,33).	**Positiva debole**

Adenomi ipofisari

7) Il trattamento degli adenomi ipofisari in MEN1 è assimilabile a quello delle forme sporadiche?

Il trattamento degli adenomi ipofisari nei pazienti con MEN1 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 (35). 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 (36,37). 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 (38) **(livello di evidenza 4).**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica

BASSA	La terapia medica con agonisti della dopamina e SSA, la chirurgia, preferenzialmente con approccio endoscopico trans-sfenoidale, la radioterapia si potrebbero prendere in considerazione in pazienti con adenoma ipofisario in MEN1 (38).	**Positiva debole**

6.4 Analisi mutazionale del gene MEN1

L'analisi mutazionale del gene *MEN1* 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 MEN1-correlate; 3) identificare i familiari che non sono portatori di mutazioni del gene *MEN1*, che possono essere così giudicati non affetti dalla sindrome ed esclusi da successive valutazioni (4). L'analisi mutazionale del gene *MEN1* deve essere effettuata in: 1) un probando con diagnosi clinica di MEN1 (almeno due delle tre manifestazione 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 *MEN1*; 3) familiari di primo grado di un portatore di mutazione del gene *MEN1*, con diagnosi di MEN1 familiare; 4) pazienti con sospetto di MEN1 o MEN1 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 MEN1-correlati che non rientrano nella classica triade paratiroidi, ipofisi, duodeno-pancreas) (4) (**livello di evidenza 4**). L'analisi mutazionale del gene *MEN1* 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 MEN1-correlati prima dei 10 anni di vita, al fine di stabilire un intervento adeguato in termini di test clinici, biochimici, radiologici e terapeutici (4) (**livello di evidenza 4**) . L'individuazione di casi positivi per *MEN1* 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 (39-41).

6.5 Follow-up

Poiché la MEN1 è una sindrome complessa, associata ad un ampio spettro di manifestazioni cliniche così come a difficoltà diagnostiche e terapeutiche e ad implicazioni di natura etica, i pazienti con MEN1 devono essere seguiti per tutta la vita da specialisti dedicati, in centri di riferimento con comprovata esperienza nella gestione della MEN1 (4).

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 1998129:484–494.
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, Klo¨ppel 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, Ruszniewski 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, Santeusanio F,Lombardi G, Angeletti G, Colao AThe 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. Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, Vriens MR, Gosnell J, Shen WT3, Suh I, Liu C5, Duh QY. Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. World J Surg. 2016 Jul 11. [Epub ahead of print]
20. Moyes VJ, Monson JP, Chew SL, Akker SA. Clinical Use of Cinacalcet in MEN1 Hyperparathyroidism. Int J Endocrinol. 2010;2010:906163.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Akerström G, Stålberg P, Hellman P. Surgical management of pancreatico-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. Clinics (Sao Paulo). 2012;67 Suppl 1:173-8.
25. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, Imamura M. Surgery for a gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1. Surg Today. 2013

Mar;43(3):229-36.
26. Triponez F, Goudet P, Dosseh 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.
27. 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.
28. 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.
29. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2013 Feb;14(3):307-21.
30. 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.
31. 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.
32. 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, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13.
33. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

7. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN2)

(Vedasi Q26 - Quesiti)

7.1 Introduzione

La MEN-2 (neoplasia endocrina multipla di tipo 2) è una rara sindrome ereditaria, autosomica dominante, caratterizzata dallo sviluppo di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma mono o bilaterale e iperplasie e/o neoplasie di organi endocrini e non, in un singolo paziente (1). La prevalenza della MEN-2 è stimata approssimativamente intorno ad 1 individuo ogni 30.000 e interessa circa 500-1000 famiglie in tutto il mondo (1-3).

La sindrome viene suddivisa in tre sottotipi: MEN 2A (Sindrome di Sipple, OMIM #171400), carcinoma midollare tiroideo (MTC) familiare (FMTC) e MEN 2B (OMIM #162300) (2, 3). E' causata da una mutazione *missense* del protooncogene RET, situato sul cromosoma 10, che si traduce in una "aumentata funzione" del gene (4).
Tutte le varianti di MEN 2 mostrano un'alta penetranza per il MTC (5, 6). Il sottotipo clinico più comune di MEN2 è la MEN2A, che rappresenta più del 75% dei casi della sindrome (7, 8).

7.1.2 MEN 2A

Questa condizione si manifesta tipicamente nella terza/quarta decade di vita ed è caratterizzata dalla triade: MTC, feocromocitoma (PHEO) e iperparatiroidismo (PHPT).
Quasi il 90% dei soggetti affetti svilupperà MTC, a seconda dalla mutazione di cui sono portatori (9). Il rischio di sviluppare PHEO unilaterale o bilaterale è di circa il 57%, e il 20-30% dei portatori della mutazione svilupperà PHPT per iperplasia/adenomi paratiroidei quasi sempre multighiandolari (9-11). Nella maggioranza dei casi (circa il 95%), la MEN 2A è causata da mutazioni che colpiscono i residui di cisteina nei codoni 609, 611, 618, e 620 sull'esone 10 e, più comunemente, il codone 634 nell'esone 11 di RET (7, 12).
Alcune varianti rare comprendono la MEN 2A con lichen cutaneo amiloidosico (13, 14), e le MEN 2A con malattia di Hirschsprung (15). Il MTC è la prima manifestazione nella maggior parte delle famiglie MEN 2 a causa della sua precoce, e in generale, più elevata penetranza. Di conseguenza, alcune piccole famiglie con MEN 2A potrebbero manifestare solo MTC e quindi avere un'alta probabilità di essere considerati erroneamente come FMTC, con il conseguente pericolo che un PHEO potrebbe non essere considerato nello screening o durante la *surveillance* del paziente (9).
Sebbene la MEN 2A si definisca in presenza di MTC, PHEO e PHPT associati ad una mutazione germinale di RET, esistono alcune famiglie in cui le classiche manifestazioni della MEN 2A non si associano a nessuna mutazione nota di RET. Una diagnosi di MEN 2A potrà essere posta in un individuo con una o due delle caratteristiche cliniche tipiche di MEN 2A in cui sia identificata una mutazione di RET, oppure che abbia un parente di primo grado che presenti le manifestazioni cliniche della sindrome. In assenza di una chiara ereditarietà familiare a carattere autosomico dominante o di una mutazione di RET, almeno due delle caratteristiche cliniche classiche di MEN 2A sono necessaria per porre una diagnosi clinica. Inoltre, in presenza di una mutazione germinale di RET e in assenza di qualsiasi sintomo o segno clinico, tale individuo è a rischio di sviluppare le problematiche cliniche di MEN 2A, e pertanto dovrà essere adeguatamente monitorato).

7.1.3 Carcinoma midollare della tiroide (FMTC)

La separazione tra FMTC e MEN 2A in letteratura è un argomento controverso. La definizione più stringente è una trasmissione multigenerazionale di MTC in cui nessun membro della famiglia abbia PHEO o PHPT (16), una definizione meno rigida è la presenza di MTC in quattro membri affetti della famiglia, senza altre

manifestazioni di MEN 2A (7). Il dibattito riguardo a questa distinzione è dovuto al fatto che una categorizzazione prematura di una famiglia, con un piccolo numero di individui affetti MTC, come una FMTC potrebbe mascherare e/o ritardare l'eventuale diagnosi di un PHEO (17). L'età di insorgenza tipica di questa condizione è più tardiva rispetto a quella della MEN 2A, e la penetranza del MTC è inferiore (18, 19). Nel FMTC le mutazioni germinali più frequentemente riscontrate sono quelle dei codoni 609, 611, 618, e 620 nell'esone 10; codone 768 nell'esone 13; e codone 804 nell'esone 14 (7). Quando FMTC è associato con mutazioni del codone 634 nell'esone 11, non è quasi mai C634R, ma molto più comunemente C634Y). Attualmente l'FMTC è visto come una variante fenotipica della MEN 2A con ridotta penetranza per PHEO e PHPT, piuttosto che una entità distinta.

7.1.4 MEN-2B

E' la forma più rara e aggressiva di MEN 2 a causa dello sviluppo più precoce del MTC (20, 21). L'età media di insorgenza del MTC, infatti, è anticipata di circa 10 anni rispetto a quanto accade nella MEN 2A (9, 20, 22). Più del 50% dei casi sono causati da mutazioni germinale di RET *de novo*(23, 24). La mutazione M918T (esone 16) è presente in> 95% dei pazienti con MEN 2B (7). Come la MEN 2A, anche la MEN 2B è associata con il PHEO (circa nel 50% dei casi), al contrario si distingue per l'assenza di PHPT e la presenza di caratteristiche fenotipiche tipiche che includono anomalie muscolo scheletriche (habitus marfanoide, piede cavo, pectusexcavatum, debolezza muscolare prossimale), neuromi delle labbra, della lingua e della congiuntiva, ganglioneuromatosi e malformazioni urinarie e soprattutto ganglioneuromatosi intestinale (25-29).
La MEN 2B presenta una morbilità sindromica più grave e più precoce, correlata principalmente al MTC (12, 30) e alla ganglioneuromatosi intestinale (9, 29). La possibilità di diagnosi precoce dei portatori ha consentito di effettuare la tiroidectomia profilattica nella MEN2B molto anticipatamente rispetto al passato. Inoltre la diarrea causata dal MTC, come sindrome paraneoplastica, combinata con i disturbi della motilità intestinale derivanti dalla ganglioneuromatosi può ridurre drasticamente la qualità di vita dei pazienti. Grazie ai miglioramenti della gestione del PHEO, come per la MEN2A, anche nella MEN2B questa patologia non rappresenta più una delle principali cause di morte dei pazienti affetti (9).

7.1.5 Aspetti genetici della MEN 2

RET

Il gene RET si trova nell'area centromerica del cromosoma 10 (10q12.2) e codifica per un recettore tirosinochinasico transmembrana, chiamato RET, che lega fattori di crescita della famiglia del *glial-derived-neurotrophic-factor* (GDNF). La MEN 2 deriva da una mutazione ereditaria di RET consistente in una singola sostituzione aminoacidica. Tale mutazione provoca un'attivazione costitutiva del recettore con conseguente aumentata funzione di questo protooncogene (1, 9, 31).
Circa il 98% dei pazienti affetti da MEN 2 sono portatori di una mutazione germinale di RET (9). Le mutazioni possono essere localizzate negli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16. In particolare, mutazioni *missense* in una delle sei cisteine nel dominio extracellulare di RET (609, 611, 618, 620, 630 nell'esone 10 e 634 nell'esone 11) sono responsabili per la maggior parte dei casi di MEN 2A (93-98%) e per una parte importante dei casi di FMTC (80-96%). L'ottantacinque per cento dei pazienti con MEN 2A hanno una mutazione del codone 634, particolarmente C634R, che risulta strettamente connessa alla presenza di PHEO e/o PHPT (18). Al contrario, la maggior parte dei casi di MEN 2B sono associati a mutazioni nel dominio tirosino-chinasico intracellulare di RET: oltre il 95% dei pazienti MEN 2B portano la mutazione M918T nell'esone 16, mentre circa il restante 5% hanno una sostituzione A883F nell'esone 15 (20,21).
Nell'ultimo decennio, inoltre, sono state riscontrate mutazioni nell'esone 8 in una famiglia FMTC) e altre mutazioni *missense*, infrequenti, negli esoni 14, 15 e 16 (rispettivamente sui codoni 804 e 806, 904, e 922) in pazienti
affetti da MEN 2B (9, 12, 33) (**livello evidenza 3 e 4**).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nel sospetto di MEN 2A si dovrebbe prendere in considerazione come un'analisi mutazionale *single o multi-tiered* per rilevare le mutazioni RET nell'esone 10 (codoni 609, 611, 618, e 620), esone 11 (codoni 630 e 634), e esoni 8, 13, 14,15, e 16 (9, 12, 21, 33)	**Positiva forte**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Il sequenziamento dell'intera regione codificante per RET potrebbe essere considerata nei casi in cui il metodo di test iniziale non abbia identificato la mutazione in un contesto clinico di MEN, o in quei casi in cui vi sia discrepanza tra fenotipo MEN 2 e genotipo atteso (9, 12).	**Positiva debole**
BASSA	Nei pazienti con fenotipo MEN 2B si dovrebbe prendere in considerazione un test per la mutazione di RET sul codone M918T dell'esone 16 e, se negativa, per la mutazione sul codone A883F dell'esone 15. Un sequenziamento dell'intera regione codificante di RET deve essere eseguito quando non siano state riscontrate mutazioni in questi due esoni (9, 12, 21).	**Positiva forte**

Correlazione genotipo-fenotipo e misure profilattiche derivanti

La MEN 2 mostra una correlazione genotipo-fenotipo molto forte. Le specifiche mutazioni di RET correlano con la variante clinica di MEN 2 e sono quindi associate, non solo a particolari fenotipi clinici, ma anche ad un diverso decorso e una diversa prognosi della malattia. Infatti, anche l'aggressività del MTC correla con le mutazioni di RET e questa stretta correlazione contribuisce alla gestione clinica della patologia tiroidea, e più in generale dei pazienti con MEN 2 (1, 9).
Il MTC rappresenta la prima manifestazione clinica nella MEN 2 ed è la principale causa di morbilità e mortalità. L'identificazione precoce di un MTC, soprattutto nei pazienti con MEN 2B, è di fondamentale importanza a causa della tendenza di questa neoplasia a metastatizzare molto precocemente. Il riconoscimento dei portatori del gene RET mutato, rende possibile la prevenzione e la cura del MTC, eseguendo una tiroidectomia profilattica prima della comparsa del tumore. Inoltre il test è importante anche per ridurre il rischio di mancato riconoscimento di un PHEO che, nell'ambito della sindrome, potrebbe essere associato al MTC (1, 9).
La determinazione dello stato di portatore di MEN 2, quindi, è uno dei pochi esempi di test genetico che impone e consente un intervento clinico altamente efficace (35-37). Infatti, la mutazione è caratterizzata da una penetranza completa o quasi completa, il test è altamente affidabile, l'organo a rischio è sacrificabile o sostituibile con una terapia, l'intervento per asportare l'organo a rischio ha minima morbidità e virtualmente nessuna mortalità ed esiste un test, come la calcitonina, per determinare se l'intervento è stato efficace e curativo.
Ormai vi è consenso riguardo la decisione di basare la tiroidectomia profilattica prevalentemente sul risultato del test mutazionale di RET, piuttosto che sui test per il dosaggio della calcitonina (Ct) (38).
Uno studio di coorte ha valutato 46 soggetti, affetti da MEN-2A o FMTC, stratificati in due gruppi di rischio per MTC, in base alla mutazione di cui erano portatori. I soggetti sono stati sottoposti a tiroidectomia profilattica ad un'età compresa tra i 4 e i 21 anni e poi seguiti a lungo termine con un follow-up medio di 6.4 anni. Degli 11 soggetti appartenenti alla categoria a minor rischio (livello 1), 7 avevano una iperplasia delle cellule C (CCH) all'esame istologico, due un MTC allo stadio 1 (T1) e due non presentavano nessuna

alterazione. Tra i 35 soggetti con rischio più elevato (livello 2), 11 presentavano CCH, 21 avevano un tumore T1, 1 paziente presentava un tumore T2, un altro soggetto un tumore T3 e in 1 caso veniva riportata una diagnosi patologica di Tx. Quarantuno su 46 pazienti sono risultati completamente curati durante il follow-up a lungo termine. Al contrario 5 soggetti (11%) hanno mostrato una persistenza o una recidiva del MTC, intesa come elevati livelli di Ct basale, o dopo stimolo, in assenza di manifestazioni cliniche della malattia (in nessuno dei 5 pazienti "non curati" sono stati dimostrati noduli, palpabili o all'*imaging* radiologico). Questi 5 soggetti appartenevano tutti al livello 2 di rischio e, sebbene l'età media al momento dell'intervento tra i due gruppi (livello 1 e 2) non differisse in maniera significativa (11.1±4 anni livello 2 vs 11.8±5 livello 1), i 5 pazienti erano stati operati tutti in età più avanzata, tra i 13 e i 18 anni. Lo studio mette inoltre in evidenza una progressione dello stadio del MTC età-correlata (39) (**livello evidenza 2+).**

Un altro studio, pubblicato nel 2005 sul New England Journal of Medicine, ha valutato 50 pazienti, di età compresa tra i 3 e i 19 anni, identificati consecutivamente come portatori di una mutazione di RET caratteristica della MEN-2A, attraverso un programma di screening genetico, e successivamente sottoposti a tiroidectomia totale. Ogni paziente, da 5 a 10 anni dopo l'intervento chirurgico (follow-up medio 7 anni), è stato valutato sia clinicamente che attraverso il dosaggio dei livelli plasmatici di Ct dopo stimolo. In 44 pazienti (88%), e, in particolare, in tutti coloro che avevano subito la tiroidectomia totale prima degli otto anni di età, non vi era alcuna evidenza di MTC persistente o ricorrente. I 6 pazienti che avevano valori di Ct, basali o stimolati, aumentati dopo l'intervento sono stati considerati affetti da un MTC residuo. L'outcome dei pazienti è stato poi correlato con diversi fattori: l'età al momento dell'intervento, il risultato istologico della tiroidectomia (non evidenza di malattia, CCH isolata, MTC), la presenza o assenza di metastasi linfonodali, il livello preoperatorio della Ct stimolata e la specifica mutazione del codone di RET. I risultati di questo studio hanno dimostrano che vi è una minore incidenza di malattia, persistente o ricorrente, nei bambini sottoposti a tiroidectomia totale prima degli otto anni di età e in coloro che non avessero metastasi linfonodali cervicali. Quindi, il fattore prognostico più importante per l'outcome, per quanto riguarda bambini portatori di un allele RET mutato per MEN 2A, risulta essere la tempistica della tiroidectomia (40). **(livello evidenza 3).**

Inoltre, numerosi altri report o case series hannosottolineato l'importanza della tiroidectomia profilattica in età precoce come l'unica strategia in grado di modificare l'andamento del MTC nei pazienti affetti da MEN 2A, consentendo una reale cura del MTC stesso (41-43) (**livello evidenza 3**).

Alcuni lavori hanno correlato l'incidenza di metastasi linfonodali dopo tiroidectomia profilattica con i livelli di calcitonina basale cercando un *cut-off* che potesse indicare quando estendere la dissezione linfonodale al comparto centrale. In particolare, uno studio multicentrico francese del 2011 ha valutato retrospettivamente 170 casi di giovani pazienti affetti da mutazione germinale di RET e sottoposti a tiroidectomia profilattica prima dei 21 anni. In questa coorte di pazienti, con follow-up medio di 5.8 anni (range 0.01-28.7 anni), nessun paziente con livelli di calcitonina basale < 31 pg/ml aveva evidenza né di interessamento linfonodale (staging N1) né persistenza o recidiva di malattia **(44) (livello di evidenza 3) .** Sulla base di questi dati e di altre evidenze, derivate da studi su casistiche miste di MTC sporadici ed ereditari (45) (**livello di evidenza 3**), si ritiene che possa essere adeguata la sola tiroidectomia totale senza dissezione del comparto centrale in bambini affetti da MEN 2A con livelli di calcitonina basale <30-40 pg/ml, al fine di minimizzare i rischi di danno paratiroideo e del nervo laringeo ricorrente.

Per quel che riguarda soggetti a rischio di MEN 2B ereditaria nota, il test genetico deve essere eseguito subito dopo la nascita. Infatti, alcuni studi retrospettivi o prospettici, su piccoli gruppi di bambini affetti da MEN2B, hanno riscontrato metastasi linfonodali già durante il primo anno di vita e pertanto hanno suggerito la tiroidectomia profilattica entro il primo mese (43,44) (**livello evidenza 3**). Nonostante l'esiguità dei campioni e le casistiche miste in alcuni casi (MEN 2A e 2B), in considerazione della rarità della patologia e della gravità del MTC e le sue ricadute prognostiche la forza della raccomandazione risulta comunque forte. Dato il valore limitato della Ct nel primo mese di vita, l'indicazione alla dissezione del comparto centrale viene posta sulla base della possibilità di identificare le paratiroidi in sede intraoperatoria. Solo in assenza di linfonodi sospetti ed in caso di impossibilità ad identificare le paratiroidi il chirurgo dovrebbe considerare di rinunciare alla dissezione del comparto centrale.

Diverse società scientifiche, negli anni, hanno suddiviso i pazienti portatori di una mutazione germinale di RET in categorie di rischio differenti, in base alla specifica mutazione diagnosticata.
Nel 2009 le linee guida della American ThyroidAssociation (ATA) (12), in seguito al riconoscimento di un rischio più elevato per la mutazione sul codone 634 e ad alcune nuove acquisizioni riguardo mutazioni su altri codoni (22), avevano proposto un sistema classificativo a 4 livelli di rischio (A-D con livello di aggressività massimo per il gruppo D). Nell'attuale e più recente revisione delle linee guida ATA, tuttavia, i primi due livelli di rischio (A e B) sono stati associati in un'unica classe definita a rischio moderato (MOD) e i livelli C e D sono stati ridefiniti rispettivamente ad alto rischio (H) e a rischio più alto (HST) (50). Quello che ne risulta è lo schema classificativo ATA, come mostrato in tabella 1 (Tab.1).
Anche in queste LG AIOM/ITANET suggeriamo di adottare e fare riferimento a questi livelli di rischio ATA, poiché risultano essere quelli più diffusamente accettati ed utilizzati a livello internazionale.

Tabella 1. Livelli di rischio ATA per lo sviluppo di MTC in MEN 2 e tempistiche terapeutiche suggerite

Livello di rischio ATA revised 2015 (ATA 2009)	Codoni mutati	Età per RET test	Età per prima ecografia collo	Età per prima Ct	Età per tiroidectomia profilattica
HST (D)	883, 918	il prima possibile, comunque entro il 1° anno	il prima possibile, comunque entro il 1° anno	6 mesi, se non ancora eseguita tiroidectomia	il prima possibile, comunque entro il 1° anno, a volte anche entro il primo mese.
H (C)	634	< 3-5 anni	tra i 3-5 anni	tra i 3-5 anni	prima dei 5 anni
MOD (B)	609, 611, 618, 620, 630	< 3-5 anni	5 anni	5 anni	5 anni. Una dilazione oltre i 5 anni può essere considerata solo se sono presenti stringenticriteri[1] alla valutazione semestrale-annuale
MOD (A)	768, 790, 791, 804, 891	< 3-5 anni	5 anni	5 anni	Un dilazione oltre i 5 anni può essere considerata solo se sono presenti stringenticriteri[1] alla valutazione semestrale-annuale

[1]Normali livelli di Ctbasale±stimolata, eco collo normale, anamnesi familiare positiva per MTC poco aggressivo, preferenze della famiglia. In assenza di pentagastrina, il test con infusione di calcio può sostituire la precedente metodica.

Le informazioni del test genetico possono essere utili anche per valutare il rischio di sviluppo di PHEO. Gli individui con mutazioni di RET nei codoni 609, 611, 618, 620, 630, 634, 790, V804L, 883, 918 o 922 dovrebbero essere regolarmente sottoposti a screening per PHEO attraverso determinazioni annuali delle metanefrine e normetanefrine urinarie. Al contrario, è ragionevolmente e generalmente accettato che lo sviluppo di un PHEO sia improbabile nei pazienti con mutazioni del codone 768 e V804M (9).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei soggetti con mutazioni ATA-HST (D) si dovrebbe prendere in considerazione la tiroidectomia totale profilattica il prima possibile e comunque entro il 1° anno di vita, talora anche entro il primo mese, in centri chirurgici terziari e con esperienza (9, 12, 50).	**Positiva forte**
BASSA	Nei soggetti con mutazioni ATA-H (C) si dovrebbe prendere in considerazione la tiroidectomia totale profilattica prima dei 5 anni, in centri chirurgici terziari e con esperienza (9, 12, 50).	**Positiva forte**
BASSA	Nei soggetti con mutazione ATA-MOD (A e B) la tempistica per la tiroidectomia totale profilattica dovrebbe essere presa in considerazione sulla base dei risultati del monitoraggio di Ct ed eco collo, ma il follow-up deve essere stretto (6 mesi-1 anno) e di lunga durata (vedi Tab 1 e nota 1-Tab 1). In alternativa la tiroidectomia totale profilattica può dovrebbe essere presa in considerazione intorno ai 5 anni, in centri chirurgici terziari e con esperienza (9, 12, 50).	**Positiva forte**
BASSA	La dissezione del comparto centrale durante tiroidectomia profilattica in soggetti affetti da MEN 2A dovrebbe essere presa in considerazione nei casi con valori di Ct basale > 30-40 ng/ml e/o con evidenza all'imaging radiologico di interessamento linfonodale (44, 45).	**Positiva forte**
BASSA	In tutti i pazienti con anamnesi personale di CCH, MTC, o MEN 2 dovrebbe essere preso in considerazione il test mutazionale per RET 0).	**Positiva forte**
BASSA	Una volta che una mutazione germinale di RET è stata identificata in una famiglia, l'analisi mutazionale per RET dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i parenti di primo grado del portatore noto della mutazione. Anche nei parenti il test dovrebbe essere fatto prima dell'età raccomandata per la tiroidectomia profilattica, quando possibile (9, 12, 50).	**Positiva forte**
BASSA	In tutti i soggetti con anamnesi familiare positiva per MEN 2 o FMTC, e a rischio di aver ereditato la sindrome, si dovrebbe prendere in considerazone test mutazionale per RET. Per la MEN 2B questo deve essere fatto poco dopo la nascita. Per la MEN 2A e il FMTC dovrebbe essere fatto entro i 5 anni di età (9, 12, 52).	**Positiva forte**
Qualità globale delle evidenze	**Raccomandazione clinica**	**Forza della raccomandazione clinica**

BASSA	Il test mutazionale per RET dovrebbe essere preso in considerazione in individui con malattia Hirschprung (9, 12, 50).	**Positiva forte**
BASSA	Nei parenti a rischio in famiglie che presentino i criteri clinici di una MEN 2A o 2B, senza evidenza di una mutazione, nonostante sequenziamento dell'intera regione codificante per RET, si potrebbe prendere in considerazione lo screening periodico (1- 3 anni), con metodiche convenzionali, per MTC, PHEO e PHPT 0).	**Positiva debole**
BASSA	Un *counseling* genetico da parte di un genetista, o di un altro professionista qualificato, potrebbe essere preso in considerazione, prima e dopo il test, al probando (9, 12, 50).	**Positiva debole**

Le singole componenti della sindrome MEN-2 (MTC, PHEO e PTHP), per quel che riguarda gli aspetti diagnostici e i possibili approcci terapeutici, non differiscono dalle forme sporadiche e sono di seguito trattate

7.2 Carcinoma midollare tiroideo (MTC)

7.2.1 Aspetti clinici

Il MTC sporadico si presenta clinicamente come una lesione nodulare solida, singola e unilaterale, al contrario una presentazione multifocale, talvolta bilaterale e associata a un'iperplasia delle cellule C parafollicolari, è riscontrata soprattutto nelle forme a trasmissione familiare.
Alla palpazione la lesione può risultare dolente in alcuni casi. Si presenta tipicamente ai due terzi superiori di ciascun lobo della ghiandola tiroidea riflettendo la distribuzione anatomica delle cellule parafollicolari.
Localizzazioni linfonodali cervicali sono presenti in una percentuale che varia dal 50 al 70% dei pazienti alla diagnosi, anche in base al T del primitivo, e possono talvolta essere il primo segno di presentazione della malattia (51, 52),più frequentemente in pazienti con malattia plurifocale(53).
Metastasi a distanza alla diagnosi sono presenti nel 5-10 % dei pazienti e le sedi più comunemente interessate sono il fegato, i polmoni e le ossa, più raramente la cute e l'encefalo (52).
Un coinvolgimento clinico sistemico può verificarsi in seguito alla secrezione ormonale da parte del tumore. Infatti, la secrezione di calcitonina (Ct), peptidi correlati alla Ct e altre sostanze, può causare diarrea e flushing prevalentemente in pazienti con malattia avanzata.
In rari casi, il MTC può provocare la sindrome di Cushing a causa di una produzione ectopica di corticotropina (ACTH).
Sintomi correlati alla presenza di metastasi a distanza quali compressione o alterazioni del SNC, ostruzione delle vie aeree e del tratto digestivo superiore si verificano in corso di malattia avanzata e richiedono molto spesso un trattamento mirato.
Meno frequentemente, il MTC può essere diagnosticato nell'ambito di *work-up* per MEN 2, nel caso quest'ultimo sia avviato in seguito al riconoscimento della sindrome per una patologia associata (feocromocitoma o iperparatiroidismo).

7.2.2 Aspetti diagnostici

La diagnosi di MTC vede l'integrazione di alcuni parametri biochimici e diverse metodiche di imaging e

strumentali.

FNA

L'agoaspirato tiroideo (FNA) risulta una metodica utile nella diagnostica della patologia nodulare tiroidea. Le caratteristiche citologiche più comuni del MTC comprendono: abbondante cellularità, assenza di colloide e presenza di amiloide; presenza di polimorfismo cellulare con cellule di forma rotonda, ovalare e fusata (spindlecells); assenza di follicoli o strutture papillari; nuclei prevalentemente eccentrici, di dimensioni aumentate e con cromatina con aspetto granulare definito a "sale e pepe" tipico dei tumori neuorendocrini; possono essere presenti cellule binucleate e multinucleate, inclusioni nucleari, elementi gigantocellulari, oncocitari, cellule chiare e cellule simil small cell carcinoma (54,55).
L'immunocitochimica permette di incrementare l'accuratezza diagnostica della FNA, infatti il MTC mostra un profilo immunocitochimico positivo per calcitonina, CEA, marker neuroendocrini (CgA, sinaptofisina) e TTF-1, e negativo per tireoglobulina.
L'accuratezza diagnostica di questo esame è del 50-80%; nessuna di queste caratteristiche citologiche è infatti prettamente esclusiva del MTC. Una recente metanalisi di Trimboli et al. del 2014 basata su 15 articoli, pubblicati tra il 2004 e il 2014 per un totale di 641 casi di MTC sottoposti ad agoaspirato, ha messo in evidenza come la FNA sia in grado di diagnosticare correttamente il MTC in circa la metà dei casi (56 % dei MTC confermati all'istologia sono stati correttamente diagnosticati tramite FNA) e, di conseguenza, come sia necessario associare altre tecniche diagnostiche all'agoaspirato al fine di evitare falsi negativi (56) (**livello evidenza 2+).**
Alcuni studi hanno valutato l'utilità del dosaggio della Ct sul liquido di lavaggio ago (Ct-FNA) riscontrandone un'elevata accuratezza diagnostica nel predire un MTC (57,58) (**livello evidenza 3**) (**livello di evidenza 2+**), Sono stati proposti dei valori di cut-off per la Ct-che tuttavia non sono ancora standardizzati (59).
In conclusione, il dosaggio della Ct su liquido di lavaggio andrebbe eseguito sui noduli tiroidei sottoposti a FNA con citologico inconclusivo o suggestivo di MTC, sui linfonodi, in caso di sospette localizzazioni secondarie da MTC e in quei pazienti con lesioni tiroidee e livelli sierici elevati di Ct.

Diagnostica di laboratorio

Il dosaggio della Ct di routine in tutti i soggetti con noduli tiroidei è tuttora argomento di dibattito. A seconda dello Stato di provenienza degli esperti, che si sono espressi in merito, il parere può essere discordante e anche altre linee guida hanno affrontato l'argomento senza risolvere completamente la questione. Le linee guida ATA non si esprimono né a favore né contro il suo dosaggio routinario, al contrario una panel di esperti dell'ETA ne raccomanda l'impiego.
Alcuni studi, su casistiche estremamente numerose di pazienti (60-62), si sono occupati del valore della Ct nello screening dei noduli tiroidei. In particolare, uno studio del 2004 (60) ha dimostratol'utilità della Ct per una diagnosi precoce del MTC, che ha consentito tassi di remissione significativamentesuperiori nel follow-up dei pazienti screenati con Ct (59%) vsquelli ottenuti nel gruppo di controllo (2.7%) p= 0.0001 **(livello evidenza 2+).**
E' necessario tenere in considerazione molteplici fattori che possono interferire con il suo dosaggio e generare falsi positivi: utilizzo di inibitori di pompa protonica, alcool, gravidanza e allattamento, infezioni, ipercalcemia, iperparatiroidismo, insufficienza renale, tiroidite autoimmune, leucemia, mastocitosi, carcinoma polmonare a piccole cellule, carcinoma del pancreas e mammella, altri NET. Per tale motivo è necessario escludere che l'aumento della calcitonina sia secondaria ad uno dei fattori sopra-elencati, ripetendo il dosaggio, quando possibile, dopo eliminazione del fattore confondente.
In considerazione di tutti gli elementi sopracitati, si ritiene comunque indicato e raccomandato il dosaggio della calcitonina in tutti i pazienti con riscontro di nodulo singolo o gozzo nodulare.

Inoltre va considerato che un valore basale di Ct> 100 pg/ml (eseguito con metodica IRMA o ICMA) è molto sospetto per MTC (valore predittivo positivo del 100% in alcune serie) (61,62).

Alcune sostanze, tra cui la Pentagastrina (Pg, al momento non reperibile in Italia) e il Calcio (Ca), stimolano

il rilascio di Ct dalle cellule neoplastiche del MTC, aumentandone i livelli plasmatici e di conseguenza la sensibilità diagnostica della calcitonina basale. Alcuni dati disponibili suggeriscono che la specificità della Ct è migliorata dai test di stimolo (60).
Nella pratica clinica un test di stimolo andrebbe eseguito in pazienti con nodulo singolo o GMN e valori basali di Ct compresi tra il limite superiore di normalità (sesso e metodo specifico) e 100 pg/ml (63-66).
La valutazione preoperatoria nel caso di sospetto MTC (evidenziato tramite FNA o dosaggio di Ct) dovrebbe includere inoltre il dosaggio di CEA e la ricerca di mutazione del proto-oncogene RET. Per un sospetto MTC, nell'ambito di una MEN 2, in fase preoperatoria trovano indicazione e sono raccomandati i dosaggi di Calcemia corretta per albumina, fosforemia e PTH per escludere una diagnosi di PHPT, e la valutazione di metanefrine e normetanefrine urinarie delle 24 ore per escludere la presenza di PHEO ed evitare eventuali crisi ipertensive durante l'intervento chirurgico.

Diagnostica strumentale

Le metodiche di imaging rivestono un ruolo cruciale nella diagnosi del MTC.
L'ecografia permette di caratterizzare il nodulo sospetto, identificare altre lesioni nodulari o linfonodali sospette e guidare l'esecuzione della FNA; pochi studi hanno valutato le caratteristiche ecografiche del MTC e uno studio ha confrontato il pattern ecografico del carcinoma papillifero (PTC) rispetto al MTC non trovando significative differenze (67).
Nel caso di MTC metastatico è raccomandato l'utilizzo di altre metodiche di imaging; TC per identificare metastasi polmonari o linfonodali mediastinche. TC trifasica multistrato (TCMS) e RM, entrambe con contrasto per la localizzazione delle metastasi epatiche. RM e scintigrafia ossea nello studio di metastasi ossee.
Uno studio del 2005 ha messo in evidenza che il rischio cumulativo di metastasi a distanza, in un setting di prima chirurgia per MTC, compare a cominciare da valori di Ct basale di 400 pg/ml. Il rischio cumulativo ed il cut-off di Ct identificato non differivano significativamente tra pazienti affetti da MTC sporadico ed ereditario (45) (**livello evidenza 3**). Un altro lavoro, proveniente dallo stesso gruppo, ha valutato 300 pazienti prima della tiroidectomia e non ha riscontrato metastasi a distanza per valori di Ct< 500 pg/ml (76) (**livello evidenza 3)**.
Pertanto l'ecografia del collo è indicata e deve essere eseguita in tutti i pazienti con MTC. TC collo e torace, TCMS/RM epatica e scintigrafia ossea trovano indicazione in tutti i pazienti con malattia disseminata e segni o sintomi di metastasi locali o a distanza, ed in tutti i pazienti con valori basali di Ct> 500 pg/ml, per permettere un adeguato staging preoperatorio e per la ricerca di foci di recidiva postoperatoria di malattia.
Per quel che riguarda le metodiche di medicina nucleare nella stadiazione del MTC, vi sono evidenze contrastanti. Alcuni autori descrivono una minor efficacia dell'imaging funzionale nel rilevare le lesioni metastatiche da MTC, rispetto a metodiche radiologiche (68,69). Al contrario, in altri studi, la ^{18}F-FDG PET/TC e ^{18}F-DOPA PET/TC hanno dimostrato una superiorità rispetto all'imaging tradizionale nella localizzazione di metastasi a distanza (70,71).
Nel caso di MTC riscontrato incidentalmente dopo tiroidectomia è necessario eseguire il dosaggio della Ct, lo screening della mutazione RET ed un'ecografia del collo per valutare l'eventuale presenza di malattia residua o localizzazioni linfonodali.

7.2.3 Aspetti terapeutici

Trattamento chirurgico

La chirurgia rappresenta la terapia d'elezione del MTC. La tiroidectomia totale con dissezione dei linfonodi cervicali, in base ai valori di Ct preoperatorii e dei rilievi all'ecografia del collo, rappresenta il trattamento standard sia del MTC ereditario che sporadico ed è l'unica terapia, al momento, in grado di ottenere una guarigione) (**livello evidenza 4**).
Data l'alta percentuale di metastasi linfonodali locoregionali è importante valutare quanto e a quali livelli deve essere estesa la dissezione linfonodale.
Tutti i pazienti, anche in assenza di evidenza di metastasi linfonodali cervicali all'ecografia del collo, devono essere sottoposti a tiroidectomia totale e dissezione del comparto centrale.
La linfoadenectomia laterocervicale ipsilaterale deve essere considerata in base ai valori di Ct. In uno studio che ha valutato 300 pazienti con MTC trattati consecutivamente con tiroidectomia, è stato rilevato un rischio di metastasi linfonodali virtualmente pari a zero per valori di Ct preoperatori <20 pg/ml. Valori aumentati di Ct erano associati alla presenza di metastasi laterocervicali ipsilaterali, del comparto centrale, laterocervicali controlaterali (Ct>50 pg/ml) e anche del mediastino superiore (Ct>200 pg/ml) (45) (**livello evidenza 3**).
Pertanto in pazienti con evidenza all'imaging di lesioni metastatiche linfonodali laterocervicali ipsilaterali, oltre alla linfadenectomiaipsilaterale e del comparto centrale, una dissezione linfonodale controlaterale deve essere considerata in presenza di livelli di Ct>200 pg/ml (50).
Anche se con margine di errore, la determinazione della Ct preoperatoria può fornire indicazioni utili nel management chirurgico del paziente. Inoltre, il monitoraggio della Ct intraoperatoria può rappresentare uno strumento utile nel predire la radicalità della tiroidectomia. Infatti, rispetto ai valori preoperatori, una riduzione dei livelli di Ct<50%, dopo 30' da tiroidectomia totale e comparto centrale, risulta suggestiva di persistenza di malattia (72).
In quest'ottica, anche il dosaggio del CEA può essere utile, anche se in misura minore, vista l'associazione tra elevati livelli del marcatore e la presenza di metastasi locoregionali o a distanza (73).
Considerando le complicanze associate con i ripetuti interventi sul collo, il chirurgo deve sezionare i compartimenti linfatici necessari durante la tiroidectomia iniziale, in base alla frequenza e allo schema di metastatizzazione linfonodale relativo alla sede e alle dimensioni del MTC primitivo, ai rilievi ecografici e ai livelli sierici di Ct, al fine di ridurre il rischio di reintervento.
In presenza di malattia avanzata (locoregionale o a distanza) gli obiettivi della chirurgia sono più di tipo palliativo e orientati a minimizzare le complicanze dell'invasività locale, cercando di preservare la respirazione, la deglutizione, il linguaggio, le paratiroidi e la mobilità delle spalle.
In questo contesto la radioterapia locale (RT), la terapia medica e altre terapie non chirurgiche possono essere considerate per il controllo locale della malattia.
Le decisioni terapeutiche vanno prese sulla base di una strategia individualizzata per il singolo paziente e nell'ambito di un team multidisciplinare di esperti.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In tutti i pazienti con MTC, anche in assenza di evidenza di metastasi linfonodali cervicali all'ecografia del collo, si dovrebbe prendere in considerazione la tiroidectomia totale e dissezione del comparto centrale (50).	**Positiva forte**
BASSA	La linfadenectomia laterocervicale ipsilaterale, anche in assenza di lesioni linfonodali evidenti all'ecografia del collo, potrebbe essere presa in considerazione in base ai valori di Ct (45).	**Positiva debole**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti con MTC ed evidenza all'imaging di lesioni metastatiche linfonodali laterocervicali ipsilaterali, oltre alla linfadenectomia ipsilaterale e del comparto centrale, dovrebbe essere presa in considerazione una dissezione linfonodale controlaterale in presenza di livelli di Ct>200 pg/ml (50).	**Positiva forte**

Farmaci a bersaglio molecolare

Nella malattia localmente avanzata inoperabile, con metastasi a distanza o in progressione trovano indicazione le terapie sistemiche. Il principale bersaglio molecolare per lo sviluppo di una targeted therapy nel MTC, sia nelle forme sporadiche che familiari, è stato identificato nel proto oncogene RET; tuttavia recenti studi hanno messo in evidenza ulteriori pathway molecolari, quali VEGFR, EGFR, MET (74), mTOR e RAS, implicati nella patogenesi del MTC e utili bersagli per lo sviluppo di nuove terapie efficaci.

Negli ultimi anni, diversi inibitori kinasici sono stati valutati in trials clinici di fase I e II tra cui sorafenib, sunitinib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib e motesanib.
Negli studi di fase II, alcuni di questi agenti hanno dimostrato risposte parziali variabili dal 20 al 50% ottenendo una stabilità di malattia in un gran numero di pazienti.

Vandetanib

Il vantetanib è un inibitore tirosino-kinasico capace di inibire alcuni target intracellulari tra cui VEGFR-1, VEGFR-2, EGFR e RET, è stato valutato in trial di fase II su pazienti affetti da MTC ereditario.
Un primo studio di fase II, open-label, condotto su 30 pazienti affetti da MTC ereditari, avanzati con vandetanib 300 mg/die, ha registrato un risposta parziale (PR) secondo RECIST in 6 casi (20%) e una stabilità di malattia (SD) in altri 16 pazienti (53%), con una durata di risposta alla terapia >24 settimane, portando ad un tasso di controllo di malattia pari al 73%. Per quel che riguarda la sicurezza del trattamento, nel trial gli eventi avversi sono stati prevalentemente di grado 1 o 2, e i più comuni risultavano diarrea (70%), eruzioni cutanee (67%), stanchezza (63%), nausea (63%). L'evento avverso di grado 3 più frequente era il prolungamento del QTc, seguito per frequenza da diarrea, nausea, e ipertensione (75).
Un successivo studio di fase II, open-label, con singolo braccio di trattamento, in soggetti affetti da MTC ereditari avanzati, ha arruolato 19 pazienti che sono stati trattati con vandetanib 100 mg/die fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. L'obiettivo primario di questo studio era di valutare il tasso di risposta obiettiva secondo RECIST con vandetanib 100 mg/die in monoterapia. In 3 pazienti (16%) è stata confermata un PR. Una SD (con durata >24 settimane) si è verificata in 10 casi (53%) e il tasso di controllo di malattia conseguente osservato era del 68%. Il profilo di tossicità del farmaco si è rivelato, anche in questo studio, in linea con quanto registrato nei precedenti studi in monoterapia(76).
Sulla base di questi dati, uno studio prospettico di Fase III (85), randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia di vandetanib 300 mg/die vs placebo su 331 pazienti con MTC inoperabile, localmente avanzato o metastatico (298 casi sporadici e 33 casi familiari). La PFS mediana prevista è stata di 30.5 mesi (mediana non raggiunta) nel gruppo vandetanib vs 19.3 mesi nel gruppo placebo, con un intervallo di confidenza al 95% da 25,5 a 36,5 mesi; una risposta obiettiva tumorale (risposta completa+PR) si è ottenuta nel 45% dei pazienti del gruppo in trattamento vs 13% dei pazienti del gruppo placebo, con una mediana prevista di durata di risposta di 22 mesi. Le risposte obiettive registrate nel braccio placebo si sono verificate, in 12 su 13 pz (92%), mentre questi stavano già assumendo vandetanib in aperto. La percentuale di controllo della malattia (percentuale di risposta + malattia stabile a 24 settimane) nel braccio con vandetanib è stata del 87% vs 71% nel braccio placebo. Il dato, sorprendente, riguardo agli ottimi rate di PFS e controllo di malattia anche nel braccio placebo, può essere spiegato sulla base dell'andamento, spesso indolente, dell'MTC, soprattutto considerando che non era necessario uno stato di progressione di malattia come criterio di

inclusione, per l'ingresso nello studio stesso. Per quel che riguarda il sottogruppo di pazienti con MTC ereditario è stata osservata una risposta obiettiva (CR+PR) nel 46% dei casi nel braccio in trattamento (13 su 28). Nel corso dello studio non è stato possibile valutare la sopravvivenza globale (OS). Gli eventi avversi di grado 3 più comunemente registrati sono stati diarrea, rush cutaneo e fotosensibilizzazione, astenia, ipertensione e prolungamento del tratto QT. La percentuale di interruzione del trattamento dovute a tossicità è stata relativamente bassa (12%) a fronte di una durata del trattamento mediana di 90 settimane (77) (**livello di evidenza 1+**).
In considerazione dei risultati di questo trial, vandetanib è stato approvato da FDA nell'aprile 2011 e da EMA nel febbraio 2012 per il trattamento del MTC aggressivo e/o sintomatico in pazienti con malattia non operabile, avanzata o metastatica.
Un potenziale problema nel trattamento con inibitori kinasici in generale e di VEGFR è lo sviluppo di resistenza o la diminuzione della risposta, indotta da upregulation della via di segnale correlata (78).

Cabozantinib

Il cabozantinib è un inibitore multi-kinasico in grado di bloccare l'attività di MET, RET, VEGFR2 e altri recettori. La capacità di inibire importanti chinasi, soprattutto MET, permette di superare i problemi correlati all'inibizione del VEGFR.
L'efficacia di cabozantinib è stata valutata in un trial di fase III (79) randomizzato, in doppio cieco, su 330 pazienti con MTC avanzato o ricorrente. I pazienti che hanno ricevuto cabozantinib (140 mg/die) hanno mostrato una PFS di 11.2 mesi vs 4 mesi dei pazienti trattati con placebo. Tutti i sottogruppi di pazienti hanno ottenuto un prolungamento della PFS con il trattamento, registrando un beneficio clinico (HR<1) in tutti i gruppi, compresi quelli con o senza precedente trattamento con TKI, con metastasi ossee al basale, e sia nelle forme ereditarie che sporadiche di MTC. Una risposta obiettiva si è verificata nel 28 % dei pazienti trattati con cabozantinib (tutte PR) e nello 0% dei pazienti in placebo. Gli effetti collaterali più significativi registrati sono stati diarrea, dolore addominale, stanchezza, ipertensione, eritrodisestesia palmo-plantare e fistole gastrointestinali. Il profilo di sicurezza del farmaco ha fatto registrare il 16% di interruzioni del trattamento per tossicità e la necessità di una riduzione del dosaggio del farmaco nel 79% dei pazienti per eventi avversi (79)(**livello evidenza 1+).**
Attualmente si raccomanda l'utilizzo di vandetanib o cabozantinib come trattamento farmacologico di I linea nei pazienti con MTC avanzato e inoperabile con elevato tumorburden e con documentata progressione RECIST (49) In casi selezionati, con evidenza di progressione di malattia nonostante trattamento con Vandetanib o Cabozantinib, o per mancata disponibilità di entrambi, si possono prendere in considerazione altre molecole, attualmente non approvate dalla FDA per il MTC, ma che sono state testate in trials di fase II.

Sorafenib

Il sorafenib è un inibitore multikinasico di BRAF, RET, VEGFR e PDGFR, attualmente approvato come I linea per il DTC, in uno studio di fase II su 21 pazienti con MTC (16 sporadici di cui solamente 5 ereditari) trattati con 400 mg/die, ha evidenziato una percentuale di controllo di malattia (SD) di circa l'80%, con un profilo di sicurezza che deve essere attentamente monitorato (80)**.** Nel complesso le evidenze su questo farmaco nel MTC e in particolare nella MEN2 non ci consentono di esprimere alcuna raccomandazione in merito.

Sunitinib

Il sunitinib è un inibitore multitirosino-kinasico di VEGFR1-2, c-KIT, PDGFR e RET è stato testato in uno studio di fase II, ad una dose di 37.5 mg/die, su 28 pazienti con carcinoma tiroideo differenziato e 7 pazienti con MTC metastatico (81) **(livello evidenza 3)**; una risposta radiologica è stata riportata in 3/6 pazienti e una stabilità di malattia in 2 casi. Considerato però il numero estremamente esiguo di pazienti e l'eterogeneità della casistica, al momento non vi sono dati sufficienti a supporto dell'utilizzo di sunitinib nel MTC. Motesanib, inibitore multikinasico di VEGFR1-2-3-PDGFR e KIT, è stato valutato in un trial di fase II, su 91 pazienti con MTC di cui solo 7 casi con MTC ereditario e 49 casi (54%) con SD radiologica, arruolati sulla base di una PD clinica (peggioramento dei sintomi). Due pazienti hanno ottenuto una PR e il 51 % ha

ottenuto un beneficio clinico (inteso come CR o PR +SD di durata >24 settimane). Gli eventi avversi farmaco-correlati più frequenti sono stati diarrea (41%), astenia (41%), ipotiroidismo (29%), ipertensione (27%), e anoressia (27%) (82)(**livello evidenza 3**).
Pazopanib, inibitore multikinasico di c-KIT, FGFR, PDGFR e VEGFR, in uno studio multicentrico di fase II, su 35 pazienti affetti da MTC, in PD nei 6 mesi precedenti l'arruolamento, ha ottenuto una PR nel 14.3 % dei casi (83), tuttavia i dati sono ancora troppo esigui in questo setting.
In più del 50% dei MTC è presente un'attivazione della via AKT/mTOR ed è stato descritto che RET possa attivare questo pathway molecolare. Per tale motivo nel MTC è stato valutato l'uso di inibitori di mTOR, come everolimus, sia in vitro che in vivo. Alcune evidenze in vitro hanno dimostrato, sia su linee cellulari di MTC umano, che su colture primarie di MTC, che il trattamento con everolimus inibiva significativamente la vitalità cellulare, in maniera dose e tempo dipendente (84). Un recente studio con everolimus in vitro (su linee cellulari di MTC) e in vivo, in 2 pazienti con MTC avanzato in PD, ha evidenziato effetti anti-proliferativi e anti-secretori di everolimus in combinazione con octreotide(85) (**livello evidenza 3**), aprendo la strada ad ulteriori trial più ampi per confermare l'efficacia di questa combinazione nel MTC.

Altri dati in favore di un utilizzo di everolimus nei MTC possono essere dedotti da uno studio di fase II su una casistica di tumori tiroidei avanzati, di tutti i sottotipi istologici, nel quale erano stati arruolati anche pazienti affetti da MTC (86) (**livello evidenza 3**).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti metastatici avanzati con *tumor burden* significativo, sintomatici o con malattia in progressione il trattamento con inibitori tirosino-kinasici dovrebbe essere preso in considerazione come terapia sistemica (49,77,79)	**Positiva forte**
BASSA	Vandetanib in monoterapia come terapia di prima linea dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con MTC avanzati in progressione (77).	**Positiva forte**
BASSA	Cabozantinib* in monoterapia come terapia di prima linea dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con MTC avanzati in progressione (79).	**Positiva forte**

* Il farmaco, approvato FDA, EMA e AIFA, al momento è reperibile in Italia in fascia C o nell'ambito di trial clinici.

Chemioterapia

Tra gli agenti chemioterapici, la doxorubicina è stata la più frequentemente utilizzata, da sola o in combinazione con cisplatino. Il range di risposta riportato varia dallo 0 al 22%, senza nessuna RC e con RP di breve durata (pochi mesi) a fronte della grave tossicità cardiaca).
Altri agenti citotossici utilizzati, come 5FU, dacarbazina, streptozotocina, ciclofosfamide e vincristina, hanno registrato un tasso di risposta del 20 %, con miglioramento dei sintomi in un numero limitato di casi (87-92) (**livello di evidenza 3**).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La terapia con singoli agenti chemioterapici, o combinazioni di questi, non deve essere somministrata come terapia di I linea nel MTC persistente o ricorrente, in considerazione dei bassi tassi di risposta e della disponibilità di opzioni terapeutiche più efficaci (50,89,91,92)	**Negativa debole**

Terapia radiorecettoriale

L'esperienza con terapia radiorecettoriale (PRRT) nel MTC è molto limitata (93). Un'analisi retrospettiva del 2004 su 21 pazienti trattati con PRRT (^{90}Y-DOTATOC a dosi di 7.5-19.2 GBq in 2-8 cicli) ha registrato 2 CR, 12 SD e 7 casi senza risposta alla terapia. I pazienti con le lesioni di più piccole dimensioni e con più alto uptake erano quelli che rispondevano meglio) (**livello evidenza 3**) . Uno studio di fase II ha valutato la PRRT con ^{90}Y-DOTATOC, in 31 pazienti affetti da MTC. Solo il 30% dei pazienti è stato classificato come *responder*, sulla base della riduzione dei livelli di Ct, e ha mostrato un miglioramento della PFS rispetto ai casi di *non-responder* (PFS 74 mesi vs 11 mesi, rispettivamente) (94) (**livello evidenza 3**).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'utilizzo della terapia radiorecettoriale con ^{90}Y/^{177}Lu-DOTATOC potrebbe essere preso in considerazione in pazienti selezionati e nell'ambito di trial clinici ben disegnati (93,94)	**Positiva debole**

Analoghi della somatostatina

Riguardo all'utilizzo degli analoghi della somatostatina (SSA) nel trattamento del MTC, alcuni piccoli studi di coorte non randomizzati suggeriscono un vantaggio principalmente nel controllo dei sintomi associati, quali la diarrea. Nel 1990, un primo studio ha riportato 3 casi di MTC trattati con dosi crescenti di octreotide s.c. (1,0 mg, 1,5 mg o 2 mg/die) in cui gli autori osservavano una riduzione dei livelli di Ct, a valori inferiori al basale, in aggiunta ad un miglioramento dei sintomi(95) (**livello evidenza 3**).

Un secondo report, al contrario, non dimostrava un'associazione tra il trattamento con octreotide e la diminuzione dei valori di Ct, né tra la terapia e una stabilizzazione o regressione tumorale, in 14 pazienti con MTC (96) (**livello evidenza 3**).

Sulla base di questi dati alcuni autori hanno sperimentato gli SSA in combinazione con altri trattamenti antineoplastici.

In particolare la combinazione degli SSA con l'interferone alfa ricombinante (IFN-a) è stata studiata in due differenti lavori dello stesso gruppo italiano.

Un primo studio ha valutato 8 pazienti con MTC trattati con 3 dosi di octreotide sc/die e 3 somministrazioni di IFN-a/settimana, per un totale di 12 mesi. In due casi il trattamento è stato precocemente interrotto a causa degli effetti collaterali da IFN-a e negli altri 6 pazienti non è stata registrata nessuna risposta tumorale, pur in presenza di una riduzione dei valori di CEA (97) (**livello di evidenza 3)**.

Il secondo studio è stato pubblicato nel 2000 e ha incluso 7 pazienti con MTC avanzato sintomatico, trattati con lanreotide in associazione ad IFN-a (98). I risultati dello studio hanno mostrato 5 SD, dopo 6 mesi di trattamento, tra cui 2 casi di parziale regressione del tumore, anche se non significativa secondo RECIST (riduzione dimensionale <25%). Sei pazienti su 7 hanno avuto un miglioramento dei loro sintomi (diarrea) (98) **(livello di evidenza 3).** Tuttavia, sulla base di questi dati,gli autori hanno concluso che l'IFN-a non fosse un completamento utile nel trattamento del MTC con gli SSA, a causa dei pesanti effetti collaterali nella maggior parte dei pazienti e a fronte di uno scarso effetto sulla crescita tumorale.

Il più recente studio che ha esaminato l'utilità degli SSA nel trattamento del MTC, ha arruolato 22 pazienti con MTC avanzato, che sono stati successivamente trattati con octreotide s.c. o octreotide LAR. Di questi 22 pazienti, 13 hanno ricevuto anche altri trattamenti come chemioterapia, radioterapia o una combinazione delle due e, tra essi, sono state osservate 5 PR e 7 SD. Nei restanti 9 pazienti che ricevevano l'SSA da solo, erano registrati 3 casi di PR e 3 stabilizzazioni di malattia. Non c'era una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale riportata per i due diversi gruppi (99) **(livello evidenza 3)**.
Pertanto, al momento, in considerazione di questi dati, dei numeri esigui di pazienti analizzati e dei livelli di evidenza degli studi, l'utilizzo degli SSA nel MTC può essere utile per controllare i sintomi in MTC avanzati, ma non sembra influenzare significativamente la massa tumorale.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'utilizzo degli SSA nel MTC potrebbe essere preso in considerazione nel controllo dei sintomi in pazienti con malattia avanzata sintomatica (95-99).	**Positiva debole**

Radioterapia

La maggior parte delle evidenze riguardo all'utilizzo della radioterapia (RT) nel MTC derivano da esperienze su casistiche limitate, spesso in singoli centri, senza nessun trial prospettico che abbia confrontato l'outcome di pazienti trattati con RT adiuvante rispetto alla sola tiroidectomia. Pertanto risulta difficile valutare dell'efficacia di questa terapia nel MTC.
Uno degli studi più ampi che ha esaminato RT in pazienti con MTC è un'analisi retrospettiva, di un singolo centro, in cui sono stati valutati pazienti diagnosticati e trattati per MTC dal 1954 al 1992. Questo studio su 73 pazienti con MTC ne includeva 46 che avevano ricevuto RT esterna. Dai risultati si evidenziava come non vi fosse alcuna differenza nella percentuale di pazienti liberi da recidiva locoregionale tra quelli trattati e quelli non trattati con RT, ma in un particolare sottogruppo di pazienti ad alto rischio (40 casi con malattia microscopica residua, estensione di malattia extraghiandolare, o coinvolgimento linfonodale massivo), la percentuale libera da recidiva locoregionale era del 86% a 10 anni nel gruppo con RT rispetto al 52% nel gruppo senza RT (p = 0.049) (100) **(Livello di evidenza 3).**
Una più recente analisi, derivante dai sati del SEER, ha valutato 66 pazienti sottoposti a RT adiuvante su 534 casi operati per MTC tra il 1998 e il 2004, senza mostrare alcun beneficio sulla sopravvivenza globale nei pazienti trattati con RT (101) (**livello di evidenza 3).**
Altri lavori hanno valutato l'efficacia della RT focalizzandosi sul controllo locale della malattia in un setting palliativo. Una serie da istituzione singola ha incluso 34 pazienti con MTC sottoposti a tiroidectomia totale, con adeguata dissezione linfonodale, e successiva RT adiuvante tra il 1995 e il 2004. In quest'esperienza il tasso di pazienti liberi da recidiva locale a 5 anni era del 87% (102) **(livello di evidenza 3).**
Uno studio del 2013 ha analizzato retrospettivamente una casistica di 17 pazienti, di un singolo centro, sottoposti a RT adiuvante in 6 casi e a scopo palliativo in 11 casi. Nessuno dei pazienti trattati in adiuvante ha sviluppato recidiva locale di malattia mentre nel setting palliativo è stato osservato un buon controllo della malattia locale, con risposte di lunga durata (103) **(livello di evidenza 3).**
Il controllo di malattia a livello locoregionale, anche in presenza di metastasi a distanza e in considerazione delle possibili lunghe sopravvivenze, può essere particolarmente importante per laqualità di vita dei pazienti con MTC. Tuttavia l'interpretazione dei risultati ad oggi disponibili sull'utilità della RT nel MTC è controversa. La RT adiuvante potrebbe essere considerata in un setting di pazienti ad alto rischio di recidiva locale, solo dopo attenta valutazione di rischi e benefici del trattamento, anche in considerazione delle note sequele a breve e lungo termine della RT.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La RT adiuvante potrebbe essere presa in considerazione in un particolare sottogruppo di pazienti ad alto rischio di recidiva locoregionale (malattia micro-macroscopica residua, estensione di malattia extratiroidea, metastasi linfonodali massive) attentamente selezionati (100,102).	**Positiva debole**
BASSA	La RT nel MTC dovrebbe essere presa in considerazione con un ruolo palliativo in tutti i casi a rischio di ostruzione delle vie aeree o in presenza di metastasi che causino compressione, dolore o sindromi paraneoplastiche non altrimenti controllate (103).	**Positiva forte**

7.2.4 Follow up

I fattori che devono essere utilizzati nel post operatorio per predire l'outcome e per pianificare un corretto follow up dei pazienti con MTC comprendono oltre al TNM (AJCC, TNM), il dosaggio di Ct e CEA post intervento e il Ct e CEA doublingtimes. Infatti una normalizzazione dei livelli postoperatori di Ct sierica è associata con un outcome favorevole (72).
Se la Ct è indosabile il rischio di malattia persistente/ricorrente è azzerato e il paziente può entrare in un programma di follow up a lungo termine. Quale sia il tempo necessario perché la Ct postoperatoria raggiunga il suo nadir è controverso. Alcuni studi hanno proposto 3 mesi come il tempo ottimale per determinare i valori di calcitonina post intervento (104,105).
Il cutoff di calcitonina post intervento, indicativo di remissione di malattia, è argomento di dibattito. Alcuni considerano che un valore di calcitonina, basale e dopo stimolo, entro i limiti di norma, con dosaggio ICMA, sia indicativo di guarigione (106). Altri invece definiscono curativa la tiroidectomia quando il valore di Ct postoperatorio dopo stimolo sia < 10 pg/ml (105,107).
Se il test è negativo, con valore Ct<10 pg/ml, allora il paziente è da considerare guarito e il test può non essere più ripetuto.
Un dosaggio di Ct basale può essere utile ogni 6 mesi per il primo anno e successivamente ogni anno, al fine di valutare un eventuale tempo di raddoppiamento del marcatore.
Nel sospetto di malattia persistente o ricorrente, la ricerca di eventuali metastasi andrebbe iniziata con l'ecografia del collo, come esame di primo livello (69). Nei casi sospetti può essere utile eseguire un FNA con relativo esame citologico e/o il dosaggio della Ct su liquido di lavaggio della lesione (50, 57, 59).
In pazienti con Ct dosabile, ma < 150 pg/ml si raccomanda di effettuare l'ecografia del collo: nel caso di negatività effettuare solo dosaggio di Ct e CEA ed eco collo ogni 6 mesi (50). Un valore di Ct< 150 pg/ml infatti può essere associato più verosimilmente a malattia locoregionale. Tuttavia la presenza di metastasi a distanza è possibile anche se, per valori di Ct<150 pg/ml, più frequentemente si tratta di lesioni molto piccole e spesso di difficile localizzazione.
In pazienti con Ct dosabile e > 150 pg/ml si raccomanda di effettuare: ecografia del collo, TC collo e torace, TCMS trifasica o RMN addome con mdc, RMN ossea e pelvi e/o scintigrafia ossea.
In pazienti con valori di Ct e CEA dosabili post tiroidectomia totale, i livelli di questi marker devono essere misurati almeno ogni 6 mesi per determinare il doublingtimes (DT), come già anticipato.
Uno studio retrospettivo su 65 pazienti trattati con tiroidectomia totale e linfoadenectomia bilaterale, valutati da 2.9 a 29.5 anni post chirurgia, ha dimostrato che la sopravvivenza a 5 e 10 anni in quei soggetti con Ct DT inferiore a 6 mesi era rispettivamente del 25% e dell'8 %, rispetto al 92% e 37 % di quelli con Ct DT tra 6 e 24 mesi (108).

Si sottolinea, tuttavia, in rari casi di MTC scarsamente differenziato, un comportamento più aggressivo con ridotti livelli ematici di Ct ed elevati livelli di CEA.
Per quel che riguarda le metodiche di medicina nucleare nella stadiazione del MTC, vi sono evidenze contrastanti. Alcuni autori hanno descritto una minor efficacia dell'imaging funzionale nel rilevare le lesioni metastatiche da MTC, rispetto a metodiche radiologiche 69). Al contrario, in altri studi, la ^{18}F-FDG PET/TC e ^{18}F-DOPA PET/TC hanno dimostrato una superiorità rispetto all'imaging tradizionale nella localizzazione di metastasi a distanza (70,71).
La ^{18}F-DOPA PET ha una sensibilità maggiore rispetto alla FDG e sembra sia più indicata nel valutare l'estensione di malattia. Tuttavia la FDG assume un ruolo più prognostico in quanto correla significativamente con la progressione di malattia e con un outcome sfavorevole del paziente (109) .
Pertanto anche queste tecniche vanno considerate e possono essere utili nella stadiazione del paziente affetto da MTC.

Management PHEO in pazienti con MEN 2A e MEN 2B

In tutti i pazienti con MTC che devono sottoporsi ad intervento di tiroidectomia è raccomandato lo screening per escludere la presenza di un PHEO attraverso l'esecuzione di indagini biochimiche (metanefrine plasmatiche e /o urinarie) e strumentali (vedasi diagnostica capitolo paraganglioma/feocromocitoma). Nel caso di conferma diagnostica di PHEO è necessario che quest'ultimo venga rimosso chirurgicamente prima della tiroidectomia totale al fine di ridurre morbilità e mortalità del paziente durante la chirurgia per MTC. E' necessario rimuovere il PHEO anche prima di un intervento di paratiroidectomia, nel caso di PHPT concomitante, ed in generale prima di qualsiasi intervento chirurgico, a causa dell'elevata mortalità dovuta a crisi ipertensive letali, aritmie maligne, danno multiorgano o anche morte, che possono verificarsi in seguito all'eccesiva liberazione in circolo di catecolamine da parte del tumore (50, 110) **(livello di evidenza 3 e 4)**.
Il PHEO andrebbe escluso anche in pazienti con MEN 2A che desiderino una gravidanza e, qualora diagnosticato in gravidanza, andrebbe rimosso possibilmente prima del parto (52) **(livello di evidenza 4)**.
Una review sistematica di 77 pazienti con PHEO diagnosticato dopo la gravidanza ha mostrato come la mortalità materna e fetale è stata dell'8% e del 17% rispettivamente. Migliori outcome sono stati raggiunti invece quando la diagnosi di PHEO è stata fatta durante il periodo prenatale, durante il travaglio o subito prima del parto (111) **(livello di evidenza 2+)**.

Management PHPT in pazienti con MEN 2A

I pazienti con MTC appartenenti alla categoria ATA-H e ATA-MOD andrebbero screenati per PHPT alla stessa età in cui viene effettuato lo screening per il PHEO (a partire dagli 11 anni nei pazienti appartenenti alla categoria ATA-H e dai 16 anni nei pazienti nella categoria ATA-MOD).

Per quel che riguarda il *management* e trattamento del PHPT si rimanda al capitolo su MEN1.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Lo screening per PHEO dovrebbe essere preso in considerazione con inizio all'età di 11 anni in soggetti appartenenti alle categorie ATA-H e ATA-HST e all'età di 16 anni per quelli in categoria ATA-MOD (50).	**Positiva forte**
BASSA	Lo screening per PHPT potrebbe essere preso in considerazione con inizio all'età di 11 anni in soggetti appartenenti alle categorie ATA-H e ATA-HST e all'età di 16 anni per quelli in categoria ATA-MOD (50).	**Positiva debole**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nei pazienti positivi per MEN-2 allo screening genetico, la ricerca di una condizione di iperparatiroidismo primario potrebbe prendere in considerazone il dosaggio annuale delle concentrazioni plasmatiche di calcio e di PTH (50).	**Positiva debole**
BASSA	Nei pazienti positivi per MEN-2 allo screening genetico, la ricerca di PHEO, il dosaggio annuale delle metanefrine plasmatiche e/o urinarie su urine 24h potrebbe essere preso in considerazione.	**Positiva debole**

7.3 Feocromocitoma

7.3.1 Aspetti clinici

La presentazione clinica del PHEO è eterogena e può variare da paziente a paziente. In un'elevata percentuale di casi, circa il 25 % secondo una recente serie americana (112), si presenta come una massa surrenalica asintomatica riscontrata incidentalmente durante imaging eseguito per altri motivi.
Quando presenti, invece, segni e sintomi derivano dagli effetti emodinamici e metabolici causati dell'eccessiva produzione e secrezione di catecolamine da parte del tumore. L'ipertensione arteriosa è il segno clinico più comune (> 98% dei casi); può essere parossistica in circa la metà dei casi.
Oltre all'ipertensione, il PHEO può rendersi clinicamente con cefalea moderata o grave (70-90%), tachicardia e cardiopalmo (50-70 %), diaforesi (60-70%), ansia (20%), nervosismo (35-40 %), nausea (26-43%), vomito (20-40%) stanchezza (15-40%), dolore toracico o addominale (20-50%), dispnea (11-19%), vertigine (3-11%), intolleranza al caldo (13-15%), parestesie (11%), disturbi visivi (5-20%), stipsi (10%), diarrea (6%), pallore (30-60%), flushing (18%), febbre (70%), iperglicemia (40 %), calo ponderale e convulsioni (3-5%) (113-115)
La classica triade è costituita da episodi di cefalea, sudorazione e tachicardia. La presenza di questi tre sintomi, soprattutto se associati ad ipertensione, dovrebbero indurre ad un approfondimento diagnostico.
Segni e sintomi possono verificarsi quotidianamente, anche più volte al giorno, settimanalmente o, meno frequentemente, in maniera saltuaria. Una crisi ipertensiva da PHEO può essere scatenata da cambiamenti posturali, sforzo, traumi, odori o ingestione di cibo e bevande che contengano tiamine, procedure chirurgiche e anestesiologiche, chemioterapie e manovre come la cateterizzazione(116).
Nell'ambito della MEN 2, i sintomi del PHEO sono presenti solamente nella metà dei pazienti e solo un terzo manifesta ipertensione. Non è noto se questa differenza rispetto alle forme sporadiche sia dovuta ad uno screening precoce del PHEO nei pazienti con MEN2 o ad una reale differenza di espressione clinica della patologia (117).
La WHO definisce maligno il PHEO nel caso di presenza di metastasi in sedi dove normalmente non è presente tessuto cromaffine (55). In generale, circa il 10-15 % dei PHEO ed il 20-50% dei casi di paragangliomi (PGL) possono essere maligni (118,119). Il PHEO metastatizza più frequentemente in linfonodi, fegato, polmoni e ossa, ed il potenziale di malignità è più alto nei PHEO > 5 cm e nei PGL (118,119).
Il PHEO maligno si può manifestare in più del 54 % dei casi con dolore da compressione dovuto al tumore primitivo o alle metastasi, prevalentemente ossee (115).
Se non prontamente diagnosticato e trattato il PHEO può essere causa di elevata morbilità e mortalità prevalentemente dovute ad ipertensione maligna indotta da catecolamine, scompenso cardiaco, infarto del miocardio, ictus, aritmie ventricolari e diffusione metastatica a distanza nei casi maligni.

7.3.2 Diagnosi

E' consigliato iniziare una valutazione diagnostica per PHEO nel caso di:

- Segni e sintomi suggestivi di PHEO
- Predisposizione familiare o caratteristiche sindromiche suggestive per forme ereditarie di PHEO
- Pregressa storia di PHEO

Diagnosi biochimica

Come test biochimico inziale nel sospetto di PHEO è raccomandato il dosaggio delle metanefrine libere plasmatiche o delle metanefrine frazionate urinarie in considerazione della loro migliore sensibilità diagnostica rispetto alle catecolamine (120,121).
Una più alta sensibilità e specificità è stata riportata per le metanefrine libere plasmatiche (48). Tuttavia non sono riportati dati in letteratura che confrontino il dosaggio delle metanefrine plasmatiche vs urinarie con la metodica della spettrometria di massa che rappresenta il gold standard per la loro misurazione; quindi non ci sono dati che permettano di preferire un dosaggio piuttosto che un altro.
Per la misurazione delle metanefrine plasmatiche si consiglia di eseguire il prelievo in posizione supina (da almeno 30 minuti) al fine di evitare possibili falsi positivi dovuti alla posizione seduta.
Il dosaggio delle metanefrine urinarie deve essere eseguito su urine delle 24 ore preacidificate in associazione alla contemporaneamente valtazione della creatininuria.
Alcuni farmaci possono interferire con il dosaggio delle metanefrine causando FP come il paracetamolo, labetalolo, sotalolo, alfa metildopa, antidepressivi triciclici, buspirone, IMAO, simpaticomimetici, cocaina, Levodopa, sulfasalazina. Prima di eseguire il dosaggio, quindi, è necessario un wash out farmacologico di circa 2 settimane (sospendere farmaci interferenti per un periodo di tempo di almeno 4 volte la loro emivita plasmatica). Nel caso di prelievo ematico, il cibo, bevande con caffeina, attività fisica pesante e fumo di sigaretta andrebbero evitati da 12 ore prima dell'esame.
In presenza di valori borderline di metanefrine plasmatiche è indicata l'esecuzione di un test alla clonidina.
Questo test ha una teorica specificità del 100% e sensibilità del 97%(122,123). Il riscontro di normali valori di metanefrina e normetanefrina nel plasma o nelle urine permette di escludere la presenza del PHEO.
Valori elevati > 4 volte il range superiore di normalità è correlato con una probabilità di PHEO di circa il 100% (122, 124).
In tutti gli altri casi (aumento di metanefrine< 4 volte) è necessario un approfondimento diagnostico con metodiche di imaging.
Il dosaggio della CgA nell'iter dignostico non è raccomandato, anche se valori elevati di questo marcatore sono stati riportati in circa il 91 % dei PHEO e se da alcuni studi la CgA è apparsa come un buon marker per confermare o escludere la presenza di un PHEO (125,126). Inoltre valori significativamente più elevati di CgA sono stati riportati in pazienti con forme ereditarie piuttosto che sporadiche (127).

Diagnostica strumentale

L'esecuzione di metodiche d'imaging va raccomandato in tutti i casi di evidenza biochimica di PHEO.
La TC addome con mdc è la metodica radiologica da utilizzare in prima linea. Ha una sensibilità ed una specificità tra 88-100% (117).
Alla TC i PHEO hanno tipicamente aspetto eterogeneo, molto spesso con aree cistiche, valori di attenuazione > di 10 HU, assumono maggiore intensità dopo mdc e possono presentare calcificazioni o componenti emorragiche; alla RMN (che consente performance sovrapponibili alla TC) appaiono invece tipicamente iperintensi nelle sequenze T2-pesate (128).
In presenza di evidenza clinica e biochimica di malattia, il work-up diagnostico del paziente deve essere completato con una metodica di imaging funzionale, anche in caso di risultato negativo di TC e RMN.
La scintigrafia con ^{123}I-MIBG è raccomandata per localizzare il tumore primitivo e/o le metastasi non evidenziabili tramite TC e RMNcon una sensibilità dell'82-88% ed una specifictà dell'82-84% nella diagnosi di PHEO primitivo o metastatico (129). Inoltre può essere utile in pazienti con PHEO metastatico nell'ottica di programmazione di una terapia radiometabolica con ^{131}I-MIBG.

La ^{123} I-MIBG può comunque dare un elevato numero di falsi negativi soprattutto in caso di tumori extrasurrenalici o associati con mutazione SDHB. Inoltre alcuni farmaci quali gli oppioidi, gli antidepressivi triciclici e alcuni antiipertensivi come il labetalolo possono influenzare il segnale della MIBG riducendone l'intensità (130).
Negli ultimi anni le metodiche PET si sono affermate nella diagnostica del feocromocitoma grazie al vantaggio in termini di maggior sensibilità e di possibilità di quantificare la captazione del tracciante in termini di SUV. Una recente review ne ha dimostrato la migliore performance diagnostica rispetto alla scintigrafia con MIBG e la EANM e la SNM ne raccomandano l'utilizzo come imaging molecolare mirato per i PHEO (130,131).
La ^{18}F-DOPA PET si è dimostrata altamente efficace e specifica per il feocromocitoma. E' estremamente sensibile per i pazienti con PGL di testa e collo, spesso identifica tumori che non vengono diagnosticati con le altre metodiche di imaging ed è particolarmente efficace per pazienti con mutazione SDH e/o feocromocitomibiochimicamente silenti (132,133).

LA ^{18}F-Dopamina PET ha mostrato notevole efficacia nell'identificare PHEO/PGL, soprattutto nel localizzare la sede primitiva addominale (134,135), tuttavia il suo utilizzo è limitato dall'esclusiva disponibilità in pochi centri specializzati.
Alcuni studi recenti hanno messo in evidenza che la ^{68}Ga PET, diventato l'imaging funzionale di I linea per i NET, si è dimostrata altamente sensibile anche nel diagnosticare i PHEO/PGL (136,137).
I DOTA peptidi possono essere utili anche nel distinguere adenomi surrenalici da feocromocitomi; in un recente serie di 10 pazienti con lesioni surrenaliche identificate alla FDG PET, solamente i due pazienti con feocromocitoma hanno mostrato uptake positivo al ^{68}Ga DOTA (138).
Al momento, nei pazienti con malattia metastatica viene raccomandato l'utilizzo della F-DOPA-PET/TC come metodica di imaging funzionale da preferire (139,141).

7.3.3 Terapia

Trattamento farmacologico preoperatorio

Tutti i pazienti con PHEO/PGL devono essere sottoposti a trattamento farmacologico preoperatorio per evitare complicanze cardiovascolari perioperatorie. Il trattamento deve essere effettuato almeno per 14 giorni prima della chirurgia, per garantire adeguata normalizzazione dei valori pressori. Una espansione di volume tramite infusione di liquidi ev è indicata per prevenire una ipotensionepotenzialmente grave dopo l'intervento chirurgico. Inoltre può essere associata una dieta ad alto contenuto sodico ed elevato introito di liquidi nel periodo preoperatorio.
I farmaci di prima scelta da utilizzare sono gli α-bloccanti (da preferire gli α 1 bloccanti selettivi rispetto ai non selettivi)che devono essere avviati prima di qualunque altra terapia ipotensivante (116,142) **(livello evidenza 3)**(143) **(livello di evidenza 4).**
I Ca antagonisti rappresentano la più frequente categoria farmacologica da aggiungere agli alfa bloccanti per migliorare il compenso pressorio nei pazienti candidati alla chirurgia, quando l' α blocco non sia sufficiente (nifedipina da 30 mg/die fino ad un massimo di 60 mg/die o amlodipina da 5 a 10 mg/die) (**Livello di evidenza 3)**. La monoterapia con Ca antagonisti, al contrario, non è assolutamente raccomandata, eccetto nel caso in cui i pazienti abbiano ipertensione preoperatoria moderata, o grave ipotensione ortostatica durante terapia con α bloccanti.
Analogamente, una monoterapia con β bloccanti in assenza di α-blocco non è raccomandata per il potenziale rischio di crisi ipertensive, dovute a stimolazione dei recettori α. I β bloccanti, invece, sono indicati in combinazione agli α bloccanti per il controllo della tachicardia. Non ci sono evidenze che supportino un migliore effetto dei β bloccanti selettivi rispetto ai non selettivi.

Farmaco	Inizio	Dose iniziale	Dose finale
Farmaco I: Fenossibenzamina o Doxazosina	Almeno 14 giorni prima dell'intervento	10 mg b.i.d 2 mg/die	1 mg/Kg/die 32 mg/die
Farmaco II: Propanololo o Atenololo	Dopo almeno 3 settimane dall' α bloccante	20 mg t.i.d 25 mg/die	40 mg t.i.d. 50 mg/die

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In tutti i pazienti con PHEO/PGL si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento farmacologico preoperatorio (per evitare complicanze cardiovascolari perioperatorie).	**Positiva forte**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Il trattamento medico dovrebbe prendere in considerazione l'utilizzo di α bloccanti, almeno 14 giorni prima della chirurgia, per garantire adeguata normalizzazione dei valori pressori. Una espansione di volume, tramite infusione di liquidi ev e norme dietetiche, è indicata per prevenire ipotensione (potenzialmente grave dopo l'intervento chirurgico).	**Positiva forte**
BASSA	La monoterapia con calcio antagonisti non deve essere presa in considerazione, eccetto rarissimi casi selezionati. Analogamente, una monoterapia con β bloccanti, in assenza di alfa-blocco, non deve essere presa in considerazione per il potenziale rischio di crisi ipertensive (143,144,145)	**Negativa forte**

Trattamento chirurgico (vedasi capitolo 6)

Altre terapie

La chemioterapia può essere utilizzata come trattamento palliativo nei casi di malattia metastatica per migliorare la sintomatologia del paziente, ridurre o bloccare la crescita tumorale e occasionalmente determinare shrinkage tumorale.
La combinazione di ciclofosfamide, vincristina e dacarbazina (CVD) rappresenta il trattamento chemioterapico più efficace in casi di malattia metastatica diffusa (119, 150, 151)
Uno studio su 18 pazienti con PHEO/PGL maligno metastatici, seguiti per un follow up massimo di 22 anni, ha mostrato una CR alla chemioterapia con schema CVD nell'11% dei casi (2 su 18), una PR nel 44% dei casi (8 su 18), ma nessuna differenza significativa in termini di sopravvivenza (OS) tra i *responders*allo schema CVD e i *non responders*, probabilmente a causa della scarsa numerosità del campione analizzato; il miglioramento dei sintomi è stato il maggior effetto benefico riportato nello studio)(**Livello di evidenza 3**).
Questa combinazione di chemioterapici di solito è discretamente tollerata; gli effetti collaterali più comunemente riportati in letteratura e per i quali è necessario un aggiustamento della posologia, o un allungamento dell'intervallo di somministrazione tra un ciclo e l'altro, sono mielosoppressione, neuropatia periferica e disturbi gastroenterici (150). L'utilizzo di altri chemioterapici non gode di grande esperienza ed è per lo più aneddotico.

Ad esempio in uno studio condotto su pazienti con NET avanzati, di diversa origine istologica, che comprendeva 3 casi di PHEO/PGL, l'utilizzo della temozolomide in combinazione con talidomide ha riportato 1 caso di PR tra i 3 PHEO/PGL (33%) con limitati effetti avversi (153) **(livello di evidenza 3).**
Recentemente è stato testato l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare (target therapy) nel PHEO/PGL maligno. Sunitinib ed Everolimus sono state le due molecole maggiormente impiegate. L'efficacia di Sunitinib, inibitore multi tirosino-chinasico, è stata dapprima dimostrata *in vitro*, dove si è rivelato capace di indurre apoptosi cellulare in colture di ratto con PHEO (154).
Successivamente anche *in vivo* questa molecola ha mostrato risultati preliminari incoraggianti. In un'analisi retrospettiva su 17 pazienti con PHEO/PGL progressivo e metastatico, Sunitinib, ha riportato benefici effetti nel trattamento di questi pazienti, determinando una PR in 3 pazienti, una SD in 5 casi e una PFS di 4.1 mesi (155) **(livello di evidenza 3).**
Attualmente è in corso il primo trial randomizzato per valutare l'efficacia di sunitinib in PHEO/PGL maligni in progressione (clinicaltrials.gov NCT01371201).
Everolimus, inibitore di mTOR, è stato recentemente testato in uno studio di fase II in pazienti con NET avanzati in progressione, che includeva anche 7 PHEO/PGL, riportando una SD in 5 pazienti e PD in 2, con una PFS di 3.8 mesi) **(livello di evidenza 3).**
Il trattamento radiometabolico con ^{131}I-MIBG può rappresentare un'alternativa terapeutica efficace per alcuni pazienti con malattia avanzata e risulta indicata solamente nel caso di captazione positiva alla scintigrafia con ^{123}I-MIBG.
Una metanalisi recente, su un totale di 243 pazienti trattati con ^{131}I-MIBG, ha evidenziato risultati incoraggianti con il 3% di CR, 27% di PR e 52% di SD in termini di risposta radiologica.Gli effetti collaterali, più comuni, conseguenti al trattamento sono stati tossicità ematologica (soprattutto leucopenia e/o trombocitopenia), ipertensione e neutropenia febbrile (157) **(livello di evidenza 2+).**
In letteratura è presente un numero limitato di dati sull'utilizzo terapeutico nel PHEO/PGL dei DOTA peptidi radiomarcati con ^{177}Lu e ^{90}Y. Tra questi, uno studio su 28 pazienti affetti da PHEO/PGL metastatici, positivi all'imaging recettoriale per recettori della somatostatina, trattati con PRRT (dapprima con ^{90}Y seguito da due cicli di ^{177}Lu) ha mostrato soprattutto stabilizzazioni di malattia. La terapia è stata ben tollerata ma meno efficace rispetto a quanto noto per i NET GEP (158) **(livello di evidenza 3).** Un altro studio su una casistica di pazienti con neoplasie di diversa origine istologica, comprendente anche 12 pazienti con PGL, trattati con ^{177}Lu DOTATATE ha riportato una SD in 6 pazienti ed una PR in 2. Tuttavia, alcuni pazienti erano in progressione all'ingresso nello studio, altri in stabilità di malattia mentre per 3 pazienti lo stato della malattia non era noto (159) **(livello di evidenza 3).** Pertanto, al momento, in considerazione della qualità e del numero di dati disponibili, un utilizzo della PRRT con ^{177}Lu e ^{90}Y nei PHEO/PGL non risulta sufficientemente supportato da adeguate evidenze di letteratura, se non in casi selezionati, con malattia metastatica, non resecabile e non altrimenti trattabile, con inadeguato controllo della sindrome da ipersecrezione di catecolamine, non responsivi alla terapia medica e che abbiano un elevato *tumoruptake* all'imaging recettoriale.
La radioterapia può essere indicata in un ambito di palliazione, per tumori inoperabili, con l'intento di ridurre i sintomi da compressione o con scopo antalgico, soprattutto in presenza di metastasi ossee. In uno studio su 17 pazienti affetti da PHEO/PGL metastatici e da trattati con RT (in cui 5 casi sono stati sottoposti a terapia combinata RT+trattamentoradiometabolico con ^{131}I-MIBG) il controllo dei sintomi si è raggiunto nel 76 % dei pazienti (160) **(livello di evidenza 3).**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La chemioterapia, con schema CVD, potrebbe essere presa in considerazione in casi selezionati di pazienti con PHEO/PGL metastatici, sintomatici e non controllati o in un setting neoadiuvante, nell'intento di destadiare una malattia inoperabile (152, 153).	**Positiva debole**

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti con PHEO/PGL metastatici e malattia captante alla scintigrafia con ^{123}I-MIBG, la terapia radiometabolica con ^{131}I-MIBG si dovrebbe prendere in considerazione (157).	**Positiva forte**

Bibliografia

1. Marini, F., et al., Multiple endocrine neoplasia type 2. Orphanet J Rare Dis, 2006. 1: p. 45.
2. Mulligan, L.M., et al., Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. Nature, 1993. 363(6428): p. 458-60.
3. Donis-Keller, H., et al., Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Hum Mol Genet, 1993. 2(7): p. 851-6.
4. Hansford, J.R. and L.M. Mulligan, Multiple endocrine neoplasia type 2 and RET: from neoplasia to neurogenesis. J Med Genet, 2000. 37(11): p. 817-27.
5. Ponder, B.A., et al., Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. Lancet, 1988. 1(8582): p. 397-401.
6. Easton, D.F., et al., The clinical and screening age-at-onset distribution for the MEN-2 syndrome. Am J Hum Genet, 1989. 44(2): p. 208-15.
7. Eng, C., et al., The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA, 1996. 276(19): p. 1575-9.
8. BAJ, P., Multiple endocrine neoplasia type 2., in The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th Ed, McGraw-Hill, Editor. 2001: New York. p. 931–942.
9. Brandi, M.L., et al., Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(12): p. 5658-71.
10. Modigliani, E., et al., Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 48(3): p. 265-73.
11. Iihara, M., et al., A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. Jpn J Clin Oncol, 1997. 27(3): p. 128-34.
12. American Thyroid Association Guidelines Task, F., et al., Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid, 2009. 19(6): p. 565-612.
13. Nunziata, V., et al., Hereditary localized pruritus in affected members of a kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A (Sipple's syndrome). Clin Endocrinol (Oxf), 1989. 30(1): p. 57-63.
14. Donovan, D.T., et al., Familial cutaneous lichen amyloidosis in association with multiple endocrine neoplasia type 2A: a new variant. Henry Ford Hosp Med J, 1989. 37(3-4): p. 147-50.
15. Verdy, M., et al., Hirschsprung's disease in a family with multiple endocrine neoplasia type 2. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1982. 1(4): p. 603-7.
16. Farndon, J.R., et al., Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. Br J Surg, 1986. 73(4): p. 278-81.
17. Moers, A.M., et al., Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. Am J Med, 1996. 101(6): p. 635-41.
18. Machens, A. and H. Dralle, Multiple endocrine neoplasia type 2 and the RET protooncogene: from bedside to bench to bedside. Mol Cell Endocrinol, 2006. 247(1-2): p. 34-40.
19. Machens, A., et al., Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(3): p. 1104-9.
20. O'Riordain, D.S., et al., Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. Surgery, 1994. 116(6): p. 1017-23.
21. Skinner, M.A., et al., Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. J Pediatr Surg, 1996. 31(1): p. 177-81; discussion 181-2.

22. Machens, A., et al., Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(7): p. 3999-4003.
23. Carlson, K.M., et al., Parent-of-origin effects in multiple endocrine neoplasia type 2B. Am J Hum Genet, 1994. 55(6): p. 1076-82.
24. Kaufman, F.R., et al., Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. Pediatrics, 1982. 70(2): p. 263-7.
25. O'Riordain, D.S., et al., Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. Surgery, 1995. 118(6): p. 936-42.
26. Smith, V.V., C. Eng, and P.J. Milla, Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. Gut, 1999. 45(1): p. 143-6.
27. Unruh, A., et al., Medullary thyroid carcinoma in a 2-month-old male with multiple endocrine neoplasia 2B and symptoms of pseudo-Hirschsprung disease: a case report. J Pediatr Surg, 2007. 42(9): p. 1623-6.
28. Yin, M., et al., Multiple endocrine neoplasia type 2B diagnosed on suction rectal biopsy in infancy: a report of 2 cases. Pediatr Dev Pathol, 2006. 9(1): p. 56-60.
29. Carney, J.A., et al., Alimentary-tract ganglioneuromatosis. A major component of the syndrome of multiple endocrine neoplasia, type 2b. N Engl J Med, 1976. 295(23): p. 1287-91.
30. Kakudo, K., J.A. Carney, and G.W. Sizemore, Medullary carcinoma of thyroid. Biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm. Cancer, 1985. 55(12): p. 2818-21.
31. Mulligan, L.M., et al., Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2: report of the International RET Mutation Consortium. J Intern Med, 1995. 238(4): p. 343-6.
32. Da Silva, A.M., et al., A novel germ-line point mutation in RET exon 8 (Gly(533)Cys) in a large kindred with familial medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(11): p. 5438-43.
33. Peczkowska, M. and A. Januszewicz, Multiple endocrine neoplasia type 2. Fam Cancer, 2005. 4(1): p. 25-36.
34. Romei, C., et al., Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes. Eur J Endocrinol, 2010. 163(2): p. 301-8.
35. Gagel, R.F., et al., The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. N Engl J Med, 1988. 318(8): p. 478-84.
36. Niccoli-Sire, P., et al., Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). Eur J Endocrinol, 1999. 141(5): p. 468-74.
37. Wells, S.A., Jr. and M.A. Skinner, Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998. 106(1): p. 29-34.
38. Lips, C.J., Clinical management of the multiple endocrine neoplasia syndromes: results of a computerized opinion poll at the Sixth International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and von Hippel-Lindau disease. J Intern Med, 1998. 243(6): p. 589-94.
39. Frank-Raue, K., et al., Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. Eur J Endocrinol, 2006. 155(2): p. 229-36.
40. Skinner, M.A., et al., Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med, 2005. 353(11): p. 1105-13.
41. Hoie, J., et al., [Prophylactic thyroidectomy in carriers of RET oncogene mutation carriers]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2000. 120(27): p. 3249-52.
42. Spinelli, C., et al., [Prophylactic total thyroidectomy in children and adolescents with genetic mutations in the RET-protooncogene]. Pediatr Med Chir, 2002. 24(1): p. 53-7.
43. Roldan Perez, S., et al., [Clinical follow up and histological findings of patients with MEN2 treated with prophylactic thyroidectomy]. Cir Pediatr, 2012. 25(3): p. 159-62.
44. Rohmer, V., et al., 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(3): p. E509-18.
45. Machens, A., et al., Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(4): p. 2029-34.
46. Leboulleux, S., et al., Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. Cancer, 2002. 94(1): p. 44-50.
47. Zenaty, D., et al., Medullary thyroid carcinoma identified within the first year of life in children with hereditary multiple endocrine neoplasia type 2A (codon 634) and 2B. Eur J Endocrinol, 2009. 160(5): p. 807-13.

48. Chen, H., et al., 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(6): p. 775-83.
49. Tuttle, R.M., et al., Medullary carcinoma. J Natl Compr Canc Netw, 2010. 8(5): p. 512-30.
50. Wells, S.A., Jr., et al., 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.
51. Pacini, F., et al., Medullary thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2010. 22(6): p. 475-85.
52. Moley, J.F., Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. J Natl Compr Canc Netw, 2010. 8(5): p. 549-56.
53. Machens, A., S. Hauptmann, and H. Dralle, Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. World J Surg, 2007. 31(10): p. 1960-5.
54. Kini, S.R., Thyroid Cytopathology. 2008, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
55. DeLellis, R.A., WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. 2004, Lyon, France: IARC Press.
56. Trimboli, P., et al., Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. 82(2): p. 280-5.
57. Boi, F., et al., Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(6): p. 2115-8.
58. Trimboli, P., et al., Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 80(1): p. 135-40.
59. Kudo, T., et al., Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. Thyroid, 2007. 17(7): p. 635-8.
60. Elisei, R., et al., Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(1): p. 163-8.
61. Vierhapper, H., et al., Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. Thyroid, 2005. 15(11): p. 1267-72.
62. Costante, G., et al., Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(2): p. 450-5.
63. Fugazzola, L., Stimulated calcitonin cut-offs by different tests. Eur Thyroid J, 2013. 2(1): p. 49-56.
64. Niccoli, P., et al., Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(2): p. 338-41.
65. Baloch, Z., et al., Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid, 2003. 13(1): p. 3-126.
66. Boschin, I.M., et al., Incidental medullary thyroid microcarcinoma revealed by mild increase of preoperative serum calcitonin levels: therapeutic implications. Endocrine, 2014. 45(3): p. 448-53.
67. Kim, S.H., et al., Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. Korean J Radiol, 2009. 10(2): p. 101-5.
68. Machens, A. and H. Dralle, Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(6): p. 2655-63.
69. Giraudet, A.L., et al., Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(11): p. 4185-90.
70. Beheshti, M., et al., The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. Eur Radiol, 2009. 19(6): p. 1425-34.
71. Verbeek, H.H., et al., Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med, 2012. 53(12): p. 1863-71.
72. Faggiano, A., et al., A decrease of calcitonin serum concentrations less than 50 percent 30 minutes after thyroid surgery suggests incomplete C-cell tumor tissue removal. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(9): p. E32-6.
73. Franc, S., et al., Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. 55(3): p. 403-9.

74. Hart, C.D. and R.H. De Boer, Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. Onco Targets Ther, 2013. 6: p. 1-7.
75. Wells, S.A., Jr., et al., Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(5): p. 767-72.
76. Robinson, B.G., et al., Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab, 2010. 95(6): p. 2664-71.
77. Wells, S.A., Jr., et al., Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol, 2012. 30(2): p. 134-41.
78. Kurzrock, R., et al., Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(19): p. 2660-6.
79. Elisei, R., et al., Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 2013. 31(29): p. 3639-46.
80. Lam, E.T., et al., Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(14): p. 2323-30.
81. Carr, L.L., et al., Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res, 2010. 16(21): p. 5260-8.
82. Schlumberger, M.J., et al., Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(23): p. 3794-801.
83. Bible, K.C., et al., A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): p. 1687-93.
84. Grozinsky-Glasberg, S., et al., The rapamycin-derivative RAD001 (everolimus) inhibits cell viability and interacts with the Akt-mTOR-p70S6K pathway in human medullary thyroid carcinoma cells. Mol Cell Endocrinol, 2010. 315(1-2): p. 87-94.
85. Faggiano, A., et al., Everolimus is an active agent in medullary thyroid cancer: a clinical and in vitro study. J Cell Mol Med, 2012. 16(7): p. 1563-72.
86. Lim, S.M., et al., A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. Ann Oncol, 2013. 24(12): p. 3089-94.
87. Williams, S.D., R. Birch, and L.H. Einhorn, Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. Cancer Treat Rep, 1986. 70(3): p. 405-7.
88. Maxwell, J.E., et al., Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. Cancer, 2014. 120(21): p. 3287-301.
89. Schlumberger, M., et al., Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. The Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer, 1995. 71(2): p. 363-5.
90. Bajetta, E., et al., 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer, 1998. 83(2): p. 372-8.
91. Nocera, M., et al., Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Br J Cancer, 2000. 83(6): p. 715-8.
92. Orlandi, F., et al., Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. Ann Oncol, 1994. 5(8): p. 763-5.
93. Bodei, L., et al., Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. Cancer Biother Radiopharm, 2004. 19(1): p. 65-71.
94. Iten, F., et al., Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. Clin Cancer Res, 2007. 13(22 Pt 1): p. 6696-702.
95. Mahler, C., et al., Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. Clin Endocrinol (Oxf), 1990. 33(2): p. 261-9.
96. Modigliani, E., et al., Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf), 1992. 36(2): p. 183-6.
97. Lupoli, G., et al., Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide. Cancer, 1996. 78(5): p. 1114-8.
98. Vitale, G., et al., Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(3): p. 983-8.

99. Vainas, I., et al., Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. J Exp Clin Cancer Res, 2004. 23(4): p. 549-59.
100. Brierley, J., et al., Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. Thyroid, 1996. 6(4): p. 305-10.
101. Martinez, S.R., et al., Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol, 2010. 102(2): p. 175-8.
102. Schwartz, D.L., et al., Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer--local disease control in the modern era. Head Neck, 2008. 30(7): p. 883-8.
103. Call, J.A., et al., A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. Rare Tumors, 2013. 5(3): p. e37.
104. Ismailov, S.I. and N.R. Piulatova, Postoperative calcitonin study in medullary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer, 2004. 11(2): p. 357-63.
105. Elisei, R. and A. Pinchera, Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol, 2012. 8(8): p. 466-75.
106. Pellegriti, G., et al., Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. Br J Cancer, 2003. 88(10): p. 1537-42.
107. Barbot, N., et al., Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with genetic screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 78(1): p. 114-20.
108. Barbet, J., et al., Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(11): p. 6077-84.
109. Faggiano, A., et al., Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer. Endocr Relat Cancer, 2009. 16(1): p. 225-31.
110. Lo, C.Y., et al., Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. Am J Surg, 2000. 179(3): p. 212-5.
111. Biggar, M.A. and T.W. Lennard, Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy. Br J Surg, 2013. 100(2): p. 182-90.
112. Yu, R., et al., Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in an academic hospital from 1997 to 2007. Am J Med, 2009. 122(1): p. 85-95.
113. Manger, W.M. and R.W. Gifford, Pheochromocytoma. J Clin Hypertens (Greenwich), 2002. 4(1): p. 62- 72.
114. Pacak, K., et al., Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med, 2001. 134(4): p. 315-29.
115. Timmers, H.J., et al., Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(3): p. 779-86.
116. Pacak, K., Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(11): p. 4069-79.
117. Pomares, F.J., et al., Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A phaeochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf), 1998. 48(2): p. 195-200.
118. Ayala-Ramirez, M., et al., Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(3): p. 717-25.
119. Parenti, G., et al., Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. J Oncol, 2012. 2012: p. 872713.
120. Lenders, J.W., et al., Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA, 2002. 287(11): p. 1427-34.
121. Sawka, A.M., et al., 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. 88(2): p. 553-8.
122. Eisenhofer, G., et al., Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false- positive test results. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(6): p. 2656-66.
123. Darr, R., et al., [Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine]. Dtsch Med Wochenschr, 2013. 138(3): p. 76-81.

124. van Berkel, A., J.W. Lenders, and H.J. Timmers, Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Endocrinol, 2014. 170(3): p. R109-19.
125. Grossrubatscher, E., et al., The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. 65(3): p. 287-93.
126. Giovanella, L., et al., Diagnostic value of serum chromogranin-A combined with MIBG scintigraphy inpatients with adrenal incidentalomas. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 52(1): p. 84-88.
127. Cleary, S., et al., Chromogranin a expression in phaeochromocytomas associated with von Hippel- Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2. Horm Metab Res, 2007. 39(12): p. 876-83.
128. Leung, K., et al., Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. AJR Am J Roentgenol, 2013. 200(2): p. 370-8.
129. Wiseman, G.A., et al., Usefulness of 123I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial. J Nucl Med, 2009. 50(9): p. 1448-54.
130. Taieb, D., et al., EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. 39(12): p. 1977-95.
131. Rufini, V., et al., Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 57(2): p. 122-33.
132. King, K.S., et al., Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(9): p. 2779-85.
133. Marzola, M.C., et al., 18F-DOPA PET/CT in the evaluation of hereditary SDH-deficiency paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. Clin Nucl Med, 2014. 39(1): p. e53-8.
134. Miederer, M., et al., High incidence of extraadrenal paraganglioma in families with SDHx syndromes detected by functional imaging with [18F]fluorodihydroxyphenylalanine PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013. 40(6): p. 889-96.
135. Timmers, H.J., et al., Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic phaeochromocytoma (PHEO). Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 71(1): p. 11-7.
136. Fanti, S., et al., Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. Biomed Pharmacother, 2008. 62(10): p. 667-71.
137. Win, Z., et al., 68Ga-DOTATATE PET in neuroectodermal tumours: first experience. Nucl Med Commun, 2007. 28(5): p. 359-63.
138. Naswa, N., et al., Preoperative characterization of indeterminate large adrenal masses with dual tracer PET-CT using fluorine-18 fluorodeoxyglucose and gallium-68-DOTANOC: initial results. Diagn Interv Radiol, 2013. 19(4): p. 294-8.
139. Timmers, H.J., et al., Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol, 2007. 25(16): p. 2262-9.
140. Shulkin, B.L., et al., Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. Radiology, 1999. 212(1): p. 35-41.
141. Ilias, I., et al., Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(9): p. 4083-7.
142. Plouin, P.F., et al., Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(4): p. 1480-6.
143. Lenders, J.W., et al., Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(6): p. 1915-42.
144. Combemale, F., et al., [Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective beta-blockers in the pre- and per-operative management of pheochromocytomas. 70 cases]. Ann Chir, 1998. 52(4): p. 341-5.
145. Lebuffe, G., et al., The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. Anaesthesia, 2005. 60(5): p. 439-44.

146. Shen, W.T., et al., One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. Arch Surg, 2010. 145(9): p. 893-7.
147. Agarwal, G., et al., Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single- institution series. Langenbecks Arch Surg, 2012. 397(7): p. 1109-16.
148. Asari, R., et al., Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Arch Surg, 2006. 141(12): p. 1199-205; discussion 1205.
149. Grubbs, E.G., et al., Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma. J Am Coll Surg, 2013. 216(2): p. 280-9.
150. Jimenez, C., et al., Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. Curr Oncol Rep, 2013. 15(4): p. 356-71.
151. Adjalle, R., et al., Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res, 2009. 41(9): p. 687- 96.
152. Huang, H., et al., Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. Cancer, 2008. 113(8): p. 2020-8.
153. Kulke, M.H., et al., Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol, 2006. 24(3): p. 401-6.
154. Saito, Y., et al., Sunitinib induces apoptosis in pheochromocytoma tumor cells by inhibiting VEGFR2/Akt/mTOR/S6K1 pathways through modulation of Bcl-2 and BAD. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012. 302(6): p. E615-25.
155. Ayala-Ramirez, M., et al., Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(11): p. 4040- 50.
156. Oh, D.Y., et al., Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. Cancer, 2012. 118(24): p. 6162-70.
157. van Hulsteijn, L.T., et al., (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. 80(4): p. 487-501.
158. Forrer, F., et al., Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2008. 52(4): p. 334-40.
159. van Essen, M., et al., Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. J Nucl Med, 2006. 47(10): p. 1599-606.
160. Fishbein, L., et al., External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. Horm Metab Res, 2012. 44(5): p. 405-10.

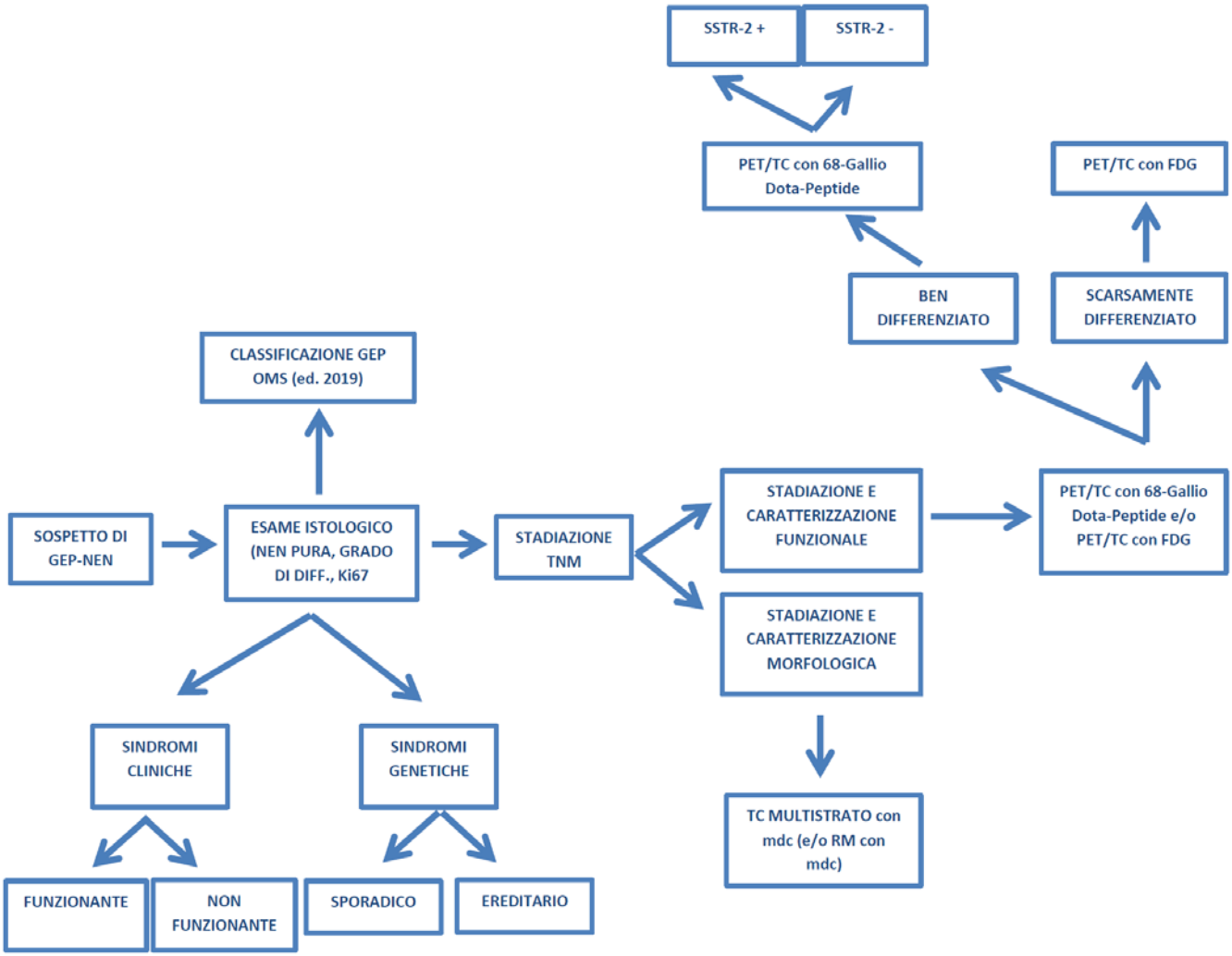
Algoritmi

8.0 Indice algoritmi……201
8.1 Sospetto di GEP-NEN.....*201*
8.2 Diagnosi Anatomo-Patologica *204*
8.3 Sindromi cliniche.....*209*
8.4. Sindromi ereditarie.....*213*
8.5 Diagnosi e stadiazione morfologica.....*216*
8.6 Diagnosi e stadiazione funzionale *218*
8.7 Impostazione terapeutica nelle NEN 225

8.1 Sospetto di GEP-NEN

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

Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN



Il sospetto di GEP-NEN può insorgere in:

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

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

Pertanto, nel caso degli scenari sopra citati:

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

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

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

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

- **Nel sospetto di "sindrome da carcinoide"** (i.e. flushing e diarrea), il marker biochimico specifico è l'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA) che viene determinato nelle urine delle 24 ore. L'accuratezza di questo marker è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al cut-off massimo (valore almeno doppio rispetto a quello massimo normale) (7).
  Nel sospetto di "sindrome di Zollinger Ellison (ZES)" (i.e. diarrea, pirosi, ulcere ricorrenti), il marker specifico è la gastrina, che va misurata nel sangue a digiuno, in assenza di concomitante terapia con inibitori di pompa protonica. Un valore di gastrinemia a digiuno >
- 1000 pg/ml e un pH gastrico ≤ 2 sono altamente suggestivi di ZES. In presenza di un valore di gastrina < 1000 e un pH gastrico ≤ 2, si richiede come approfondimento diagnostico il test alla secretina che conferma il sospetto di ZES in caso di incremento dei valori di gastrina >120 pg/ml (5).
- **Nel sospetto di insulinoma** (i.e. triade di Whipple: sintomi di neuroglicopenia e di attivazione adrenergica, riscontro di ipoglicemia a digiuno < 45 mg/dl, risoluzione dei sintomi con la somministrazione di glucosio) una glicemia < 45 g/dl, alti valori di insulina ed elevati valori di peptide C

basali (> 200 pmol/L) sono suggestivi di insulinoma. La misurazione di questi tre parametri dopo digiuno prolungato per 72 h (test del digiuno) permette di raggiungere un'accuratezza diagnostica pari al 100% (5).
- **Nel sospetto di glucagonoma** (i.e. diabete mellito, eritema necrolitico migrante, coliche addominali e dispepsia, trombosi venose profonde), il peptide specifico è il glucagone che risulta essere inappropriatamente elevato nel sangue (> 500-1000 pg/ml); valori inferiori, infatti, possono essere secondari ad altre condizioni (cirrosi epatica, pancreatite, diabete mellito, acromegalia ecc) (5).
- **Nel sospetto di VIPoma** (i.e. diarrea severa, disidratazione e calo ponderale, ipokaliemia e acidosi metabolica), il marcatore da dosare nel plasma è il VIP (5).
- **Nel sospetto di somatostatinoma** (i.e., diabete, colelitiasi, diarrea, calo ponderale), la somatostatina plasmatica può risultare elevata (5).

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

2) Nel caso di riscontro incidentale all'imaging morfologico (o riscontro ad un esame di imaging effettauto per sintomi clinici specifici) di lesione altamente suggestiva per GEP-NEN, è di fondamentale importanza ottenere la conferma isto-citopatologica di GEP-NEN. Pertanto, nel sospetto di lesione primitiva a carico del tratto gastroenterico, si dovrebbe discutere un esame endoscopico (EGDS con biopsie per le NEN gastriche e duodenali, la colonscopia per le NEN del colon e del retto, VCS ed enteroscopia con doppio pallone per lo studio del piccolo intestino) o EUS per sospetto sul pancreas e duodeno, e/o entero-TC/ e/o entero-RM.
Nel caso di metastasi epatiche, la biopsia epatica dovrebbe essere considerata nella discussione multidisciplinare.
La PET/TC con Gallio68-DOTA-peptide è di primaria importanza nella caratterizzazione, nello staging e nella pianificazione dell'eventuale approccio terapeutico delle GEP-NEN a basso o intermedio grado di malignità.

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

Bibliografia

1. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 2016;103:119–124.
2. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasm of the jejunum and ileum. Neuroendocrinology 2016; 103:125– 138.
3. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z, Taal B, Pascher A; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. Neuroendocrinology 2016; 103:139–143.
4. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, Krenning E, Reed N, O'Toole D; all other Vienna Consensus Conference participants:

ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). Neu roendocrinology 2016;103:144–152.
5. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; all other Vienna Consensus Conference participants: ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 2016;103:153–171.
6. Duque M, Modlin IM, Gupta A, Saif MW. Biomarkers in neuroendocrine tumors. JOP. 2013;14:372-6.
7. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 1999;86:858-65.

8.2 Diagnosi Anatomo-Patologica

La conferma diagnostica isto-citopatologica è da considerarsi requisito essenziale per le GEP NEN. L' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera, indipendentemente dalla sede, tutte le NEN come potenzialmente maligne, e suggerisce che siano classificate in base a sede, tipo di differenziazione, grado e stadio di malattia, definendo i criteri applicativi per tale iter diagnostico, questo principio introdotto nelle precedenti classificazioni degli anni 2010 e 2017 è stato ribadito nella ultima classificazione pubblicata nel 2019(1,2,19).
La classificazione e l'intero percorso diagnostico patologico sono specificamente disegnati per neoplasie asportate chirurgicamente, ma devono intendersi applicabili anche su campioni citologici o bioptici, seppur con alcuni limiti dovuti alla tipologia del materiale a disposizione (Figura 1).

2.1 Percorso diagnostico patologico su materiale operatorio

Le neoplasie dell'intero distretto Gastro-Entero-Pancreatico sono definite per criteri morfologici, proliferativi e per ricaduta sull'outcome clinici dalla classificazione OMS del 2019 (1). Le NEN del tratto GEP includono forme morfologicamente ben differenziate (indicate come tumore neuroendocrino, NET) e forme morfologicamente scarsamente differenziate (indicate come carcinoma neuroendocrino, NEC) (Tabella 1).

Morfologia. Il percorso diagnostico prevede un algoritmo in cui alla base vi è il riconoscimento di una morfologia compatibile o suggestiva di una NEN. Le forme ben differenziate (NET) presentano una crescita ben differenziata di cosiddetto tipo "organoide" (a nidi o a trabecole) con minime atipie, sebbene aspetti meno comuni possano essere una morfologia di tipo solido o pseudo ghiandolare. I NEC hanno solitamente crescita diffusa o solida, con estesa necrosi e marcate atipie citologiche. Nei NEC sono riconosciuti due gruppi, rispettivamente di piccole e di grandi cellule, con morfologia

analoga alle corrispettive controparti polmonari, ma con frequenza inversa (in area GEP fino al 75% dei casi sono NEC di grandi cellule) (3). Vi sono infine le neoplasie miste, neuroendocrine e non neuroendocrine MiNEN (vedi Tabella 1). Sebbene nella maggioranza dei casi la componente neuroendocrina, che per definizione deve rappresentare almeno il 30 della neoplasia, sia composta da un NEC associato ad una componente di adenocarcinoma, sono state recentemente descritte forme di NET quale componente neuroendocrina di una forma mista, che presentano un comportamento clinico e biologico più indolente rispetto alle forme classiche (4).

Definizione del fenotipo neuroendocrino. L'identificazione del fenotipo neuroendocrino è condizione fondamentale per la diagnosi di NEN (5). Essa prevede l'impiego di specifici marcatori neuroendocrini, tra cui i principali sono la cromogranina A e la sinaptofisina. Il primo presenta la migliore specificità ma ha un sensibilità non elevata nelle lesioni scarsamente differenziate, con una positività di tipo focale per lo più a localizzazione paranucleare o assente, mentre il secondo presenta una migliore sensibilità anche in forme scarsamente differenziate ma una incompleta specificità, essendo positiva anche in tessuti normali e patologici non neuroendocrini, quali ad esempio tessuti di derivazione neuronale e della corticale surrenalica. Per questo motivo si raccomanda l'utilizzo di entrambi i marcatori in combinazione.

In casi dubbi è preferibile non utilizzare altri marcatori, quali CD56 (N-CAM), PGP 9.5, che hanno un' attendibilità diagnostica inferiore ai due precedenti. È preferibile invece ridiscutere queste nell'ambito del Team Multidisciplinare

Definizione del grading tumorale. All'interno della distinzione dicotomica tra NET e NEC, per ogni NEN deve essere definito il grado tumorale (1,2,19). Esso si basa sulla valutazione del numero di mitosi e dell'indice proliferativo valutato mediante colorazione immunoistochimica per Ki-67. Il cut off proposto per distinguere tumori di grado 1 rispetto a grado 2 è di 2 mitosi/10 campi ad alto ingrandimento (HPF) e 3% di indice Ki-67. Una conta mitotica superiore a 20/10HPF e un indice Ki-67 superiore a 20% definisce i tumori di grado 3. I tumori di grado 3 sono solitamente NEC, sebbene sia codificata nella classificazione delle NEN pancreatiche la possibilità di casi a morfologia ben differenziata (NET) ma con valori di indice mitotico e/o proliferativo indicativi di una lesione di alto grado. Si raccomanda di contare le mitosi in almeno 40 HPF in aree di maggiore densità mitotica, e di valutare il Ki-67 contando almeno 2000 nuclei in aree di maggiore proliferazione. Il grading tumorale non è però un sistema altamente riproducibile e necessita dello sviluppo di sistemi di implementazione.

Definizione dello stadio tumorale. La stadiazione delle NENs sottoposte a intervento chirurgico radicale segue lo schema del sistema TNM pubblicato dalla AJCC (8° edizione) (8). Lo schema prevede la stadiazione specifica dei tumori neuroendocrini dello stomaco, del duodeno ed ampolla di Vater, del digiuno/ileo, dell'appendice, del colon retto e del pancreas. I NEC sono invece sottoposti a stadiazione secondo i criteri codificati per la controparte non neuroendocrina. La definizione dello stadio patologico T (pT) per tutte le sedi segue regole sede-specifiche ma include comunque la valutazione della dimensione del tumore (che deve sempre essere indicata nel report anatomo-patologico) e della profondità di infiltrazione tumorale, che deve sempre essere descritta. In tutte le sedi la stadiazione patologica N (pN) prevede pN0 in assenza di metastasi linfonodali e pN1 in presenza di metastasi, indipendentemente dal numero, dalla sede e dalle dimensioni dei linfonodi colpiti. Solo per la sede digiunale e ileale, lo stato linfonodale positivo viene diviso in pN1 se con meno di 12 linfonodi

regionali metastatici ed in pN2 se con più di 12 linfonodi colpiti o con masse mesenteriche di dimensione superiore a 2 cm. Il primo sistema di stadiazione TNM per le neoplasie neuroendocrine è stato tuttavia quello proposto dalla European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (9,10). In gran parte i due sistemi di stadiazione coincidono. Tuttavia in alcuni casi (in particolare per le neoplasie dell'appendice e del pancreas) presentano delle differenze e, in assenza di evidenze cliniche definitive su quale sia il sistema di stadiazione maggiormente informativo in termini prognostici, si ritiene raccomandabile utilizzare entrambi i sistemi per queste sottosedi. Ad esempio, sebbene in assenza ad oggi di dati inequivocabili di conferma, il sistema ENETS per le neoplasie pancreatiche è stato dimostrato essere un predittore prognostico migliore del sistema dell'AJCC (11).

Parametri addizionali. Vi sono alcuni parametri patologici che è raccomandabile inserire in un referto anatomo-patologico di NEN operato in quanto associate al comportamento clinico e biologico della malattia, sebbene non codificanti l'istotipo, il grado o lo stadio tumorale, e sebbene vi siano poche indicazioni di consenso in tal senso (12). Tra essi vi è la presenza di invasione vascolare e/o perineurale, la presenza di necrosi, e lo stato dei margini di resezione chirurgica con eventuale indicazione della distanza minima del tumore dagli stessi.

Definizione dell'assetto ormonale/recettoriale. Le NEN comprendono tumori funzionanti e non-funzionanti, distinzione valida soprattutto per il pancreas. La definizione del profilo di produzione ormonale (insulina, glucagone, somatostatina, VIP, gastrina, serotonina, calcitonina) può essere utile complemento alla diagnosi, ancorché la dimostrazione di prodotti ormonali non sia sinonimo di secrezione ormonale e non rappresenti pertanto prova di funzionalità della NEN, né autorizzi l'utilizzo a fini diagnostici della determinazione dei singoli ormoni. La determinazione dello stato di espressione recettoriale, in particolare dei recettori della somatostatina, non è ad oggi una indicazione assoluta. Tuttavia la sua valutazione in immunoistochimica, soprattutto per i sottotipi 2A e 5, può essere considerato un complemento alla determinazione *in vivo* mediante metodiche di medicina nucleare in quanto permette di identificare il tipo cellulare esprimente il recettore ed è applicabile anche su materiale retrospettivo, valutabile quindi anche in lesioni chirurgicamente resecate in cui l'indagine *in vivo* non sia informativa. I metodi ad oggi disponibili hanno mostrato elevata riproducibilità inter- ed intra-laboratorio e l'espressione proteica del recettore tipo 2A ha mostrato una associazione anche con la risposta agli analoghi della somatostatina (13) ed un valore prognostico (14).

Percorso diagnostico patologico su materiale pre-operatorio.
Una quota rilevante di NEN si manifesta come malattia avanzata al momento della diagnosi e pertanto non resecabile. Inoltre, anche in presenza di malattia potenzialmente resecabile il primo inquadramento diagnostico su materiale citologico o bioptico è fondamentale per impostare l'iniziale percorso diagnostico strumentale e terapeutico.
Tuttavia, la tipologia di materiale pre-operatorio, che sia citologico che istologico, è di per sé un fattore limitante la definizione di tutti i parametri sopra elencati, che sono la base per l'applicazione del sistema di classificazione OMS.
Il percorso diagnostico consente però di definire le due caratteristiche principali delle NEN, ovvero la natura neuroendocrina ed il tipo istologico. Nel primo caso l'attendibilità dei marcatori neuroendocrini non è inferiore su campioni pre-operatori rispetto ai campioni operatori, mantenendo le caratteristiche ed i limiti di sensibilità e specificità di ogni singolo marcatore sopra discusse. Nel secondo caso, la

definizione di NET vs NEC è di solito possibile morfologicamente una volta che il fenotipo neuroendocrino sia accertato. In caso di lesioni di difficile inquadramento, l'aggiunta di marcatori immunoistochimici può aiutare nella definizione della lesione. Innanzitutto la valutazione del Ki-67 consente una distinzione tra forme di basso ed alto grado proliferativo che supporta la morfologia nella distinzione tra NET e NEC (15). Inoltre, sono anche stati proposti nella distinzione tra NET e NEC pancreatici marcatori immunoistochimici surrogati di determinati profili molecolari - sebbene non clinicamente validati - sulla base dei differenti profili molecolari dei due gruppi di neoplasie in tale sede. In particolare, la perdita di positività per DAXX e/o ATRX è caratteristica dei NET mentre la positività per p53 e la perdita di espressione di Rb1 sono caratteristiche dei NEC (16). La determinazione invece del grading tumorale su materiale pre-operatorio presenta dei limiti. La valutazione dell'indice mitotico è infatti problematica sia per la presenza di artefatti da prelievo (schiacciamento, sfilacciamento delle cellule) sia per la scarsa rappresentatività del materiale (spesso inferiore al numero di campi ad alto ingrandimento previsti); la valutazione dell'indice di proliferazione è inoltre influenzata dalla eterogeneità tumorale (17). Tuttavia, sebbene non raccomandabile, la valutazione dell'indice proliferativo come sistema di grading tumorale su materiale bioptico può essere comunque indicativa qualora il materiale tumorale sia sufficientemente rappresentativo (18). Un ultimo aspetto di informazione immunofenotipica che riguarda in particolare il materiale pre-operatorio è la definizione dell' origine primitiva di neoplasia. Infatti, il 10-15% delle NEN si presenta alla diagnosi a primitività occulta, mentre la strategia diagnostica strumentale e le scelte terapeutiche necessitino in larga misura della determinazione di una sede di origine, per valutare eventuali terapie chirurgiche di debulking, sospettare forme familiari, prevedere il comportamento clinico e arruolare il paziente in trial clinici.

Referenze

1) Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) WHO classification of tumours of the digestive system. IARC Press, Lyon, 2010, 13-14
2) Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, Perren A, Rindi G Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) WHO classification of tumours of endocrine organs. IARC Press, Lyon, 2017, 211-214
3) Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. Cancer. 2018;124:807-815.
4) La Rosa S, Uccella S, Molinari F, Savio A, Mete O, Vanoli A, Maragliano R, Frattini M, Mazzucchelli L, Sessa F, Bongiovanni M. Mixed Adenoma Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (MANET) of the Digestive System: An
5) Indolent Subtype of Mixed Neuroendocrine-NonNeuroendocrine Neoplasm (MiNEN). Am J Surg Pathol. 2018 Jul 13. doi: 10.1097/PAS.0000000000001123.
6) Uccella S, La Rosa S, Volante M, Papotti M. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. Endocr Pathol. 2018;29:150-168.
7) La Rosa S, Marando A, Gatti G, Rapa I, Volante M, Papotti M, Sessa F, Capella C. Achaete-scute homolog 1 as a marker of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of different sites: a validation study using immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction on 335 cases. Hum Pathol. 2013;44:1391-9.
8) Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, Werner H, Rehrauer WM, Lloyd RV. INSM1: A Novel Immunohistochemical and Molecular Marker for Neuroendocrine and Neuroepithelial Neoplasms. Am J Clin Pathol. 2015;144:579-91.
9) AJCC Cancer Staging Manual, VIII edition; Amin M (Ed) Springer, Chicago 2017; 351-422
10) Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Erikssson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2006;449:395-401.

11) Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2007;451:757-62.
12) Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, Capella C, Caplin M, Couvelard A, Doglioni C, Delle Fave G, Fischer L, Fusai G, de Herder WW, Jann H, Komminoth P, de Krijger RR, La Rosa S, Luong TV, Pape U, Perren A, Ruszniewski P, Scarpa A, Schmitt A, Solcia E, Wiedenmann B. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international color study. J Natl Cancer Inst. 2012 May 16;104(10):764-77.
13) Rindi G, Bordi C, La Rosa S, Solcia E, Delle Fave G; Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica eCitopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division(SIAPEC/IAP). Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. Dig Liver Dis. 2011 Mar;43 Suppl 4:S356-60.
14) Kasajima A, Papotti M, Ito W, Brizzi MP, La Salvia A, Rapa I, Tachibana T, Yazdani S, Sasano H, Volante M. High interlaboratory and interobserver agreement of somatostatin receptor immunohistochemical determination and correlation with response to somatostatin analogs. Hum Pathol. 2018;72:144-152.
15) Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, Yang J, Chan JA, Brais LK, Masugi Y, Thiaglingam A, Brooks N, Nishihara R, Bonnemarie M, Masuda A, Inamura K, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, Dou R, Lin X, Christiani DC, Schmidlin F, Fuchs CS, Mahmood U, Ogino S, Kulke MH. Association Between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. Pancreas. 2016;45:1386-1393.
16) Lin O, Olgac S, Green I, Zakowski MF, Klimstra DS. Immunohistochemical staining of cytologic smears with MIB-1 helps distinguish low-grade from high-grade neuroendocrine neoplasms. Am J Clin Pathol. 2003;120:209-16.
17) Yachida S, Vakiani E, White CM, Zhong Y, Saunders T, Morgan R, de Wilde RF, Maitra A, Hicks J, Demarzo AM, Shi C, Sharma R, Laheru D, Edil BH, Wolfgang CL, Schulick RD, Hruban RH, Tang LH, Klimstra DS, Iacobuzio-Donahue CA. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. Am J Surg Pathol. 2012;36:173-84.
18) Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, Borra T, Boschetti M, Fiocca R, Ferone D, Mastracci L. Grade Increases in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Metastases Compared to the Primary Tumor. Neuroendocrinology. 2016;103:452-9.
19) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency fir Research on cancer; 2019 (WHO classification of tumours seires,5th ed; vol.1) http://publications.iarc.fr/579

Tabella 1. Classificazione OMS delle neoplasie neuroendocrine GEP.

	Apparato Gastro Entero Pancreatico	OMS 2019	
		MI	Ki-67
A morfologia ben differenziata	NET G1	<2/10HPF	<3%
	NET G2	2-20/10HPF	3-20%
	NET G3	>20/10HPF	>20%
A morfologia scarsamente differenziata	NEC	>20/10HPF	>20%
Neoplasie miste	MiNEN*-MANEC	//	//

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

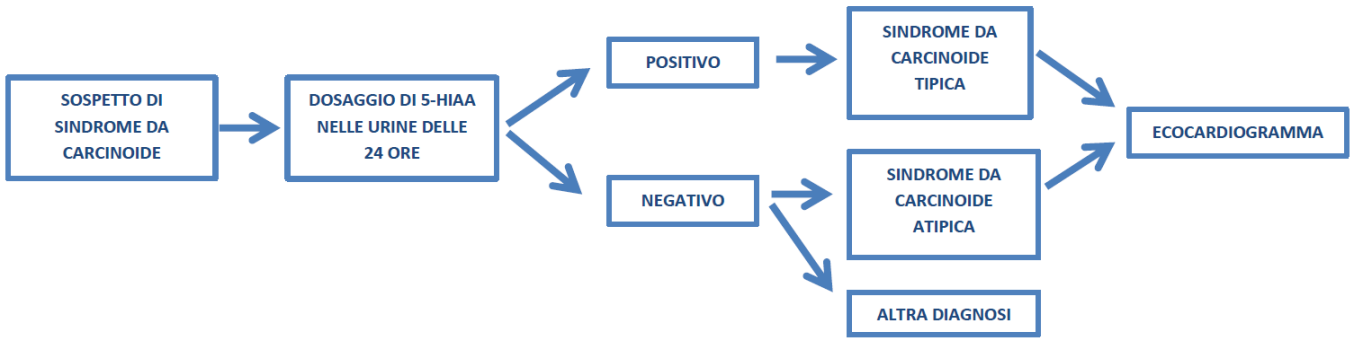
*Il termine MiNEN nasce dalla necessità di considerare la rara eventualità in cui la componente neuroendocrina sia di tipo ben differenziato. È tuttavia consigliabile, nei casi di gran lunga più frequente di neoplasia mista con NEC , associare al nuovo termine il precedente MANEC

8.3 Sindromi cliniche

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

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

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



Il sospetto di una sindrome da carcinoide può talvolta essere posto prima del rinvenimento della neoplasia neuroendocrina che ne è la causa, anche se in fase avanzata.
Anche per questo bisogna imparare a riconoscerla, per non ritardare ulteriormente la diagnosi di una patologia potenzialmente pericolosa e in fase metastatica.

Sindrome da carcinoide: si intende l'insieme di segni e sintomi secondari al rilascio di sostanze vasoattive, ad opera di NET originati da cellule entero-cromaffini (EC) o entero-cromaffini like (ECL). Tali sostanze sono amine come la serotonina (5 idrossitriptamina-5HT), il 5 idrossitriptofano (5-HTP), o l'istamina o peptidi e altre sostanze (neurotensina, prostaglandine, tachichinine, sostanza P, kallicreina etc). Il quadro finale è il risultato del tipo e della quantità di sostanze prodotte dalla neoplasia, che operano con azione sinergica dopo essere state rilasciate direttamente nel circolo sistemico (by-pass del filtro epatico e della circolazione arteriosa polmonare ove subiscono degradazione) (1,2).
La sindrome da carcinoide tipica, che rappresenta il 95% dei casi, è caratterizzata dalla presenza di flushing (60-85%), diarrea (60-80%), dolore addominale (40%), CHD (Carcinoid Heart Disease- 20%), più raramente dispnea-broncospasmo (15%) e nelle sindromi più durature da teleangiectasie (25%) e pellagra (5%), quest'ultima dovuta alla deplezione di triptofano, consumato per la sintesi di serotonina. Si verifica in circa il 20-30% dei pazienti affetti da NET del midgut con diffusione metastatica al fegato. Seppure raramente la sindrome può comparire in NET non metastatici al fegato ma che drenano direttamente nel circolo sistemico come gli ovarici e i polmonari.
Nella sindrome da carcinoide atipica (5%) sono presenti flushing, cefalea, lacrimazione, ipotensione, edema cutaneo, broncospasmo.
I sintomi classici della sindrome da carcinoide sono i seguenti:
Il *flushing*, che è definito come una sensazione soggettiva di calore e si associa ad arrossamento cutaneo che è secondario ad un incremento del flusso ematico causato da un fenomeno di vasodilatazione. Le aree in cui si

manifesta con predilezione sono quelle in cui la cute è più sottile e vi è una maggior rete di vasi superficiali, ma anche quelle in cui i vasi sono predisposti ad una regolazione da parte del sistema nervoso autonomo o di sostanze endogene o esogene (volto, collo, porzione superiore del tronco).
Il flushing può associarsi a ipersudorazione (**wet flushing**, neuromediato: termoregolazione, emozionale, menopausa) o meno (**dry flushing**, principalmente provocato da sostanze circolanti endogene o esogene). Il flushing della sindrome da carcinoide è, in genere, non associato a iperdiaforesi (**dry flushing**), che può tuttavia comparire in seguito ad episodi ipotensivi; come diagnosi differenziale bisogna tenere in considerazione altre patologie quali feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide, VIPoma e mastocitosi (3,4).
Nella sindrome tipica il flushing è improvviso, di breve durata (10'-30'), rosa-rosso, localizzato al volto e alla porzione superiore del tronco, scatenato da emozioni, esercizio fisico, alcool o cibi ricchi di serotonina o tiramina. A lungo andare possono comparire lesioni cutanee permanenti (teleangectasie) che coinvolgono zone acrali fotoesposte. I mediatori sono rappresentati da serotonina (5HT), kallicreina, prostaglandine e tachichinine. Nella forma atipica (mediatori istamina, 5HTP, amine biogeniche), più spesso associata a NET del foregut, il flushing è purpureo, più duraturo, potendo durare ore, localizzato al volto, porzione superiore del tronco e arti ove si può associare acrocianosi; non è scatenato da assunzione di cibi. Sintomi di accompagnamento nella forma atipica sono cefalea, lacrimazione, ipotensione, edema cutaneo, broncospasmo.
La *diarrea* nella sindrome da carcinoide è secretoria, ma soprattutto correlata a disfunzione motoria; è presente anche di notte, non è sensibile al digiuno, si può associare a perdite elettrolitiche. I mediatori sono principalmente la serotonina che stimola la peristalsi e la secrezione intestinale, ma anche la Sostanza P che stimola la peristalsi intestinale. Entrano in diagnosi differenziale, anche se un'attenta anamnesi dovrebbe distinguerle, la sindrome del colon irritabile, intolleranze alimentari, la malattia celiaca, la sindrome da overgrowth batterico intestinale, la colite microscopica. Il *dolore addominali*e è frequentemente di tipo crampiforme, non sempre coincidente con la diarrea e in gran parte secondario alla fibrosi mesenterica provocata dalla stessa serotonina con manifestazioni di tipo ischemico o quadri di tipo subocclusivo (1,2,5).

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

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

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

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

melanzane, cioccolata, formaggi stagionati, integratori con triptofano) (8).

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

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

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

Bibliografia

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

8.4 Sindromi ereditarie

I tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) possono presentarsi come forme sporadiche o essere una manifestazione di sindromi familiari che predispongono al loro sviluppo (1). Il sospetto di una sindrome familiare può nascere da un'attenta anamnesi ma anche dal rilievo di determinate peculiarità, come ad esempio l'età anticipata di comparsa, la multifocalità che rendono i NET diversi dalla controparte sporadica o dall'associazione con altre manifestazioni cliniche peculiari.
Le sindromi da neoplasie endocrine multiple (MEN 1, MEN 2A, MEN 2B e MEN 4) sono delle patologie ereditarie in cui vi è una predisposizione allo sviluppo di tumori endocrini e non endocrini. I GEP-NET sono associati alla MEN 1 e alla MEN 4.

MEN 1
E' una patologia a trasmissione autosomica dominante, con prevalenza di 2-3 casi/100.000 abitanti, a penetranza quasi completa con l'avanzare dell'età (nella 5° decade le manifestazioni biochimiche sono presenti in più del 95% dei pazienti e quelle cliniche nell'80%); l'età di comparsa delle singole manifestazioni è variabile ma in genere è più precoce rispetto alla forme sporadiche (2). Essa è dovuta alla mutazione del gene oncosoppressore *MEN1*, localizzato sul cromosoma 11q13. Dall'anno di identificazione del gene (1997) sono state descritte più di 1200 mutazioni germinali, distribuite lungo tutta la regione codificante del gene. Il 10% delle MEN 1 non si manifesta in un contesto familiare ed è conseguente a mutazioni de novo del gene *MEN 1*. Non esiste una stretta relazione genotipo-fenotipo per cui, anche all'interno della stessa famiglia i membri portatori della mutazione possono manifestare la sindrome in maniera differente. Il gene *MEN 1* codifica per una proteina di 610 aminoacidi, la menina, ubiquitaria ma con diverso grado di espressione nei differenti tessuti; essa è coinvolta, attraverso l'interazione con altre proteine, nella regolazione dei processi di trascrizione genica (anche con meccanismi di tipo epigenetico) e di signaling intracellulare (3,4).
Nel 10% dei pazienti con MEN 1 clinica non è possibile documentare una mutazione nel gene *MEN 1*, neppure attraverso la ricerca di grandi delezioni. In queste forme, definite fenocopie, si deve procedere all'analisi mutazionale di altri geni, dipendentemente dalla manifestazione clinica (*CDC73*, *AIP*, *CDKN1B*, *CDKN1A*,*CDKN2B*,*CDKN2C*).

Le principali manifestazioni cliniche della MEN 1 sono:

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

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

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

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

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

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

MEN 4

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

Malattia di VON HIPPEL-LINDAU

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

NF1

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

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

Bibliografia

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

Capitolo 8.5 Diagnosi e stadiazione morfologica

Nella stadiazione delle GEP-NEN un ruolo importante è rivestito dalla Tomografia Computerizzata multistrato (TCMS) multifasica che risulta utile nella identificazione e stadiazione delle GEP-NEN.
Studi recenti hanno riportato la capacità della TC di differenziare le metastasi da GEP-NET da quelle da adenocarcinoma intestinale, predire quali pazienti possono avere il rischio di sviluppare una fistola pancreatica post intervento chirurgico e di predire il rischio di recidiva dopo intervento chirurgico.
Ad integrazione, o in alcuni casi, in sostituzione dell'esame TC, è possibile eseguire una **Risonanza Magnetica (RM) con mdc** soprattutto in pazienti giovani e/o che richiedono multiple esami di follow up in quanto non prevede l'uso di radiazione ionizzanti .

Le due metodiche integrate dimostrano in maniera eccellente sia le caratteristiche morfologico-dimensionali sia le caratteristiche dinamiche di enhancement contrastografico di tali lesioni in
quanto di solito si presentano come lesioni ben definite, capsulate e ipervascolari con potenziamento al mdc. (20-24). Nel caso di lesioni non ipervascolari le seguenze pesate in
diffusione (" diffusion weighted images" , DWI) –RM e le sequenze T2 pesate incrementano l'accuratezza diagnostica. Le mappe ADC (apparent diffusion coefficient) possono, inoltre, essere d'ausilio nella caratterizzazione delle NEN pancreatiche in caso di intervento chirurgico.
Un esame RM completo deve prevedere l'uso di sequenze T1-T2 pesate , lo studio prima e dopo somministrazione di contrasto, dinamico con sequenze 3D e pesate in diffusione. Cosi come per la TC, alcuni studi hanno riportato il valore di alcune caratteristiche in RM che possono correlare con il grado di differenziazione tumorale e avere un significato prognostico. La TC e la RM sono di grande importanza anche nel follow up di pazienti con piccoli (< 1.5- 2 cm) tumori neuroendocrini di tipo pancreatico, in pazienti con sindromi genetiche familiari (MEN1, VHL) e piccoli gastrinomi, anche se tale ruolo rimane controverso. L'angiografia selettiva veniva usata in passato e oggi appare alquanto obsoleta.

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

Per lo studio di NEN del colon-retto la **Colonscopia Virtuale (CV)** è una tecnica di imaging con TCMS non invasiva, accurata e ben tollerata dai pazienti e di gran lunga superiore al clisma opaco (36) ed ha una sensibilità sovrapponibile alla colonscopia convenzionale (37) (CC) nell'individuazione del cancro del colon-retto e dei polipi (38). La CV può essere considerata l'esame di scelta in caso di CC incompleta, una valida alternativa alla CC nello studio dei pazienti anziani e in condizioni generali scadute ed in coloro che rifiutano di sottoporsi a CC (38).
L'ecografia addomino-pelvica è una metodica non invasiva, diffusa e operatore-dipendente che può essere utilizzata nei pazienti con basso BMI per la valutazione degli organi parenchimatosi (19). Nella maggior parte degli studi presenta minore sensibilità rispetto a TC e RM . L'uso del mezzo di contrasto (CEUS) migliora la sensibilità della metodica in quando la maggior parte delle lesioni sia primitive che metastatiche sono ipervascolari. L'uso della CEUS ha dimostrato un alta accuratezza (88%) e specificità (85-100%) nel distinguere gli adenocarcinomi da altre lesioni tra cui i PanNET. In caso di paziente selezionati la CEUS potrebbe essere utile nel monitorare la risposta al trattamento

Bibliografia

1. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH , et al. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:375-400.
2. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G , et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30:45-57.
3. Sundin A, Wills M, Rockall A. Radiological Imaging: Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging and

Ultrasonography. Front Horm Res. 2015;44:58-72.
4. Kim JH, Eun HW, Kim YJ , et al. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. Eur Radiol. 2016;26:1338-1347.
5. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M , et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. Eur J Radiol. 2015;84:1436-1443.
6. Hyodo R, Suzuki K, Ogawa H , et al. Pancreatic neuroendocrine tumors containing areas of iso- or hypoattenuation in dynamic contrast-enhanced computed tomography: Spectrum of imaging findings and pathological grading. Eur J Radiol. 2015;84:2103-2109.
7. Horiguchi S, Kato H, Shiraha H , et al. Dynamic computed tomography is useful for prediction of pathological grade in pancreatic neuroendocrine neoplasm. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:925-931. Accepted Manuscript
8. Choi TW, Kim JH, Yu MH , et al. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using CT findings and computerized texture analysis. Acta Radiol. 2018;(In press).
9. Canellas R, Burk KS, Parakh A , et al. Prediction of Pancreatic Neuroendocrine Tumor Grade Based on CT Features and Texture Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2018;210: 341-346.
10. Yamada S, Fujii T, Suzuki K , et al. Preoperative Identification of a Prognostic Factor for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Using Multiphase Contrast-Enhanced Computed Tomography. Pancreas. 2016;45:198-203.
11. Toshima F, Inoue D, Komori T , et al. Is the combination of MR and CT findings useful in determining the tumor grade of pancreatic neuroendocrine tumors? Jpn J Radiol. 2017;35:242-253.
12. Kim DW, Kim HJ, Kim KW , et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas at dynamic enhanced CT: comparison between grade 3 neuroendocrine carcinoma and grade 1/2 neuroendocrine tumour. Eur Radiol. 2015;25:1375-1383.
13. Nanno Y, Matsumoto I, Zen Y , et al. Pancreatic Duct Involvement in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors is an Independent Poor Prognostic Factor. Ann Surg Oncol. 2017;24:1127-1133.
14. Cui Y, Li ZW, Li XT , et al. Dynamic enhanced CT: is there a difference between liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor and adenocarcinoma. Oncotarget. 2017;8:108146-108155.
15. Arai T, Kobayashi A, Fujinaga Y , et al. Contrast-enhancement ratio on multiphase enhanced computed tomography predicts recurrence of pancreatic neuroendocrine tumor after curative resection. Pancreatology. 2016;16:397-402.
16. Assadipour Y, Azoury SC, Schaub NN , et al. Significance of preoperative radiographic pancreatic density in predicting pancreatic fistula after surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. Am J Surg. 2016;212:40-46.
17. Huttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T , et al. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. Br J Surg. 2015;102:1026-1036.
18. Massironi S, Rossi RE, Zilli A , et al. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. Oncotarget. 2016;7:18978-18983.
19. Sallinen VJ, Le Large TTY, Tieftrunk E , et al. Prognosis of sporadic resected small (</=2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors - a multi-institutional study. HPB (Oxford). 2018;(In press)
20. Regenet N, Carrere N, Boulanger G , et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small non functioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. Surgery. 2016;159:901-907.
21. Jensen RT, Norton JA. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Some Clarity But Continued Controversy. Pancreas. 2017;46:589-59.
22. Malago R, D'Onofrio M, Zamboni GA , et al. Contrast-enhanced sonography of non functioning pancreatic neuroendocrine tumors. AJR Am J Roentgenol. 2009;192:424-430.
23. Serra C, Felicani C, Mazzotta E , et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. Pancreas. 2013;42:871- 877.
24. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R , et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. J Endocrinol Invest. 2017;40:1373-1380.
25. Giesel FL, Wulfert S, Zechmann CM , et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial 177Lu/90Y-DOTATOC and 213Bi-DOTATOC radiopeptide therapy. Exp Oncol. 2013;35:122-126.
26. Krudy AG, Doppman JL, Jensen RT , et al. Localization of islet cell tumors by dynamic CT: Comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling. Am J Roentgenol. 1984;143:585-589.
27. Dromain C, Deandreis D, Scoazec JY , et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. Diagn Interv Imaging. 2016;97:1241-1257.
28. Malago R, D'Onofrio M, Zamboni GA , et al. Contrast-enhanced sonography of non functioning pancreatic neuroendocrine tumors. AJR Am J Roentgenol. 2009;192:424-430.
29. Serra C, Felicani C, Mazzotta E , et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. Pancreas. 2013;42:871- 877.
30. Del Prete M, Di Sarno A, Modica R , et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response

to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. J Endocrinol Invest. 2017;40:1373-1380.
31. Giesel FL, Wulfert S, Zechmann CM , et al. Contrast-enhanced ultrasound monitoring of perfusion changes in hepatic neuroendocrine metastases after systemic versus selective arterial 177Lu/90Y-DOTATOC and 213Bi-DOTATOC radiopeptide therapy. Exp Oncol. 2013;35:122-126.

Capitolo 8.6 Diagnosi e stadiazione funzionale

Scintigrafia con ^{111}In-pentetreotide (SRS, Octreoscan®)

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

La descrizione delle immagini scintigrafiche in generale si avvale di:

a) una valutazione qualitativa (analisi visiva), basata sulla sola osservazione delle immagini, intenta a descrivere:
- la sede, il numero e l'estensione delle lesioni
- l'entità di captazione delle lesioni (grado lieve, moderato o intenso)
- le caratteristiche della captazione (omogenea, disomogenea).

b) una valutazione semi-quantitativa. Quest'ultima si basa sul rapporto della captazione delle lesioni rispetto al fondo e/o all'uptake da parte di organi sani di riferimento (fegato, reni e milza).

Una delle scale utilizzate a tale scopo è la scala a 4 punti di Krenning:
Grade 1: uptake < fegato sano
Grade 2: uptake = fegato sano

Grade 3: uptake > fegato sano
Grade 4: uptake > milza o reni

Questa scala viene utilizzata per selezionare i pazienti affetti da tumore neuroendocrino che devono essere sottoposti a terapia radiorecettoriale (PRRT). In genere la PRRT è indicata quando il punteggio di Krenning è maggiore di 2.
La SRS ha tuttavia diversi limiti rappresentati principalmente dalla bassa qualità dell'immagine, da un limitato potere di risoluzione e da un protocollo di acquisizione *time-consuming*.
A fronte delle numerose pubblicazioni al riguardo, le attuali linee guida EANM (european association nuclear medicine) e la comunità medico-nucleare non considerano la SRS la metodica di scelta per l'imaging recettoriale delle neoplasie neuroendocrine, indicanone l'uso solo nella indisponibilità della metodica gold standard rappresentata dalla PET/TC con 68Ga-DOTA-peptidi

PET/CT con ^{68}Ga-DOTA-peptidi

La ^{68}Ga-peptide-PET/CT è la modalità di imaging funzionale per studiare i NET ben differenziati che viene raccomandata in Europa per l'uso nella routine clinica (11).
Per ovviare ai limiti della SRS, nell'ultimo decennio, è stata introdotta la PET/TC (Positron Emission Tomography) con analoghi della somatostatina, i DOTA-peptidi, marcati con l'emettitore di positroni Gallio-68.

Il composto organico 1,4,7,10-acido-tetraazociclododecano-1,4,7,10-tetracetico, conosciuto come DOTA, è uno dei chelanti maggiormente utilizzati nell'ultimo decennio ed è utile per formare complessi stabili con diversi radionuclidi tra cui il gallio-68. I peptidi coniugati con il ^{68}Ga-DOTA sono una serie di composti radiomarcati, analoghi dell'octreotide, un octapeptide sintetico analogo della somatostatina, in grado di legare i recettori della somatostatina (SSTRs) con una maggiore affinità rispetto all'ormone endogeno. Esistono tre tipi di peptidi coniugati con il ^{68}Ga-DOTA utilizzati nella pratica clinica:
^{68}Ga-DOTA-**TOC** o [Ga-DOTA-D-Phe1 Tyr3]octreotide
^{68}Ga-DOTA-**NOC** o [68Ga-DOTA-D-Phe1-1NaI3]octreotide
^{68}Ga-DOTA-**TATE** o [Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3]octreotate

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

L'introduzione della PET/TC con tali radiofarmaci ha determinato un chiaro vantaggio in diagnostica rispetto alla SRS (14-16), per la maggiore risoluzione spaziale (di circa 5mm), per la possibilità di effettuare un'analisi semi-quantificazione della distribuzione del radiofarmaco, per i ridotti tempi di esecuzione (circa 2ore contro le 4-24 ore della SRS) e per la più favorevole biodistribuzione dei radiofarmaci usati nella PET/TC.
Molti studi nel corso degli anni hanno riportato e confermato una maggiore accuratezza diagnostica della ^{68}Ga-peptide-PET/CT rispetto alla SRS nella valutazione dei pazienti con NET (17-23) (14; 24-25).

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

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

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

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

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

Il SUV è una misura semiquantitativa dell'accumulo del radiofarmaco nel tessuto ed è calcolato come la concentrazione di attività del radiofarmaco in una regione di interesse corporea, normalizzata alla dose somministrata al paziente e a un parametro come ad esempio il peso o la superficie corporea del paziente. Dal punto di vista concettuale, rappresenta un utile ausilio rispetto alla sola interpretazione qualitativa della PET (in particolare per valutarne le variazioni nel tempo), ma come per tutti gli altri radiofaramci PET, il suo valore deve essere interpretato criticamente alla luce di tutte le informazioni cliniche del paziente (con particolare riferimento a fattori di falsa positivtà, in quanto non è possibile discriminare la natura della lesione sulla base del solo valore del SUV) ed alla correttezza dei parametri di acquisizione PET (con particolare riferimento al tempo di uptake).
Sedi di fioslogica biodistribuzione del radiofarmaco includono: fegato, milza, ipofisi, tiroide, reni, surreni, ghiandole salivari, apparato gastro-intestinale. In particolare, si deve porre attenzione alla, ormai nota, captazione fisiologica a livello del parenchima pancreatico in particolare a carico della testa/processo uncinato del pancreas, a carattere diffuso o focale, verosimilmente legata alla ricca presenza di cellule contenenti polipeptide pancreatico che sovra-esprimono i recettori (27).
Le linee guida EANM 2017 (12) raccomandano la correlazione con le corrispondenti immagini morfologiche per la corretta interpretazione di tale fissazione a carico della testa/proceso uncinato del pancreas, che in assenza di corrispettivi anatomici è da considerarsi fisiologica.
Infine è doveroso segnalare che molti tumori non neuroendocrini esprimono i recettori per la somatostatina e pertanto possono risultare causa di falsa positività neuroendocrina (esempio sarcomi, linfomi, carcinoma della mammella , carcinoma della prostata, mieloma multiplo, etc..).

Cause di falsa negatività sono invece legate principalmente alle dimensioni delle lesioni (il potere di risoluzione spaziale è di circa 5 mm) e ad una bassa espressione recettoriale di alcune forme tumorali.
La sensibilità dell'indagine PET/CT con ^{68}Ga-DOTA-peptidi, è generalmente elevata nelle forme ben differenziate (85-95%) e può essere ridotta in forme a bassa espressione recettoriale (es. neoplasie neuroendocrine scarsamente differenziate, insulinomi, carcinoma midollare della tiroide) (12).

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

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

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

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

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

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

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

La captazione del radiofarmaco, e quindi la determinazione del SUV max, potrebbe essere utile anche nel monitoraggio del paziente per la valutazione della risposta in corso e al termine di terapie oncologiche. Ma in questo contesto, sebbene venga proposto il suo impiego dalla linee guida euroepee, non vengono forniti univoci criteri interpretativi della risposta e non ci sono ancora studi che identifichino chiaramente valori di delta SUV pretrattamento, ad interim e post-trattamento in grado di predire la risposta.
E' indispensabile, allo scopo di minimizzare le variazioni aspecifiche, che il dato venga acquisito ed elaborato sulla stessa apparecchiatura, con la stessa attività iniettata e con lo stesso tempo intercorso fra iniezione e scansione. In ogni caso la valutazione del SUV max deve essere sempre interpretata nel contesto del quadro clinico (indicazione, tipo di neoplasia, terapie in corso) e considerando le limitazioni metodologiche connesse alla sua determinazione.

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

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

PET/CT con ^{18}F-FDG

Il fluorodesossiglucosio (^{18}F-FDG) è il radiofarmaco attualmente più ampiamente impiegato nei centri di medicina nucleare, in particolare per gli studi oncologici. L'^{18}F-FDG ha un'emivita di 110 minuti. E' una molecola di glucosio dalla quale è stato rimosso il secondo gruppo idrossilico che è stato sostituito dall'isotopo ^{18}F.
E' un analogo del glucosio, tracciante del metabolismo glucidico che segue quindi il metabolismo dei glucidi. Sia il glucosio che il ^{18}F-FDG vengono trasportati dal flusso ematico all'interno delle cellule mediante i trasportatori di glucosio (GLUT) e vengono quindi fosforilati ad opera delle esochinasi:

- il glucosio viene convertito in fruttosio, quindi in piruvato, ed entra nel ciclo dell'acido citrico o nella respirazione anaerobica cellulare;

- il ^{18}F-FDG come i glucidi, inizia la glicolisi, viene fosforilato ma non è riconosciuto dal secondo enzima del ciclo di Krebs e quindi non viene ulteriormente metabolizzato, rimanendo bloccato nelle cellule.

Sedi di captazione fisiologica del ^{18}F-FDG sono il cervello ed il cuore (tessuti ad elevata captazione), fegato, mediastino e grandi vasi (sede a moderato accumulo). Il ^{18}F-FDG non accumulato a livello intra-cellulare viene escreto per via renale e può essere visualizzato a livello delle vie escretrici urinarie e della vescica.
Le cellule neoplastiche hanno un'intensa attività glicolitica e quindi accumulano maggiori quantità di radiofarmaco. La captazione delle cellule neoplastiche risulta tanto più elevata quanto più la neoplasia è proliferante e sdifferenziata, perchè la cellula neoplastica trasforma il proprio assetto metabolico a favore della capacità catabolica. Questo avviene in modo relativamente indipendente dai livelli di ipossia (glicolisi anaerobia) e dai fisiologici processi di regolazione dei livelli glicemici legati all'insulina, attraverso l'espansione del corredo enzimatico collegato all'attivazione del glucosio (in particolare esochinasi) e l'aumento di espressione dei trasportatori di membrana del glucosio non insulino-dipendenti (in particolare GLUT1 e GLUT3).
E' noto che un maggiore uptake di ^{18}F-FDG identifichi forme più sdifferenziate/aggressive. Per tali ragioni il valore aggiunto del ^{18}F-FDG nei NET ben differenziati (G1 e G2) è ancora molto discusso e non è stato raggiunto alcun consenso internazionale (40-44). Due studi confermano che la ^{18}F-FDG-PET/CT è una tecnica sensibile per stadiare i GEP-NET con Ki-67 elevato ($\geq$ 10-15%) (45-46). Di recente è stato dimostrato, inoltre, che la ^{18}F-FDG-PET/CT deve essere utilizzata solo in casi selezionati nelle NET con Ki-67 inferiore al 12% (43). Secondo le attuali evidenze, nei NET di basso grado la ^{18}F-FDG-PET/CT è raccomandata unicamente a seguito di specifica indicazione clinica nel sospetto di malattia eterogenea con componente aggressiva . L'indicazione all'esecuzione della ^{18}F-FDG-PET/CT nei NET con indice proliferativo medio-alto, può essere discussa nell'ambito di un team multidisciplinare, sulla base di valutazioni clinico-strumentali (progressione clinica e/o radiologica). In questo contesto combinare l'imaging funzionale (metabolico e recettoriale) può quindi essere utile per una valutazione più completa.

Diagnostica medico-nucleare nei carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati

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

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

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

Bibliografia

1. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In-DTPA-D-Phe']- and ^{123}I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med. 1993:20:716-731.
2. de Jong M, Breeman W A, Bemard BF, et al. Tumour uptake of the radiolabelled somatostatin analogue [DOTA0, TYR^3]octreotide is dependent on the peptide amount. Eur J Nucl Med. 1999;26:693-698.
3. de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. J Nucl Med. 2002;43:617-620.
4. de Jong M. Kwekkeboom D. Va1kerna R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumor therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. Eur J Nucl Med Mal lmaging. 2003;30:463-469.
5. Heppeler A, Froidevaux S, Eberle AN, Maecke HR. Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. Curr Med Chem. 2000;7:971-994.
6. Behr TM, Gotthardt M, Barth A, Behe M. Imaging tumors with peptide-based radioligands. Q J Nucl Med. 2001;45:189-200.
7. de Jong M, VaIkema R, Jamar F, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. Semin Nucl Med. 2002;32:133-140.
8. Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, Mariani G (2008) Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. Q J Nucl Med Mol Imaging 52:323–333.
9. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof- Delaloye A, Del Vecchio S, Maffioli L, Mortelmans L, Oyen W, Pepe G, Chiti A, Oncology Committee of the EANM (2010) 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 37:1441–1448.
10. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. Clin Endocrinol (Oxf) 2003; 59(5): 565-73.
11. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ^{68}Ga-DOTA-conjugated peptides: ^{68}Ga-DOTA-TOC, ^{68}Ga-DOTA- NOC, ^{68}Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:2004–2010.
12. Bozkurt MF1, Virgolini I2, Balogova S3,4, Beheshti M5,6, Rubello D7, Decristoforo C2, Ambrosini V8, Kjaer A9, Delgado-Bolton R10, Kunikowska J11, Oyen WJG12, Chiti A13, Giammarile F14, Sundin A, Fanti S8. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Aug;44(9):1588-1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y. Epub 2017 May 25.
13. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(7):982–93.

14. Lisa Bodei, Valentina Ambrosini, Ken Herrmann, Irvin Modlin. Current Concepts in 68Ga-DOTATATE Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Interpretation, Biodistribution, Dosimetry, and Molecular Strategies. J Nucl Med 2017; 58:1718–1726.
15. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. Eur J Nucl Med 2001;28(12):1751–7.
16. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(10):1338–47.
17. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med 2010;51(5):669–73.
18. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of a unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:67-77.
19. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. J Nucl Med. 2007;48:508-18.
20. Hofman MS, Kong G, Neels OC, Eu P, Hong E, Hicks RJ. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours.J Med Imaging Radiat Oncol. 2012;56:40-7.
21. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. Eur J Radiol. 2011;80:e116-9.
22. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. Endocrine. 2012;42:80–87.
23. Ambrosini V,Morigi JJ, Nanni C, Castellucci P, Fanti S. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([18F]FDOPA, [68Ga]tracers, [11C]/[18F]-HTP). Q J Nucl Med Mol Imaging. 2015;59:58–69.
24. Michael M. Graham, Xiaomei Gu, Timothy Ginader, Patrick Breheny, and John J. Sunderland. 68Ga-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. J Nucl Med 2017; 58:1452–1458.
25. Kowalski J, Henze M, Schumacher J, Maecke HR, Hofmann H, Haberkorn U (2003) Evaluation of positron emission tomography imaging using 68Ga-OTA-Phe1-Tyr3-octreotide in comparison to 111In-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. Mol Imag Biol 5:42–48.
26. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut S, Runz A, Scha¨fer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U (2007) Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In- DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:1617–1626.
27. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Bale RJ, Jaschke W, Virgolini IJ (2009) Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. J Nucl Med 50:1214–1221.
28. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. Clin Nucl Med. 2010;35:321–328.
29. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al. ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. J Nucl Med. 2011;52:697–704.
30. Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, Weber M, Trattnig S, Karanikas G. Are contrast media required for ^{68}Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neu- roendocrine tumours of the abdomen? Eur Radiol. 2012;22:938–946.
31. Beiderwellen KJ, Poeppel TD, Hartung-Knemeyer V, et al. Simultaneous ^{68}Ga- DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: initial results. Invest Radiol. 2013;48:273–279.
32. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours:comparison of [^{68}Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. Cancer Imaging. 2013;13:63–72.
33. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Khilnani GC, Kumar R. Role of ^{68}Ga- DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:856–864.
34. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of ^{68}Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. Ann Surg. 2010;252: 850–856.
35. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. Ann Nucl Med. 2012;26:738–743. 21.

36. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of multiphase ^{68}Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2010;91:101–109.
37. Oksuz MO¨, Winter L, Pfannenberg C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with 90Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of 68Ga-DOTATOC? Diagn Interv Imaging. 2014;95:289–300.
38. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of [68Ga]DOTATOCPET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. Mol Imaging Biol. 2015;17:313–318.
39. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et al. Standardized uptake values of ^{68}Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2010;51:353–359.
40. Franco Grimaldi, Nicola Fazio, Roberto Attanasio, Andrea Frasoldati et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) position statement: a stepwise clinical approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. J Endocrinol Invest (2014) 37:875–909.
41. Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, et al. The role of combined Ga-DOTANOC and ^{18}FDG PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2014;100:293–299. 50.
42. Kundu P, Lata S, Sharma P, Singh H, Malhotra A, Bal C. Prospective evaluation of ^{68}Ga-DOTANOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative ^{131}I-whole body scan: comparison with ^{18}F-FDG PET-CT.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1354–1362.
43. Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of ^{18}F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evalua- tion. J Nucl Med. 2014;55:1786–1790.
44. Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of ^{68}Ga-DOTA-TOC and ^{18}F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:1585–1592.
45. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of ^{68}Ga-DOTATATE and ^{18}F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2017;58:91–96.
46. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Feder- spiel B, Hansen CP, Højgaard L, Kjaer A (2010) Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ^{123}I-MIBG scintigraphy, and ^{18}F-FDG PET. J Nucl Med 51:704–712.
47. Abgral R, Leboulleux S, De´ andreis D, Aupe´ rin A, Lumbroso J, Dromain C, Duvillard P, Elias D, de Baere T, Guigay J, Ducreux M, Schlumberger M, Baudin E (2011) Performance of ^{18}Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki-67 (C10%) well- differentiated endocrine carcinoma staging. J Clin Endocrinol Metab 96:665–671.
48. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. Neuroendocrinology. 2016;103:186–194.
49. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, Dickson J, Caplin M, Ell PJ (2008) Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68 Ga- DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. Cancer 112:2447–2455.

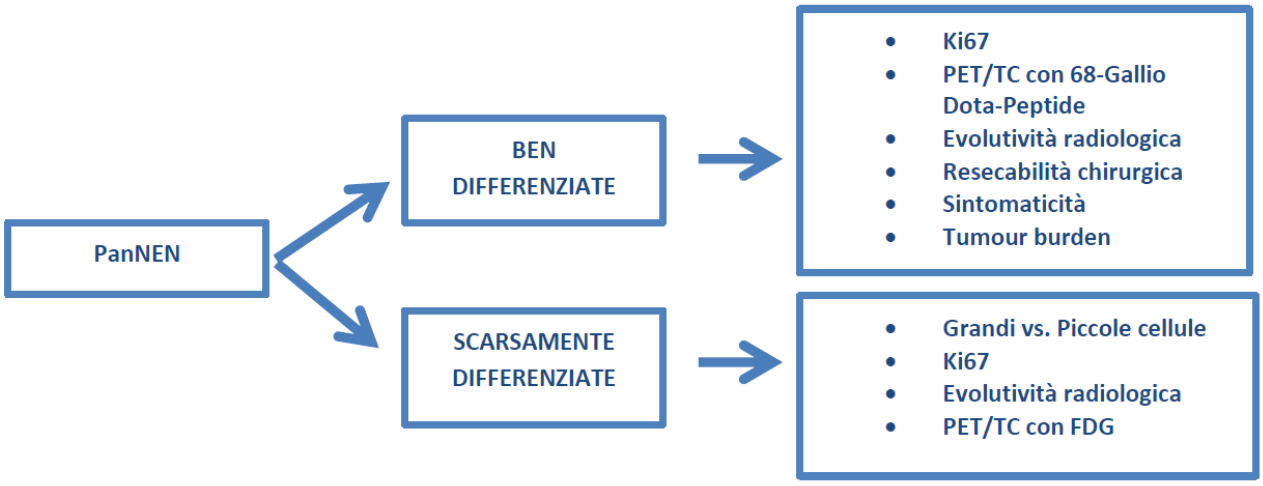
Capitolo 8.7 – Impostazione terapeutica nelle NEN

Criteri di impostazione terapeutica nelle PanNEN ben differenziate avanzate.

- Ciascun paziente con diagnosi di PanNEN avanzata dovrebbe essere gestito in ambito multidisciplinare in centri di riferimento
- Considerata la scarsità di dati di evidenza assoluta è fortemente raccomandato considerare ab initio l'inclusione del paziente in eventuali trial clinici, non necessariamente attivi nell'ambito della Struttura che gestisce il paziente.

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

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



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

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

1. Con basso Ki67 ed elevata espressione recettoriale (SSTR-2 + alla PET-Gallio), nella malattia che non è giudicata radicalmente resecabile *d'emblée*, con paziente asintomatico e *tumor burden* non

elevato è ragionevole considerare l'inizio di una terapia con analoghi della somatostatina (1, 2), valutando Everolimus o Sunitinib all'eventuale futura progressione (3, 4).
In un contesto simile a quello sopra esposto, ma in presenza di sintomi correlati all'effetto massa del tumore o in una malattia potenzialmente resecabile si può considerare una terapia più citoriduttiva del solo analogo della somatostatina, come ad esempio la terapia radiorecettoriale, da iniziare solo in caso di fallimento della terapia con solo analogo della somatostatina, o trattamenti locoregionali., Everolimus e Sunitinib potrebbero essere considerati in alternativa, in presenza di progressione tumorale radiologica (5-9)

2. Il valore di Ki67 intermedio, con SSTR-2 + alla PET-Gallio, giudicata non radicalmente resecabile d'emblée e dopo eventuale citoriduzione, con paziente asintomatico, non dovrebbe rappresentare un elemento di controindicazione assoluta all'uso del solo analogo della somatostatina, in monoterapia. La associazione di Everolimus o sunitinib potrebbe essere considerata sulla base dei due studi registrativi di fase III (3, 4). La terapia radiorecettoriale (9-12) e la chemioterapia (alchilanti +/- fluoropirimidine o fluoropirimidine + oxaliplatino) (5-7) potrebbero essere discusse sulla base di studi retrospettivi e di fase II.
In un contesto simile a quello sopra esposto, ma con sintomaticità potrebbero essere considerati i trattamenti potenzialmente più citoriduttivi (v. sopra). Questi ultimi potrebbero essere considerati anche in caso di malattia potenzialmente resecabile dopo regressione tumorale.
L'elevato *tumor burden* potrebbe essere un fattore limitante per l'eventuale utilizzo dell'analogo della somatostatina in monoterapia.
Non esiste una evidenza assoluta per raccomandare l'utilizzo routinario della PET-TC con FDG in questo contesto, ma tale esame potrebbe essere utilizzato se ritenuto utile dal gruppo multidisciplinare dedicato alle NEN ai fini della strategia terapeutica (es. in caso di SSTR-2 neg. o disomogenea captazione).

3. Il valore di Ki-67 > 20%, con SSTR-2 + alla PET-Gallio, non dovrebbe portare ad escludere Everolimus o Sunitinib o Terapia Radiorecettoriale soprattutto nei casi con Ki-67 non troppo elevato o con morfolgia ben differenziata. Non vi è sufficiente evidenza per proporre l'analogo della somatostatina in monoterapia. La chemioterapia (alchilanti +/- fluoropirimidine o fluoropirimidine + oxaliplatino) potrebbe essere considerata. In questi casi potrebbe essere utile associare alla PET/TC-Gallio la PET/TC con FDG.

Bibliografia

1. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656-63.
2. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła J Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. B, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33.
3. Yao J**C,** Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroen- docrine tumors. N Eng J Med 2011;364:514-523.
4. Raymond E**,** Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel, P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Eng J Med 2011;364:501-513.

5. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators.
6. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemother Pharmacol. 2007 Apr;59(5):637-42.
7. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, Radice D, Antonuzzo A, Ricci S, Di Costanzo F, Fontana A, Gelsomino F, Luppi G, Nobili E, Galdy S, Cella CA, Sonzogni A, Pisa E, Barberis M, Fazio N. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. Neuroendocrinology. 2016;103(6):806-14.
8. Raymond E, Kulke M, Qin SK, Yu X, Schenker M, Cubillo A, Lou W, Tomasek J, Thiis-Evensen E, Xu JM, Croitoru A, Khasraw M, Sedlackova E, Borbath I, Ruff P, Oberstein P, Ito T, Jia L, Hammel P, Shen L, Shrikhande SV, Shen Y, Sufliarsky J, Khan G, Morizane C, Galdy S, Khosravan R, Fernandez K, Rosbrook B, Fazio N. Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients With Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours.Neuroendocrinology. 2018 Jul 10.
9. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer 2010; 17(1): R53-73.
10. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. Eur J Nucl Med 2001; 28(4): 426-34.
11. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. J Clin Oncol 2011; 29(17): 2416-23.
12. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011; 38(12): 2125-35.

Criteri di scelta terapeutica nelle PanNEN scarsamente differenziate avanzate.

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

Negli ultimi anni, infatti, diverse pubblicazioni hanno evidenziato come la categoria delle GEP-NEC sia meno omogenea di quanto si ritenesse e come alcuni parametri, quali la morfologia ed il Ki-67, consentano di definire delle sotto-categorie prognostiche che possono avere delle implicazioni pratiche dal punto di vista della scelta terapeutica. Il Ki-67 in particolare riveste un ruolo chiave nella scelta del trattamento delle GEP-NEC e dei NEC pancreatici. Uno studio retrospettivo, multicentrico, del gruppo NORDIC ha evidenziato per la prima volta in una casistica di 305 GEP-NEC avanzati (71 pancreatici) trattati con una terapia di I linea a base di platino come possano essere identificati 2 sottogruppi prognosticamente differenti fra loro. Attraverso l’analisi delle curve ROC, sono stati identificati 2 sottogruppi, il primo con Ki-67 $\leq$ 55%, con tasso di risposta del 15% e OS mediana di 14 mesi, ed il secondo con Ki-67 > 55%, con tasso di risposta più elevato (42%), ma sopravvivenza inferiore (10 mesi, $p < 0,001$). Nei pazienti con primitività pancreatica il tasso di risposte obiettive è risultato del 30% e la sopravvivenza mediana di 15 mesi. Uno dei limiti di questo studio è rappresentato dall’assenza di una revisione centralizzata dei casi (10). Uno studio italiano si è posto come obiettivo quello di chiarire il ruolo di questo

parametro nell'ambito di una casistica di NEC. Si tratta di un'analisi retrospettiva, multicentrica, condotta su 136 pazienti affetti da NEC di varia origine, 33 dei quali avevano una primitività pancreatica (è stata effettuata una revisione istologica dei casi da parte di patologi esperti). Sulla base della morfologia e del valore del Ki-67 è stato quindi possibile distinguere 3 categorie prognosticamente differenti tra loro: tipo A, con morfologia ben differenziata e Ki-67 compreso tra 20% e 55%, tipo B con morfologia scarsamente differenziata e Ki-67 compreso tra 20% e 55% e tipo C con morfologia scarsamente differenziata e Ki67 > 55%. La sopravvivenza mediana di queste 3 categorie è stata rispettivamente di 43,6, 24,5 e 5,3 mesi. Il valore prognostico di queste categorie veniva confermato indipendentemente dal tipo di terapia medica ricevuta. Nell'ambito del sottogruppo dei pancreatici, 11 risultavano essere di tipo A, 9 di tipo B e 13 di tipo C (6). Questa sotto-categorizzazione dei NEC potrebbe avere delle ripercussioni rilevanti sulla scelta terapeutica; infatti i NEC pancreatici con Ki-67 ≤ 55% potrebbero beneficiare di un trattamento a base di alchilanti (quali a titolo di esempio la temozolomide di uso corrente nella pratica clinica) o di oxaliplatino, mentre i NEC con Ki-67 > 55% potrebbero essere trattati con combinazioni di cisplatino (o carboplatino) ed etoposide. In conclusione, il Ki-67 riveste un ruolo rilevante nella definizione della strategia terapeutica delle PanNEN G3, ma solo se affiancato alla valutazione di altri parametri quali la morfologia, l'imaging funzionale ed il comportamento clinico. Esistono, infatti, situazioni cliniche in cui questi parametri possono essere discordanti, per cui risulta ancor più centrale il giudizio clinico nel contesto di una gestione multidisciplinare nel determinare la miglior scelta terapeutica. E' in corso uno studio clinico randomizzato di fase II che confronta il regime terapeutico cisplatino/etoposide versus temozolomide/capecitabina in pazienti con GEP-NEC avanzati (esclusi i carcinomi a piccole cellule) in cui è prevista una stratificazione prognostica delle sottocategorie di NEN G3 (NCT02595424).

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

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

1. PanNEN scarsamente differenziata con Ki-67 21-55%: in questo contesto il regime contenente platino/etoposide potrebbe essere meno attivo rispetto al contesto Ki-67 > 55% (10, 11). Pertanto regimi chemioterapici alternativi, quali alchilanti + fluoropirimidine o fluoropirimidine + oxaliplatino potrebbero essere considerati. L'analogo della somatostatina non ha un ruolo in questo contesto. La terapia radiorecettoriale potrebbe essere considerata solo nell'ambito di specifici sutdi clinici. Le terapie locoregionali potrebbero essere considerate in rari casi selezionati ed adeguatamente discussi nell'ambito del gruppo multidisciplinare dedicato, se ritenute utili ai fini della strategia terapeutica.

2. PanNEN scarsamente differenziata con Ki-67 > 55%: il regime platino/etoposide (carboplatino o cisplatino possono essere considerati alternativamente in considerazione del profilo di tossicità e del contesto clinico, a parità di potenziale attività), dovrebbe essere considerato come prima linea. Regimi alternativi (FOLFOX, FOLFIRI o CAP-TEM) potrebbero essere considerati in casi selezionati se il quadro clinico fosse non permissivo.

Evolutività radiologica (Fig. 3)

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

Bibliografia

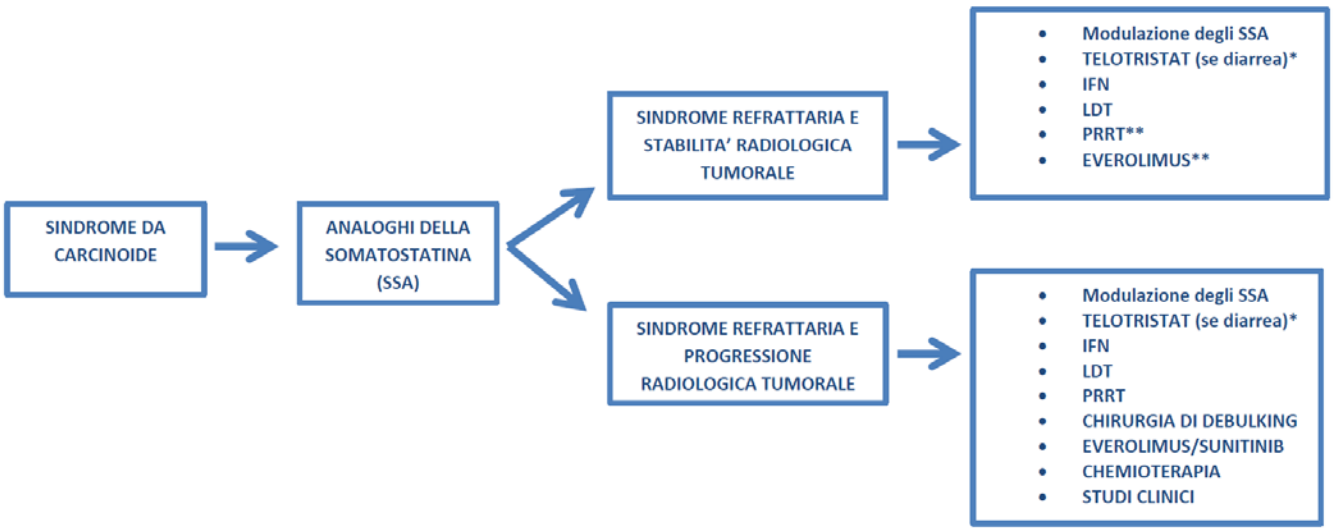
1. Bosman FT, Carneiro F. WHO classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.
2. Fazio N, Spada F, Giovannini M. Chemotherapy in gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine carcinomas (NEC): a critical view. Cancer Treat Rev 2013;39:270–4.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

8.8 Impostazione terapeutica nella sindrome da carcinoide

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

Analoghi della somatostatina (SSA)
Gli analoghi della somatostatina rappresentano la terapia d'elezione per il trattamento della sindrome da carcinoide (SC) (1).
Gli SSA, al momento disponibili, sono l'octreotide ed il lanreotide ed offrono un'efficacia simile in termini di controllo dei sintomi di SC, con miglioramento di diarrea e flushing in una percentuale superiore al 75% (2) e controllo dei sintomi che dura da mesi a diversi anni.

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



* = TELOTRISTAT attualmente non disponibile in commercio

** = vedasi testo CAP 8.8

IFN = interferone

LDT = liver directed therapy

Sindrome da carcinoide refrattaria (SCR)

Spesso la SCR si associa ad una progressione tumorale; infatti prima di affontare la gestione dei sintomi, il clinico deve avere la certezza della stabilitò della malattia. In caso di progressione della stessa, per il trattamento di tale situazione si rimanda ai relativi paragrafi delle presenti linee guida. Nei seguenti paragrafi tratteremo le evidenze relative al solo controllo della sindrome.
Il controllo della SC nel tempo puo' esaurirsi e si può verificare la ricomparsa dei sintomi, con alterazione della composizione delle feci in senso diarroico ed aumento del numero di movimenti intestinali (MI) (definiti come l'atto di svuotare il contenuto intestinale) al giorno o episodi di vampate di calore.
Il termine sindrome carcinoide refrattaria (SCR) si riferisce alla ricomparsa o persistenza dei sintomi della sindrome da carcinoide correlati alla produzione ormonale, dovuta alla perdita del controllo operato da dosi standard di SSA. I meccanismi alla base della comparsa della SCR possono essere molteplici: desensibilizzazione o down regulation dei recettori della somatostatina sulla superfice cellulare delle cellule neuroendocrine, mutazione acquisita dei geni dei recettori della somatostatina, formazione di autoanticorpi diretti contro i recettori della somatostatina.
Tuttavia, la definizione di SCR è eterogenea, variando tra gli studi e anche tra i pazienti nello stesso studio.
I pazienti con SCR soffrono sintomi spesso invalidanti, come diversi MI al giorno, che influenzano la loro vita sociale e la loro autonomia. Inoltre, la SCR può portare a molte complicazioni difficili da trattare come alterazioni cardiache, fibrosi mesenterica e retro peritoneale, e crisi carcinoide (3).

Aumento della dose di SSA

Uno dei potenziali meccanismi alla base del fallimento di SSA nel controllo della SC è la tachifilassi (4). Sebbene il meccanismo esatto sia sconosciuto, si sospetta tachifilassi quando i sintomi della SC sono controllati per una durata solo di 2-3 settimane dopo la somministrazione di SSA e peggiorano prima della successiva iniezione, o quando c'è un generale diminuito controllo dei sintomi. Un approccio comune di pratica clinica è aumentare la frequenza della somministrazione di SSA da ogni 4 a ogni 2 o 3 settimane. Inoltre è importante valutare se ci sono problemi di assorbimento, come la fibrosi nelle aree di iniezione. In questo caso, l'educazione infermieristica è fondamentale per prevenire problemi connessi all'iniezione.
L'aumento graduale della dose di SSA a dosi superiori a quelle indicate è stato ampiamente utilizzato sulla base dell'opinione degli esperti e di serie retrospettive (5). Un piccolo studio italiano di fase II ha evidenziato che l'aumento della frequenza di somministrazione di SSA a ogni 21 giorni ha portato a un controllo totale o parziale dei sintomi in 7 e 10 pazienti, rispettivamente (6).
In una delle più grandi serie retrospettive, tra 239 pazienti che presentavano progressione (il 62% aveva progressione dei sintomi) al trattamento con octreotide a rilascio prolungato (LAR) 30 mg ogni 4 settimane, utilizzando la prima escalation della dose a 40 o 60 mg l'81% dei pazienti ha riscontrato miglioramento del flushing e il 79% ha avuto miglioramento della diarrea (7). In una serie retrospettiva (8), l'aumento della dose di octreotide LAR a 40 mg o 60 mg in 37 pazienti con SCR ha portato a un miglioramento del controllo dei sintomi (il 62% ha riportato una diminuzione significativa della diarrea e una diminuzione del 91% nel lavaggio) e una riduzione dei livelli di 5-HIAA nel 23% dei casi.
Data l'eterogeneità delle popolazioni in studio e dei trattamenti con SSA studiati, le definizioni variabili di progressione e le misure non standardizzate di beneficio clinico, non è chiaro in quale misura l'aumento graduale della dose di SSA avvantaggi i pazienti con SCR. Questa strategia potrebbe essere tenuta in considerazione nel caso in cui altre opzioni terapeutiche non possano essere prese in considerazione.

Terapia radiorecettoriale (PRRT)

L'efficacia della PRRT sul controllo della SCR è da ricercarsi per lo più nell'ambito di studi che includevano NET funzionanti e non funzionanti, nei quali si valutava la sua attività in termini di controllo della crescita tumorale. L'unico studio prospettico di fase III è lo studio NETTER-1 (9) che aveva lo scopo di valutare l'efficacia della terapia con Lutezio177-Dotatate somministrato in associazione alla migliore terapia di supporto (octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane per il controllo dei sintomi) (braccio con 177Lu-Dotatate) verso octreotide LAR alla dose di 60 mg ogni 4 settimane (braccio di controllo) in pazienti con NET del midgut ben differenziato G1 o G2 in accordo alla classificazione OMS 2010, in progressione dopo un precedente trattamento con SSA a dose convenzionale. La randomizzazione nello studio era di 1:1. Lo studio ha randomizzato 229 pazienti e tutti i risultati di efficacia hanno favorito il braccio del Lutezio177.
Sebbene dati diretti sul controllo della SCR non siano stati riportati nel NETTER-1, informazioni al riguardo si possono desumere indirettamente dall'analisi della qualita' di vita documentata con gli appositi questionari, i cui risultati sono stati presentati all'ASCO 2017 e hanno dimostrato che la qualita' di vita era significativamente più duratura nel braccio 177Lu-Dotatate (n = 117) rispetto al braccio di controllo (n = 114) per i seguenti aspetti: diarrea (HR, 0.473), disturbi correlati alle malattie (HR, 0.572) (entrambi aspetti riconducibili indirettamente alla SCR, sebbene non correlabili ad essa biunivocamente); inoltre un beneficio e' stato osservato nei seguenti aspetti: stato di salute globale (hazard ratio [HR], 0,406), funzionamento fisico (HR, 0,518), affaticamento (HR, 0.621), dolore (HR, 0.566), e immagine corporea (HR, 0.425).
Dal punto di vista regolatorio la PRRT con Lutezio177-Dotatate, sulla scorta dello studio NETTER-1, è stata approvata dall'FDA (Food and drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) nel trattamento dei NET del midgut (e recentemente anche di tutti i NET del tratto gastro-entero-pancreatico - GEP) avanzati e progrediti ad una precednete terapia con SSA. Non esistono ad oggi approvazioni specifiche correlate al controllo della SCR. Tuttavia, dal punto di vista clinico-pratico, sulla base delle numerose esperienze retrospettive e sulla base dei risultati delle analisi sulla qualità della vita dello studio NETTER-1, la PRRT con Lutezio177-Dotatate può essere presa in considerazione per il controllo di SCR in pazienti con GEP NEN ben differenziate, con malattia estesa, ed in progressione ad una precedente terapia con SSA.

Everolimus

Everolimus, è un inibitore orale di mTOR, ed è stato ampiamente studiato nel trattamento dei NET ben differenziati non funzionanti del pancreas (10) con lo studio RADIANT-3, di origine gastrointestinale e polmonari (11) con lo studio RADIANT-2. Per i tumori funzionanti, i dati non sono così chiari, ma si sospetta una capacità di controllo di everolimus su SCR.
Infatti lo studio di fase III RADIANT-2 ha randomizzato 429 pazienti con NET funzionante, ben differenziato e con storia di SC a ricevere o l'octreotide LAR 30 mg da solo o in associazione con everolimus 10 mg per via orale, in modo continuativo (12). Lo studio è risultato statisticamente non significativo a causa del disegno statistico. Tuttavia, nelle analisi di sottogruppi, i pazienti del braccio everolimus hanno presentato una risposta biochimica più elevata (61% verso il 36%) e una riduzione statisticamente significativa del 5-HIAA urinario (p = 0,0001).
Sebbene gli investigatori non abbiano raccolto i dati sui sintomi, questa potrebbe essere considerata una prova indiretta degli effetti antisecretori di everolimus in associazione ad octreotide LAR in pazienti con NET funzionante.
Pertanto everolimus potrebbe essere preso in considerazione in pazienti con NET ben/moderatamente differenziato differenziato, funzionanti, in progressione di malattia e SCR.

Telotristat

Telotristat etile è un inibitore della triptofano idrossilasi, l'enzima limitante la biosintesi della serotonina. La somministrazione del farmaco ha dimostrato di ridurre, in maniera clinicamente e statisticamente significativa, la diarrea nei pazienti con SC.
Il Telotristat è stato indagato in due studi randomizzati di Fase III, TELESTAR e TELECAST, con lo scopo di studiare il suo ruolo nella SC.

Lo studio **TELESTAR** (13) è uno studio clinico di fase III, randomizzato, che ha arruolato 135 pazienti con NET del piccolo intestino avanzato e con sindrome da carcinoide documentata da almeno quattro movimenti intestinali al giorno in media. Tra i criteri di inclusione c'era l'aver ricevuto un trattamento con SSA per almeno 3 mesi prima dell'arruolamento.

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

Le caratteristiche di base erano comparabili tra i tre bracci, con una frequenza di movimento dell'intestino al basale di 5,2 movimenti al giorno per il placebo, 6,1 per 250 mg e 5,8 in 500 mg (intervallo complessivo 3,5-13,0). Circa il 45% dei pazienti arruolati hanno ricevuto dosi di SSA superiori alla dose standard (octreotide LAR 30 mg o lanreotide ATG 120 mg per 4 settimane).
Il numero medio di movimenti intestinali si e' ridotto in tutte e tre i bracci di trattamento rispetto al basale. Questa variazione è stata -1,7 nel braccio da 250 mg e -2,1 nel braccio da 500 mg, entrambi significativamente superiori alla misurazione di -0,9 nel braccio placebo (p<0,001 per entrambi i confronti).
L'urgenza di defecare (misurata come la proporzione di giorni in cui questo sintomo è stato riscontrato) è stata significativamente ridotta nel braccio da 500 mg (p = 0,006) ma non nel braccio da 250 mg (p = 0,35). Il 5-HIAA urinario è diminuito in entrambi i bracci di trattamento, ed è aumentato nel braccio placebo; il cambiamento medio era di -40,1 mg / 24 ore per 250 mg e -57,7 mg per i 500 mg. Un'analisi post-hoc ha mostrato che il 78% dei pazienti nel braccio da 250 mg e l'87% dei pazienti nel braccio da 500 mg ha riportato una riduzione di circa il

30% del 5-HIAA urinario rispetto al basale. Per quanto riguarda gli obiettivi secondari, il flushing (2 episodi al giorno) e dolore addominale (>3 / 10) non sono stati significativamente influenzati dal trattamento con telotristat sebbene sia stata osservata una tendenza al miglioramento. La QoL, misurata con i questionari EORTC, è migliorata significativamente nel gruppo da 250 mg rispetto al placebo (p = 0,039) ma non nel gruppo da 500 mg (p = 0,051).

Il trattamento è stato ben tollerato per quanto riguarda gli effetti collaterali. I punteggi globali di QLQ-C30 e le sottoscale di nausea e vomito non sono risultate significativamente differenti tra i 3 bracci di trattamento.
La nausea è risultata lievemente maggiore nel braccio da 500 mg mentre un aumento della gamma-glutamil transferasi (GGT) è stato osservato in entrambi i bracci telotristat. Depressione e confusione sono risultati più comuni nel braccio da 500 mg, ma nessuno dei pazienti ha avuto necessità di nuove terapie antidepressive o interruzione del trial.
Dei 135 pazienti arruolati nel TELESTAR, 115 sono stati arruolati nella fase di estensione (studio OLE). Di questi il 31% ha riportato un evento avverso grave durante il trattamento, con interruzione del trattamento nel 12%. Gli eventi avversi correlati alla depressione (depressione, umore depresso e riduzione dell'interesse) sono stati osservati nel 15% della popolazione, ma l'incidenza della depressione è stata simile nel gruppo placebo e 250 mg.

Il telotristat è stato studiato anche nel trial **TELECAST** (14), randomizzato di fase III, disegnato per studiare il suo effetto nel setting di pazienti sindromici con sintomi diversi dai MI come ad esempio il tenesmo rettale e che, comunque, possono influenzare negativamente la loro QoL. I pazienti dovevano avere una malattia avanzata e sintomi correlati alla sindrome (come flushing) ma < 4 MI al giorno se trattati con SSA. Un totale di 67 pazienti sono stati arruolati e randomizzati in doppio cieco, a ricevere telotristat 250 mg tre volte al giorno, 500 mg tre volte al giorno o placebo, per 12 settimane. Gli obiettivi primari erano il profilo di sicurezza e il cambiamento nel dosaggio del 5-HIAA urinario a 12 settimane rispetto al basale. L'efficacia nella riduzione della frequenza delle feci è stata definita come una riduzione di almeno il 30% per almeno il 50% dei giorni durante il periodo di trattamento. Più del 90% dei pazienti arruolati erano in terapia con SSA e la frequenza media dei MI era 2.5 (range 2.2-2.8).

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

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

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

Chirurgia di debulking, terapie dirette al fegato (LDT)
Per questo argomento si rimanda al capitolo 5 del manuale completo edizione aggiornata 2019.

Bibliografia

1. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP . Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. Ecancermedicalscience 2016 Aug 8;10:662.
2. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouché O, Catus F, Blumberg J, Ruszniewski P. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. Cancer. 2000 Feb 15;88(4):770-6.
3. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. Ecancermedicalscience 2016 Aug 8;10:662.

4. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. Endocr Rev. 2003 Feb;24(1):28-47.
5. Broder MS, Beenhouwer D, Strosberg JR, Neary MP, Cherepanov D. Gastrointestinal neuroendocrine tumors treated with high dose octreotide-LAR: a systematic literature review. World J Gastroenterol. 2015 Feb 14;21(6):1945-55.
6. Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, Severino R, Bellucci MC, Camera LM, Lombardi G, Angeletti G, Colao A. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. J Endocrinol Invest 2012 Mar;35(3): 326-331
7. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, Rademaker AW, Kulke MH. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. Oncologist. 2014 Sep;19(9):930-6.
8. Al-Efraij, Aljama MA, Kennecke HF. Association of dose escalation of octreotide long-acting release on clinical symptoms and tumor markers and response among patients with neuroendocrine tumors. Cancer Med. 2015 Jun;4(6):864-70.
9. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. N Engl J Med. 1983 Jul 21;309(3):129-33
10. Pavel ME., Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. J Interferon Cytokine Res. 2006 Jan;26(1):8-13.
11. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? Ann Oncol 2007 Jan;18(1):13-9.
12. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. Br J Surg. 2003 Jun;90(6):687-93.
13. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B; International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferonalfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. J Clin Oncol 2003 Jul 15;21(14):2689-96.
14. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Aug;3(8):761-71.
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators.
16. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroen- docrine tumors. N Eng J Med 2011;364:514-523.
17. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh D-Y, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME, for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2016; 387: 968–77.
18. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Öberg K, Van Cutsem E, Yao JC; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2011 Dec 10;378(9808):2005-2012.
19. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. J Clin Oncol. 2017;35(1):14–23.
20. Pavel M, Gross D, Benavent M, et al. Efficacy and safety results of telotristat ethyl in patients with carcinoid syndrome during the double-blind treatment period of the TELECAST stage 3 clinical trial. Pancreas. 2017;46(3):434.

Quesiti

9.1. GEP 236
Q1 - Requisiti per una corretta diagnosi di NEN 236
Q2 - Indicazione a terapia con Analoghi della Somatostatina a lento rilascio 238
Q3 - Indicazione a chemioterapia 240
Q4 - Indicazione a chemioterapia 243
Q5 - Carcinoidi gastrici: ruolo della endoscopia 245
Q6 - Carcinoidi gastrici: ruolo degli analoghi della somatostatina 246
Q7 - NEN del pancreas: ruolo della resezione chirurgica nei piccolo noduli <2 cm. 248
Q8 - NEN del pancreas: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica 249
Q9 - NEN del pancreas: diagnosi dell'insulinoma 251
Q10 - NEN del pancreas: indicazioni a terapia con Everolimus 252
Q11 - NEN del pancreas: indicazione a terapia con Sunitinib 254
Q12 - NET del pancreas G3: indicazione ad utilizzo di Everolimus e Sunitinib 242
Q13 - NEN del piccolo intestino: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica 244
Q14 - NEN del piccolo intestino: ruolo della terapia Radiorecettoriale 245
Q15 - NEN del piccolo intestino: ruolo del 5-HIAA nella diagnosi 247
1Q16 - NEN del piccolo intestino: ruolo della radiologia nella ricerca della malattia primitive occulta 261
Q17 - NEN: ruolo del trapianto di fegato 263
9.2 NEN toraciche 265
Q18 – Resezione broncoscopica 265
Q19 – Ruolo della chirurgia radicale 266
Q20 – Ruolo della chemioterapia nei carcinoidi bronchiali 268
Q21 – Ruolo di everolimus nei carcinoidi bronchiali 269
9.3 Sindromi non ereditarie 271
Q22 – Surrenectomia bilaterale in pazienti con syndrome di Cushing refrattaria a terapia medica 273
9.4. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN 1) 275
Q23 - Paratiroidectomia totale in pazienti con iperparatiroidismo in MEN-1 275
Q24 - Terapia con cinacalcet o chirurgia in pazienti con iperparatiroidismo primitive in MEN-1 276
Q25 – Chirurgia in pazienti con NET del pancreas < 2 cm e MEN -1 277
9.5. Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN 2) 282
Q26 – Ruolo della tiroidectomia profilattica nei portatori di mutazione RET 283

9.1 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 della classificazione WHO [5], che è stato recepito nella classificazione WHO 2017 e confermato nella classificazione WHO 2019 e che è dunque stato esteso a tutto il distretto GEP. 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 in nessuna delle classificazioni WHO sopracitate (5);
2) lo studio morfologico di NEN associato [1] alla valutazione del Ki-67 [2] permette di migliore 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 [6,12].
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 nucleale 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 riservati 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 diseganreuno studioprospettico 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 leclassi 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 differentitated 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, Chougnet CN, Olsen IHet al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocrine- related cancer 22: 657-664, 2015; Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan Let al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? Endocrine-related cancer 20: 649-657, 2013.
3 Sorbye H, Welin S, Langer SWet 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 tAEcftdattoNTD-MB, ed.^, eds., 2016.
10 Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus Met 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.
12 WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency fir

Research on cancer; 2019 (WHO classification of tumours seires,5th ed; vol.1) http://publications.iarc.fr/579.

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 antecendenti 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 Mitry 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 deticene (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. 15 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. Oberg 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-fluorouraciI 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 neuroendrocrine 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?

La nuova classificazione WHO 2019 sulle NEN dell'apparato gastrointestinale, in accordo con la precedente classificazione WHO 2017 sulle PanNEN, 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 ≤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 è meno certa l'utilità di regimi chemioterapici basati sul platino, e NEC a peggior prognosi e per le quali la chemioterapia con platino è la terapia di riferimento (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 alle neoplasie neuroendocrine scarsamente differenziate. 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 quì anche la recente suddivisione in due sottogruppi derivanti dalla WHO 2017 e confermato dalla classificazione del 2019.

Nel 2013 Sorbye H et al, hanno pubblicato i dati retrospettivi relativi ad una casistica di circa 300 pazienti con diagnosi di NEC del tratto gastro-entero-pancreatico, andando a valutare possibili fattori predittivi di risposta e prognostici. L'analisi effettuata dagli Autori aveva suggerito una differente probabilità di risposta delle neoplasie analizzate alla chemioterapia con platino-derivati, laddove 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 mesi, P< 0.05) (4).

Infine veniva segnalato, nel lavoro pubblicato da Welin S et al (5), come i pazienti in progressione a regimi contenenti platino che in seconda linea avevano ricevuto uno schema con temozolomide ed esprimenti Ki-67 < 60% avessero una migliore risposta al trattamento (5). Questo dato è stato 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 NEN G3 con Ki-67 < 55%, mentre è sicuramente ben definito il ruolo di questo regime nelle forme bene 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 neoplasia neuroendocrina G3 del tratto gastroenteropancreatico in stadio avanzato, con morfologia ben differenziata e Ki-67 ≤ 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 Eet 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 di sicurezza, l´uso della mucosectomia endoscopica (Endoscopic Mucosal Resection - EMR) e della dissezione sottomucosa (Endoscopic Submucosal Dissection - ESD) per la rimozione dei carcinoidi gastrici.

In un recente studio retrospettivo 48 lesioni sono state sottoposte ad EMR e 39 ad ESD. La percentuale di infiltrazione dei margini verticali di resezione era più bassa nel gruppo trattato mediante ESD (1/39, 2.6%) rispetto a quello trattato con EMR (8/48, 16.7%; P = 0.038). A parità di complicazioni (sanguinamento e perforazione), la durata della ESD è stata significativamente più lunga rispetto a quella della EMR (1).
Per il trattamento delle NEN gastriche di tipo I, la EMR è stata modificata mediante l'impiego di *"device"*

dedicati [ad esempio facendo uso di un meccanismo di legatura posto all'estremità distale dell'endoscopio (EMRL)]. Ciò ha reso possibile migliorare le percentuali di resezioni oncologicamente negative, raggiungendo risultati simili a quelli ottenuti mediante ESD ma con tempi di procedura, difficoltà tecniche e di apprendimento inferiori (2).

La ESD potrebbe essere impiegata per resecare le lesioni più voluminose, in cui si osserva un interessamento più profondo della sottomucosa. Durante la ESD lo scollamento dai piani profondi e la resezione della neoplasia avvengono infatti sotto visione diretta, garantendo così una migliore radicalità oncologica della procedura in termini di margini verticale ed orizzontale liberi da malattia.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	La dissezione sottomucosa (ESD) dovrebbe essere presa in cosiderazione come alternativa alla mucosectomia (EMR) per il trattamento delle NEN gastriche di tipo I, soprattutto se voluminose (1).	**Positiva forte**

Bibliografia

1. Kim HH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:253860.
2. Hopper AD, Bourke MJ, Hourigan LF, Tran K, Moss A, Swan MP. En-bloc resection of multiple type 1 gastric carcinoid tumors by endoscopic multi-band mucosectomy. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Sep;24(9):1516-21.

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?

Le neoplasie neuroendocrine dello stomaco di tipo I, comunemente chiamati carcinoidi gastrici, associati a gastrite cronica atrofica, sono malattie da considerare indolenti, spesso ricorrenti (1,2). In letteratura vi sono solo rari casi riportati come malattia aggressiva o metastatica (3,4)

Anche se la gestione conservativa basata sul follow-up endoscopico e la resezione endoscopica rappresentano attualmente il trattamento di prima scelta, questa gestione può essere insufficiente nei casi di lesioni multiple (n ≥6), invasive (oltre la submucosa), lesioni più ampie (> 2 cm di diametro) o malattie altamente ricorrenti (5). Gli analoghi della somatostatina (SSA) possono essere presi in considerazione 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 (6-10) e due serie retrospettive (11,12) 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 muscularis propria, con Ki67 < 3%) (10) e in gNEN recidivanti (6).

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% (6,7,9,10). In due di queste serie è riportata una percentuale di recidiva del 33% a 20 mesi (18) e del 40% a 60 mesi (10,11), 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 (8). 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, nè 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.
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 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.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Panzuto F, Campana D, Massironi S, Faggiano A, Rinzivillo M, Lamberti G, Sciola V, Lahner E, Manuzzi L, Colao A, Annibale B. Dig Liver Dis. 2019 Jun 4. pii: S1590-8658(19)30576-6. doi: 10.1016/j.dld.2019.04.016). Tumour type and size are prognostic factors in gastric neuroendocrine neoplasia: A multicentre retrospective study.
2. Lahner E, Esposito G, Pilozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. Scand J Gastroenterol. 2015 Jul;50(7):856-65.
3. 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.
4. 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.
5. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruszniewski P; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine NEoplasms. Neuroendocrinology. 2016;103:119-24.
6. 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.
7. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:548-54.
8. 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.
9. 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.
10. 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
11. 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.
12. 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 Jan;51(1):131-9

Q7 - PanNEN: ruolo della resezione chirurgica nei piccolo noduli <2 cm.

Q7: Nei pazienti con PanNEN, G1-G2 secondo WHO 2017, localizzate e sporadiche, è raccomandabile una resezione atipica del tumore primitivo?

La chirurgia rappresenta il trattamento di scelta nelle 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 (PanNET <2cm) che non presentano segni radiologici sospetti quali linfoadenopatie, invasione di organi viciniori o dilatazione del dotto pancreatico principale o della via biliare.

Recenti studi retrospettivi hanno dimostrato che PanNET < 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 PanNET G1-G2 secondo WHO 2017, 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, Ruszniewski 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 - PanNEN: ruolo della chirurgia nella malattia metastatica

Q8: Nei pazienti con PanNEN G1-G2 secondo WHO 2017, 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 Autori riportano una migliore sopravvivenza anche considerando solo i PanNET 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 PanNET G1-G2 sec. WHO 2017 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
5. 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.
6. 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 - PanNEN: 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 insulino mediata.
Tali evidenze derivano dalla valutazione retrospettiva della casisitica 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 (pmol/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 fisipatologico 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 visto 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/m^2 (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 GEP-NEN: indicazioni a terapia con Everolimus

Q10: Nei pazienti con GEP-NEN 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 indipendentemente da tutte le caratteristiche basali, quali *performance status*, pregressa chemioterapia, pregresso 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 P; il tasso di stabilità di malattia invece era elevato: 71% dei pazienti in trattamento con EVE e 51% nel braccio con P.
Le principali tossicità di grado 3-4 sono state: 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. EVE 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 EVE 10 mg al dì in pazienti con sindrome da carcinoide associata a NET avanzato, 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 derivanti 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 EVE 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 EVE e 3,9 mesi nel gruppo placebo.
Eve è risultato associato al 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 indicano che EVE 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 EVE 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 pancreatica, 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, EVE ha la stessa efficacia in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza complessiva, e risposta obiettiva nei pazienti con tumore a primitività pancreatica e non-pancreatica.

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, Lebwohl 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 - PanNEN: indicazione a terapia con Sunitinib

Q11: Nei pazienti con PanNET 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 neuroendcorine neoplasm) avanzate, ben differenziate, in progressione radiologica. A differenza dello studio di fase 3 relativo a EVE, in questo trial non era permesso il cross-over verso il braccio di trattamento per i pazienti che andavano in progressione nel braccio P. Questi pazienti uscivano dallo studio e ricevevano SUN 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 signifcativa in termini di PFS, *endpoint* primario dello studio. A tale punto 86 pazienti avevano ricevuto SUN e 87 P. Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate tra i due bracci. La PFS è risultata 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). Inoltre SUN ha prodotto un prolungamento della PFS nel 68% dei pazienti. Il tasso di RR per SUN è stato del 9.3% (95% CI, 3.2–15.4). I più comuni eventi avversi di grado 3-4 sono stati neutropenia (12%), ipertensione (10%), eritrodisestesia 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 (SUN 86, P 85), 160 pazienti (94%) presentavano una completa acquisizione delle immagini radiologiche per tempo. Da una analisi indipendente (BICR), la mediana di PFS è risultata di 12.6 (11.1-20.6)(95%CI) mesi per il SUN e 5.8 (3.8-7.2) mesi per il P (HR 0.32; 95% CI 0.18-055; p= 0.00001). Cinque anni dopo la chiusura dello studio, la mediana di OS è 38.6 (25.6-56.4) mesi per SUN e 29.1 (16.4-36.8) mesi per P (HR 0.73; 95%CI 0.50-1.60; p=0.094) con il 69% di pazienti che hanno assunto P e che hanno effettuato crossover verso SUN.
Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino non a primitività pancreatica non ci sono evidenze scientifiche relative all'utilizzo del SUN.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti con PanNEN, 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 - PanNET 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?

La nuova classificazione WHO 2019 sulle NEN dell'apparato gastrointestinale che in accordo con la precedente classificazione WHO 2017 sulle NEN pancreatiche 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 etoposite 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 convenzonali 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 prensentano 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 PanNET, 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

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 tumours with cisplatin and etoposide. Br J Cancer. 1999, 81:1351-5
4. Vélayoudom-Céphise FL et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogenous? Endocr Relat Cancer. 2013 Aug 19;20(5):649-57
5. Heetfeld M et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer 2015. Aug;22(4):657-664.
6. Yao JC et Al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:514-23.
7. 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.
8. Raymond E et Al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2011;364:501-13.
9. Gilabert M et Al. Targeted Therapies Provide Treatment Options for Poorly Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas. Oncology. 2017;92(3):170-172
10. Panzuto F et Al. Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. Pancreas. 2017 Mar;46(3):302-305.
11. 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.
12. Bollard Jet Al. Antitumor Effect of Everolimus in Preclinical Models of High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology, 2013;97(4):331-40.
13. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin Eet 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 2019, 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 localizzaioni 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 2019, 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 2019, metastatiche, positive alla PET/TC con 68Ga-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 radiomarcati 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-Tyr^{3}-octreotide o ^{90}Y-DOTATOC e, più recentemente, ^{177}Lu-DOTA-Tyr^{3}-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 radiomarcati 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 NET 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-DOTA^{0}-Tyr^{3}Octreotate 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 radiomarcati (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 68Ga-DOTA peptide ed in progressione durante terapia con analogo della somatostatina, la PRRT dovrebbe essere presa in considerazione, in assenza di controindiazioni (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, Ruszniewski 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 alcooliche, 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 neuroendocirini 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

1. 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.
2. 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 acidmeasurements 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 primitive occulta

Q16. Nella diagnosi di tumore neuroendocrino a cosidetta 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 neuroendoecrino 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 sensibilita' complessiva e'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 e' stata del 33% (3/9: 95%CI: 7–70%).
Le rimanenti 6 lesioni non apprezzabili alla entero-TC avevano un diametro di 5.7 mm ± 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.
La studio ha mostrato dati sulla sensibilità incoraggianti :

- per singolo paziente del 95% (18/19)
- per lesione del 74%; che sale nelle lesioni >10mm al 94% mentre per le lesioni <10mm 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 puo' 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, AoutM, Hoeffel C, Vicaut E, Placé V, BoudiafM. 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.
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, Ruszniewski 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.

Q17 - NEN: ruolo del trapianto di fegato

Q17: Nei pazienti affetti da metastasi epatiche da NET ben differenziato, G1-G2 secondo WHO 2019, 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 no 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 evidenza 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 neuroendorine 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

9.2 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 linfoadenopatie 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 bioptico 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 carcinoide 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 carcinoide 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 carcinoide 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 carcinoide polmonare a sviluppo esclusivamente endoluminale che non infiltri la sottomucosa, senza evidenza di linfoadenopatie mediastiniche, con base d'impianto piccola ed inferiore a 1,5 cm2 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 BoxemTJ, Venmans BJ, vanMourik 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. Bertoletti 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 Cariovasc Surg. 2008; 56: 42-45.
12. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors. Ann Th orac 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. Bertoletti 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 linfoadenectomia 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 manicotto o comunque procedure di preservazione del volume polmonare; in entrambi i casi una linfoadenectomia 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 carcinoide 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. Detterbeck 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 carcinoide (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 ≤ 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 carcinoide 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 atypica 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 carcinoide 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 carcinoide polmonare erano inclusi nello studio di fase II pubblicato nel 2008 su JCO da Yao, che in totale comprendeva 30 pazienti con diagnosi di carcinoide 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 carcinoide, 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 carcinoide 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 carcinoide 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.

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 puo' essere caratterizzata da rapida insorgenza dei sintomi associati a livelli molto alti di cortisolo oppure da forme a lenta insorgenza piu' 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, e' presente ipokaliemia in circa il 70% di pazienti.

Prognosi
La prognosi di questi pazienti dipende dalla severita' 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 e' il controllo della sindrome ormonale e della crescita neoplastica. Il controllo della sindrome, mediante chirurgia del NET, terapia medica o surrenectomia nei casi refrattari, e' prioritario in quanto l'ipercortisolismo puo' portare il paziente a morte piu' rapidamente della neoplasia sottostante a causa delle conseguenze cardiovascolari, endocrino-metaboliche ed infettive (5,7-8).
La terapia raccomandata e' l'exeresi chirurgica del tumore primitivo quando e' 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 e' 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 e' il farmaco più utilizzato nel controllo dell'ipercortisolismo ed attualmente rappresenta il farmaco di prima scelta. E' 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 11β-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 11β-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 (11α-idrossilasi, 18-idrossilasi, 3α-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 11β-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, impendendo 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 retrospettico 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 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 (5-27).	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK: Cushing's syndrome. Lancet 2006; 367: 1605-17
2. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA: Ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Endocr Rev 1994; 15: 752–8
3. Alexandraki KI, Grossman AB: The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010; 11: 117-126
4. 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
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. Clayton. RN. Mortality in Cushing's Disease. Neuroendocrinology 2010; 92 (suppl.): 71-76.
9. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK: Cushing's syndrome. Lancet 2015; 386: 913-27
10. 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
11. 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
12. Mancini T, Porcelli T, Giustina A: Treatment of Cushing disease: overview and recent findings. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010; 6: 505-516

13. 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
14. 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
15. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S: Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol 2009; 160(6): 1003-1010
16. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Schteingart 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
17. Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B: Management of Cushing disease. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 279-289
18. 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.
19. 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.
20. 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. 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.

9.4 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 (recidiva 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 recidiva era piu' 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 recidiva (19)
Il rischio di recidiva 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 carcinoide 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 primitive 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 nell'ambito di uno studio clinico prospettico multicentrico, 33 pazienti che trattati con cinecalcet 30 mg/die per un periodo di 12 mesi, 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 entita' (bruciore di stomaco e nausea di grado 1 in 5 pazienti).
In considerazione della possibilità di recidiva 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 rifiutino la chirurgia o presentino 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 mortalita', la chirurgia e' indicata nei NET duodeno-pancreatici non funzionanti > 2 cm, e nella maggior parte dei NET funzionanti. Controversa e' la chirurgia dei gastrinomi in quanto la sindrome di Zollinger Ellison e' 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 e' 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 minimanente 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 MEN1non 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 puo' 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). Recentemente alcuni autori hanno dimostrato il ruolo antiproliferativo del lanreotide in uno studio prospettico in 42 pazienti affetti da PanNET <2 cm con MEN-1 e ritardando o escludendo il ricorso alla chirurgia (*Faggiano A. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019*).

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 manifestazione classiche di MEN1: iperparatiroidismoprimario, 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 type1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med 1998129:484–494.
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, Klo¨ppel 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, Ruszniewski 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, Santeusanio F,Lombardi G, Angeletti G, Colao AThe 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. 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. 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. 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, Dosseh 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, Ruszniewski 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. 2018;268(1):158-164..
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, Ruszniewski 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, 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):968-77.
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, Ruszniewski P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégaux 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'etude 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.

9.5 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 RET

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, bambini di categoria ATA-alta dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia all'età di 5 anni, o prima in caso di rilievo di livelli elevati di 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 (5 anni). 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 da 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, Schvartz 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, Brodskynt 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, Campion 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.

Appendice 1

Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN……192

Figura 2. Algoritmo di impostazione diagnostica nel sospetto di sindrome da carcinoide……200
Figura 3. Criteri di impostazione terapeutica in una NEN avanzata del pancreas……..216

Figura 4. Impostazione terapeutica in pazienti con sindrome da carcinoide……...221

Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN

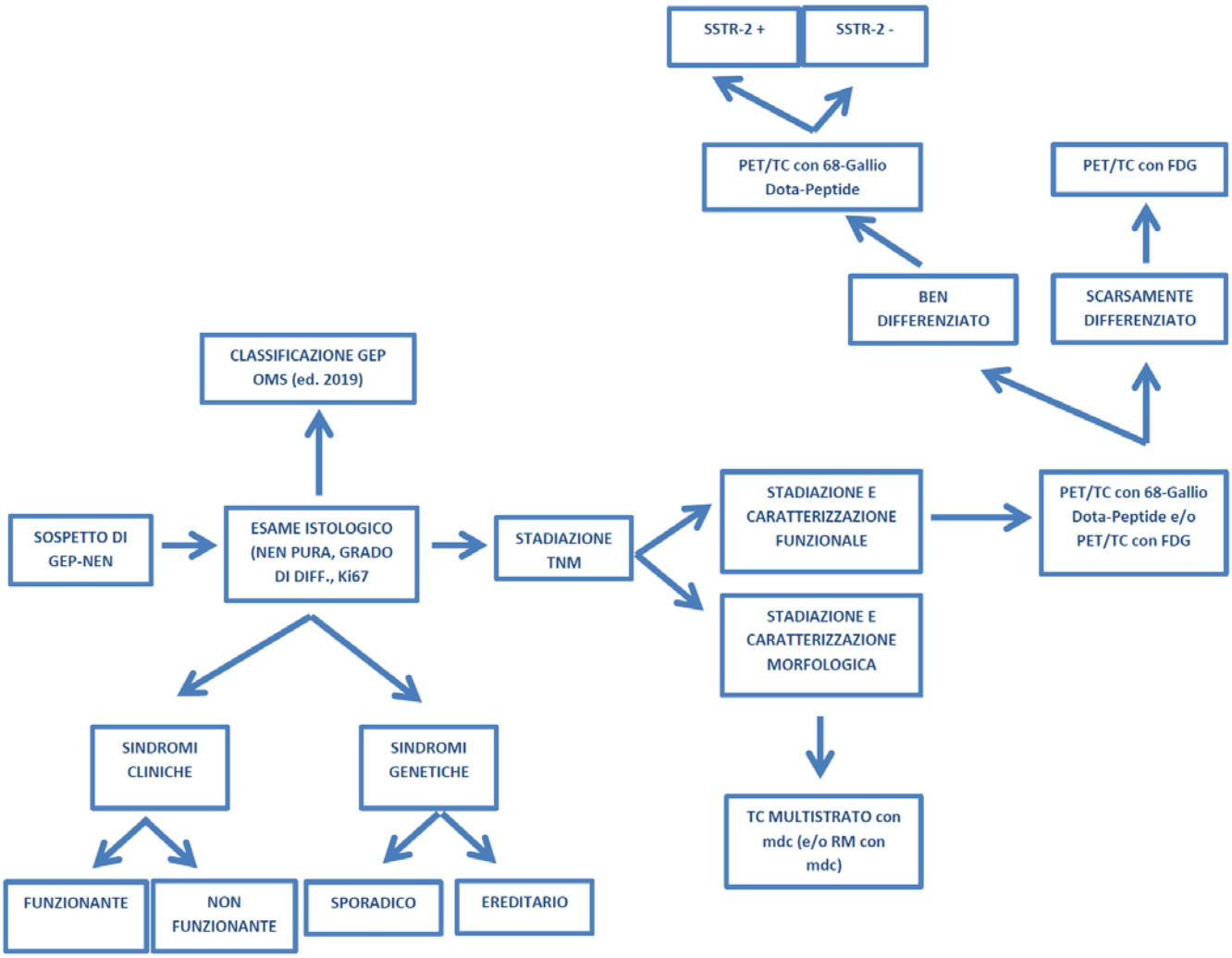


Figura 2. Algoritmo di impostazione diagnostica nel sospetto di sindrome da carcinoide

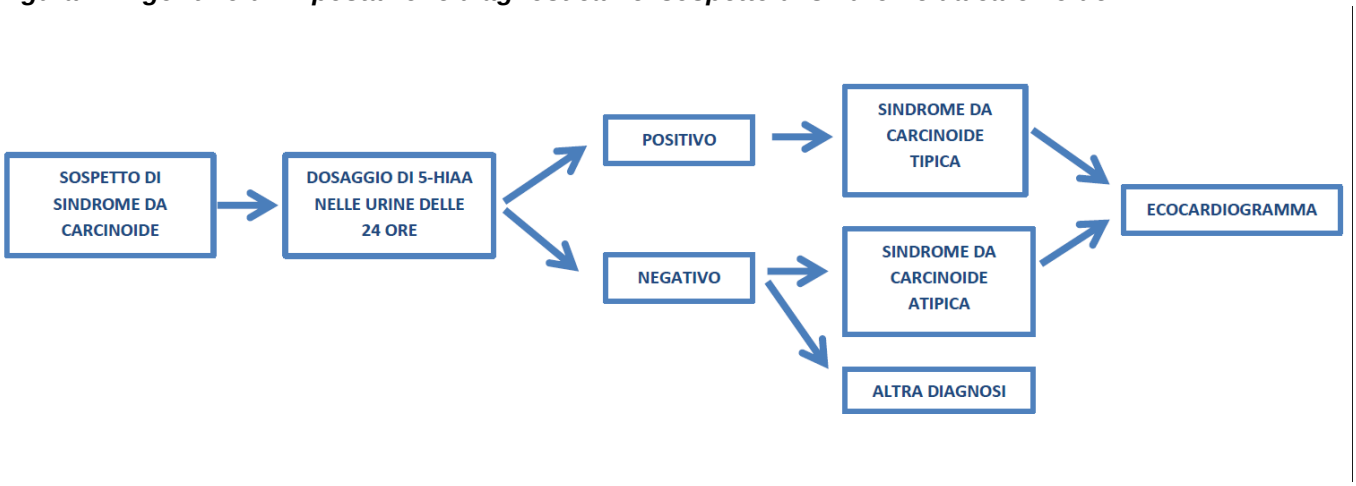


Figura 3. Criteri di impostazione terapeutica in una NEN avanzata del pancreas

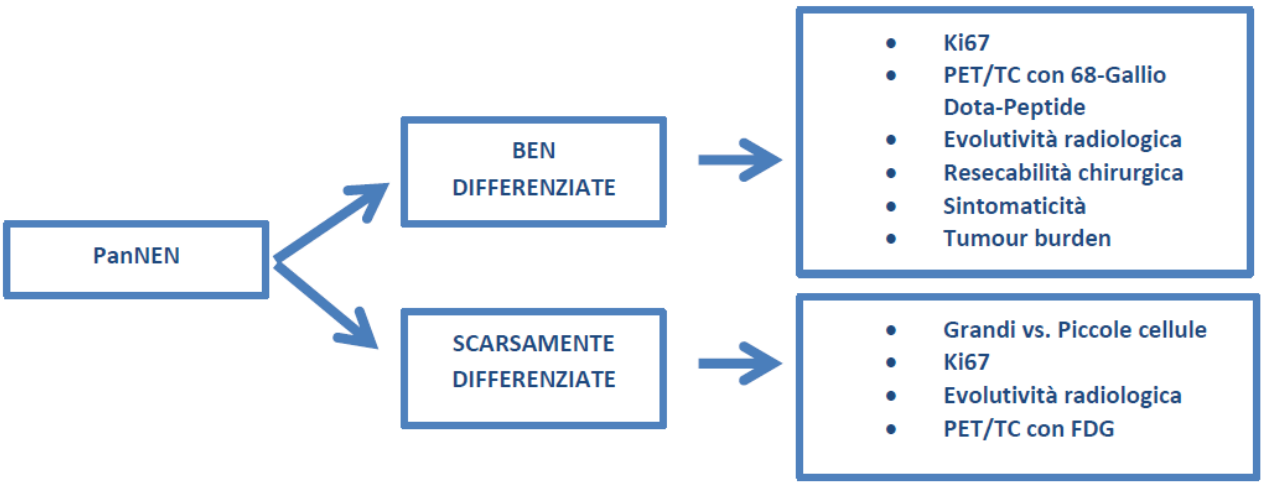
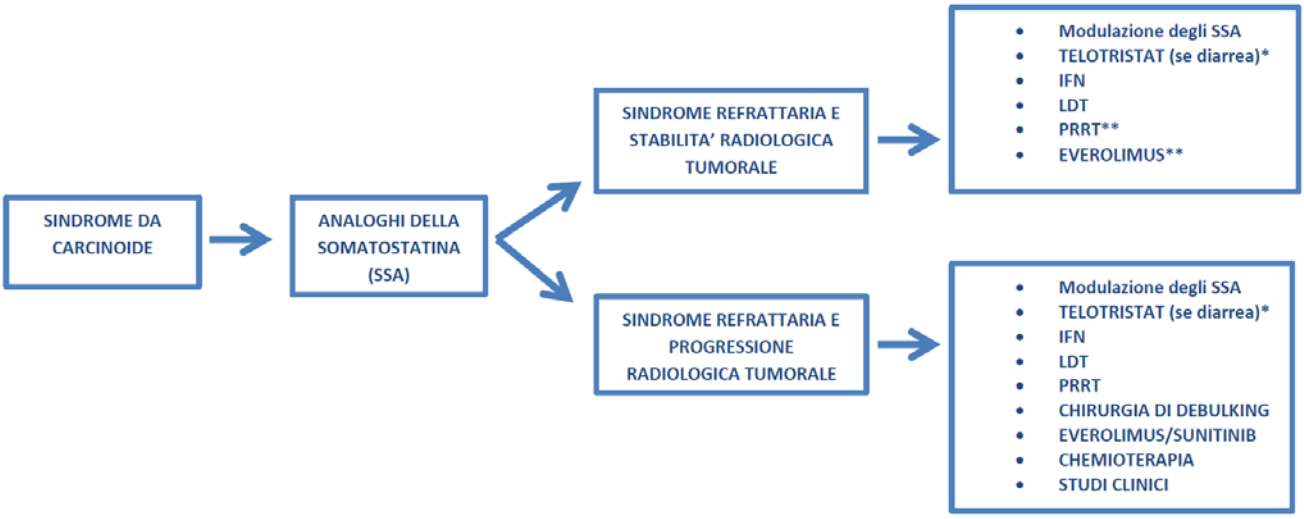


Figura 4. Impostazione terapeutica in pazienti con sindrome da carcinoide



* = TELOTRISTAT attualmente non disponibile in commercio

** = vedasi testo CAP 8.8

IFN = interferone

LDT = liver directed therapy