

**Linee guida**

# **NEOPLASIE NEUROENDOCRINE**

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



**Edizione 2015**



**Coordinatori:**

Gianfranco Delle Fave, Nicola Fazio

**Segretari Scientifici:**

Anna Maria Frezza, Maria Rinzivillo, Francesca Spada

**GEP-NEN****Chirurghi**

- Emilio Bertani (IEO, Milano)
- Massimo Falconi (Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano)
- Stefano Partelli (Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano)

**Endocrinologi**

- Ettore degli Uberti (AOU Sant'Anna, Ferrara)
- Maria Chiara Zatelli (AOU Sant'Anna, Ferrara)

**Gastroenterologi/endoscopisti**

- Gabriele Capurso (Ospedale Sant'Andrea, Roma)
- Claudio De Angelis (Ospedale Molinette, Torino)
- Elettra Merola (Ospedale Sant'Andrea, Roma)
- Francesco Panzuto (Ospedale Sant'Andrea, Roma)

**Internisti**

- Davide Campana (Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna)

**Medici nucleari**

- Lisa Bodei (IEO, Milano)

**Oncologi**

- Emilio Bajetta (Policlinico, Monza)
- Laura Catena (Policlinico, Monza)
- Filippo de Braud (INT, Milano)
- Dario Giuffrida (IOM, Catania)
- Gabriele Luppi (AOU, Modena)
- Sara Pusceddu (INT, Milano)

**Patologi**

- Mauro Papotti (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano)
- Guido Rindi (Policlinico A. Gemelli, Roma)
- Marco Volante (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano)

**Radiologi**

- Guido Bonomo (IEO, Milano)
- Luigi Funicelli (IEO, Milano)
- Andrea Laghi (Policlinico Umberto I, Roma)
- Lorenzo Monfardini (Fondazione Poliambulanza, Brescia)

**Referee SIGE**

Vincenzo Savarino

**Referee AISP**

Alessandro Zerbi

**Referee AME**

Rinaldo Guglielmi

**Referee SIE**

Andrea Lenzi

**Referee SIAPEC**

Gaetano De Rosa

**Referee SIRM**

Carlo Masciocchi

**Referee AIMN**

Onelio Geatti

## NEN TORACICHE

### *Chirurghi*

- Lorenzo Spaggiari (IEO, Milano)
- Francesco Petrella (IEO, Milano)
- Erino Angelo Rendina (Sapienza “Università di Roma”, Sant’Andrea, Roma)

### *Endocrinologi*

- Piero Ferolla (Ospedale S.M. Misericordia, Perugia)

### *Medici nucleari*

- Annibale Versari (Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia)

### *Oncologi*

- Filippo de Marinis (IEO, Milano)
- Ester Del Signore (IEO, Milano)
- Maria Pia Brizzi (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano)

### *Patologi*

- Mauro Papotti (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano)
- Giuseppe Pelosi (INT, Milano)
- Marco Volante (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano)

### *Pneumologo interventista*

- Juliana Guarize (IEO, Milano)

### *Radiologi*

- Luigi Funicelli (IEO, Milano)
- Lorenzo Monfardini (Fondazione Poliambulanza, Brescia)

<b>Referee AME</b>	Rinaldo Guglielmi
<b>Referee SIE</b>	Andrea Lenzi
<b>Referee Società italiana di chirurgia toracica</b>	Guglielmo Monaco
<b>Referee AIMN</b>	Onelio Geatti
<b>Referee AIOT</b>	Cesare Gridelli
<b>Referee SIAPEC</b>	Gaetano De Rosa
<b>Referee SIRM</b>	Carlo Masciocchi

## CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL

### *Chirurghi*

- Elisabetta Pennacchioli (IEO, Milano)

### *Medici nucleari*

- Annibale Versari (Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia)

### *Oncologi*

- Fernando Cirillo (AO Istituti Ospitalieri, Cremona)

### *Patologi*

- Massimo Barberis (IEO, Milano)

### *Radiologi*

- Luigi Funicelli (IEO, Milano)

### *Radioterapisti*

- Dario Zerini (IEO, Milano)

<b>Referee AME</b>	Rinaldo Guglielmi
<b>Referee AIRO</b>	Elvio Russi
<b>Referee SIAPEC</b>	Gaetano De Rosa

Referee SIRM	Carlo Masciocchi
Referee SIE	Andrea Lenzi
Referee AIMN	Onelio Geatti

## TERAPIA DELLE SINDROMI

### *Endocrinologi*

- Franco Grimaldi (AOU Santa Maria della Misericordia, Udine)

Referee AME	Rinaldo Guglielmi
-------------	-------------------

## PARAGANGLIOMA/FEOCROMOCITOMA

### *Internisti*

- Maurizio Castellano (AO Spedali Civili, Brescia)
- Massimo Terzolo (AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano)

### *Medici nucleari*

- Annibale Versari (Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia)

### *Oncologi*

- Alfredo Berruti (AO Spedali Civili, Brescia)
- Roberto Buzzoni (INT, Milano)

### *Patologi*

- Massimo Milione (INT, Milano)

### *Radiologi*

- Luigi Funicelli (IEO, Milano)
- Michele Catapano (IEO, Milano)
- Raffaella Vigorito (IEO, Milano)

Referee AIRO	Elvio Russi
Referee SIAPEC	Gaetano De Rosa
Referee SIRM	Carlo Masciocchi

## Indice

### 1. GEP-NEN

Introduzione .....	9
Diagnosi, classificazione, inquadramento morfologico e funzionale.....	10
1.1 Diagnostica anatomo-patologica .....	10
1.1.1 Premessa .....	10
1.1.2 Caratterizzazione morfologica .....	11
1.1.3 Immunoprofilo .....	11
1.1.4 Grading .....	12
1.1.5 Staging .....	13
1.1.6 Profilo genetico .....	13
1.1.7 Aspetti controversi .....	14
1.2 Diagnostica di laboratorio .....	14
1.3 Diagnostica endoscopica .....	15

1.4 Diagnostica strumentale radiologica	16
1.4.1 Metastasi epatiche da GEP NEN	17
1.5 Diagnostica nucleare	18
2. Terapie con analoghi della somatostatina	26
2.1 Terapia con analoghi "freddi"	26
2.2 Terapia radiorecettoriale delle GEP NEN	29
3. Chemioterapia nelle GEP NEC (G3)	32
4. Stomaco	355
4.1 Classificazione	355
4.2 Imaging	36
4.3 Trattamento medico	36
4.3.1 Analoghi della somatostatina	36
4.3.2 Chemioterapia	38
4.4 Trattamento endoscopico/chirurgico	388
5. Pancreas	41
5.1 Diagnostica di laboratorio	41
5.2 Diagnostica strumentale	42
5.2.1 Ecoendoscopia	42
5.2.2 Imaging funzionale	42
5.2.3 Aspetti radiologici	43
5.3.2 Chemioterapia	466
5.3.3 Farmaci a bersaglio molecolare	488
5.4 Trattamento Chirurgico	51
5.5 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche	55
6. Piccolo intestino	60
6.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale)	60
6.2 Diagnostica strumentale	60
6.2.1 Diagnostica endoscopica	60
6.2.2 Diagnostica radiologica	60
6.2.3 Diagnostica funzionale (vedasi parte generale)	60
6.3 Stadiazione	60
6.3.1 Locoregionale (vedasi anatomia patologica)	60
6.3.2 A distanza (vedasi diagnostica)	60
6.4 Trattamento sistemico	60
6.4.1 Chemioterapia nelle forme G1-G2	60
6.4.2 Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale)	62
6.4.3 Farmaci a bersaglio molecolare	62
6.4.4 Terapia radio recettoriale (vedasi parte generale)	64
6.5 Trattamento loco-regionale	64
6.5.1 Chirurgia	64
6.5.1.1 Chirurgia del tumore primitivo	64
6.5.1.2 Chirurgia delle metastasi	65
6.5.2 Trattamento endoscopico (vedasi parte generale)	66
6.5.3 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas - trattamento radiologico delle metastasi epatiche)	66
7. Colon-retto	66
7.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale)	67
7.2 Diagnostica strumentale (vedasi parte generale)	67
7.2.1 Diagnostica endoscopica	67
7.2.2 Diagnostica radiologica	67
7.2.3 Diagnostica funzionale	67
7.3 Stadiazione	67

Marcello Maida 16/11/y 19:08

Eliminato: 3

Marcello Maida 16/11/y 19:08

Eliminato: 3

Marcello Maida 16/11/y 19:08

Eliminato: 3

Marcello Maida 16/11/y 19:08

Eliminato: 4

Marcello Maida 16/11/y 19:08

Eliminato: 4

7.3.1	Locoregionale (vedasi anatomia patologica)	67
7.3.2	A distanza (vedasi diagnostica)	67
7.4	Trattamento sistemico	67
7.4.1	Chemioterapia nelle forme G1-G2	67
7.4.2	Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale)	68
7.4.3	Farmaci a bersaglio molecolare	68
7.4.4	Terapia radio recettoriale (vedasi parte generale)	69
7.5	Trattamento loco regionale (vedasi parte generale)	70
7.5.1	Chirurgia e trattamento endoscopico del tumore primitivo	70
7.5.1.2	Chirurgia delle metastasi	72
7.5.3	Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas - trattamento radiologico delle metastasi epatiche)	72
7.5.3.1	Trattamenti ablativi	72
7.5.3.2	Trattamenti vascolari (radioembolizzazione)	72
<b>2</b>	<b>NEN toraciche</b>	<b>73</b>
2.1	Diagnosi e classificazione	73
2.1.1	NEN del polmone	73
2.1.2	NEN del timo	76
2.2	Note epidemiologiche	78
2.3	Aspetti endoscopici diagnostici	80
2.4	Imaging morfologico	81
2.5	Imaging funzionale	83
2.6	Terapia biologica	85
2.6.1	Analoghi della somatostatina (SSA)	85
2.6.2	Agenti a bersaglio molecolare	86
2.6.2.1	Everolimus	86
2.6.2.2	Sunitinib e bevacizumab	87
2.7	Chemioterapia nelle NEN ad alto grado	88
2.7.1	SCLC – Limited disease, LD	88
2.7.2	SCLC - Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante	91
2.7.3	SCLC - Extended disease, ED	92
2.7.3.1	Terapia di prima linea	92
2.7.3.2	Terapia di seconda linea	93
2.7.4.1	LCNEC LD e ED:	95
2.7.5.2	LCNEC ED: chemioterapia di seconda linea	97
2.8	Chemioterapia nelle NEN a basso grado	97
2.8.1	Terapia adiuvante	97
2.8.2	Malattia avanzata	98
2.8.3	Chemioterapia concomitante a terapia con gli analoghi della somatostatina	98
2.9	Chirurgia	100
2.9.1	NEN del timo	100
2.9.2	NEN del polmone	101
2.10	Aspetti endoscopici terapeutici	103
2.10.1	Broncoscopia rigida	103
2.11	Terapia radiorecettoriale (vedasi parte generale)	104
<b>3</b>	<b>Carcinoma a cellule di Merkel</b>	<b>106</b>
3.1	Note introduttive	106
3.2	Diagnostica	107
3.2.1	Diagnostica anatomico-patologica	107
3.2.2	Diagnostica strumentale radiologica (vedasi parte generale)	108

3.2.3 Diagnostica strumentale funzionale .....	108
3.2.3.1 <i>Biopsia del Linfonodo Sentinella</i> .....	109
3.2.3.2 <i>18FDG-PET/CT</i> .....	109
3.2.3.3 <i>68Ga-DOTA peptidi PET/CT</i> .....	110
3.3 Stadiazione .....	111
3.4 Trattamento locoregionale.....	112
3.4.1 Chirurgia.....	112
3.4.1.1 <i>Chirurgia della lesione primitiva</i> .....	112
3.4.1.2 <i>Ricostruzione plastica</i> .....	113
3.4.1.3 <i>Chirurgia dei linfonodi loco-regionali</i> .....	113
3.4.2 Radioterapia.....	115
3.5 Trattamento sistemico .....	117
<b>4 Terapia delle sindromi.....</b>	<b>121</b>
4.1 <i>Sindrome da carcinoide</i> .....	121
4.2 <i>Sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)</i> .....	123
4.3 <i>Sindrome di Cushing</i> .....	126
4.3 <i>Inappropriata secrezione di ADH</i> .....	128
4.4 <i>Ipoglicemia paraneoplastica</i> .....	130
4.5 <i>Ipercalcemia paraneoplastica</i> .....	131
4.6 <i>Acromegalia</i> .....	133
<b>5 Feocromocitoma/Paraganglioma.....</b>	<b>134</b>
5.1 Aspetti anatomico-patologici.....	134
5.1.1 Aspetti morfologici.....	135
5.1.2 Profilo immunostochimico.....	136
5.1.3 Profilo molecolare e genetico.....	136
5.2 Aspetti biochimici (in corso).....	143
5.3 Aspetti radiologici .....	143
5.4 Aspetti medico nucleari.....	144
5.4.1 Applicazioni diagnostiche.....	144
5.5 Aspetti genetici.....	147
5.6 Applicazioni terapeutiche .....	152
5.6.1 Chemioterapia.....	152
5.6.2 Terapia biologica .....	154
5.6.3 Terapia radiorecettoriale.....	156
5.6.4 Terapia di supporto .....	158
5.6.4.1 <i>Terapia medica pre-operatoria</i> .....	159
5.6.4.2 <i>Gestione delle complicanze intra-operatorie e delle emergenze ipertensive</i> .....	160
5.6.4.3 <i>Trattamento dell'ipertensione e delle complicanze legate all'eccessiva secrezione di catecolamine in caso di tumore non operabile o maligno</i> .....	161
5.6.5 <i>Chirurgia del feocromocitoma</i> .....	165

### Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN\*\* oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE\*\*\* (se presenti).

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

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

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D), che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi*\*\*\*\*. Ogni lettera indica la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

**Qualità dell'evidenza SIGN**

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

**(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

**(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE**

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione	Terminologia	Significato
-----------------------------	--------------	-------------

clinica		
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve</u> essere offerto l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

**Note:**

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

\*\* SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

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

\*\*\*\*LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

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

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

**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 non sono disponibili dati epidemiologici accurati, non essendoci registri tumorali riguardanti le NEN.

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) (2-5). Quest'ultimo parametro, che distingue in tre diverse categorie di *grading* i pazienti è, ad oggi, considerato il più solido fattore prognostico per le NEN in genere (6). Esso non solo correla significativamente con la sopravvivenza globale, ma anche con la progressione della malattia nei pazienti con NEN pancreatica in fase avanzata (7,8), e con la recidiva tumorale nei pazienti sottoposti a chirurgia curativa per NEN pancreatica (9).

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

#### 1.1.1 Premessa

La conferma diagnostica isto-citopatologica è necessaria ed è considerata requisito essenziale per le NEN. I casi di NEN dovrebbero essere rivisti da un panel di esperti patologi all'interno di gruppi multidisciplinari di diagnosi e cura (10,11).

Viene qui proposto uno schema riassuntivo dell'approccio diagnostico delle GEP NEN secondo la classificazione OMS del 2010 (12) e le recenti evidenze di letteratura.

La classificazione OMS del 2010 considera tutte le NEN come potenzialmente maligne e suggerisce che siano classificate in base a sede, tipo di differenziazione, grado e stadio di malattia (oltre alla eventuale caratterizzazione della produzione ormonale), definendo i criteri applicativi per il successivo iter diagnostico (12-16) (Tabella 1).

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

Diagnosi	Grado	Mitosi	Ki67	Differenziazione
1. Tumore neuroendocrino (NET)	1	<2/10hpf	≤ 2%	Ben differenziato
2. Tumore neuroendocrino* (NET)	2	2-20/10hpf	3-20%	Ben/Moderatamente differenziato

3.Carcinoma neuroendocrino (NEC)	3	>20/10hpf	>20%	Poco differenziato
4.Carcinoma misto adeno – neuroendocrino (MANEC)	-	-	-	Poco differenziato**
5.Lesioni iperplastiche e pre-neoplastiche	-	-	-	-

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

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

La classificazione è specificamente intesa per neoplasie asportate chirurgicamente, ma può venire utilizzata anche in campioni citologici o bioptici, seppur con alcuni limiti applicativi (ad esempio definizione del grading in piccoli campioni di NEN ben differenziate).

### 1.1.2 Caratterizzazione morfologica

Le GEP NEN includono forme ben differenziate (chiamate tumore neuroendocrino, NET) e forme scarsamente differenziate (chiamate carcinoma neuroendocrino, NEC). Le prime presentano una crescita ben differenziata, “organoide” (a nidi, trabecole oppure solida) con minime atipie, mentre le seconde hanno solitamente crescita diffusa, solida, con estesa necrosi e marcate atipie citologiche. Nei NEC sono riconosciuti due gruppi, rispettivamente a piccole e a grandi cellule, con morfologia analoga alle corrispettive controparti polmonari, ma con frequenza inversa (a differenza del polmone nelle neoplasie GEP fino al 75% dei casi si tratta di NEC a grandi cellule) (3-6).

All'interno di tale distinzione dicotomica (NET vs NEC), ulteriori specificazioni derivano dalla successiva definizione del grado (valutazione del numero di mitosi e dell'indice Ki67) e dello stadio TNM (estensione della invasione neoplastica), mentre altri parametri non sono obbligatoriamente valutati. Tuttavia, escludendo quelli impiegati per la stadiazione, una serie di dati viene utilmente riportata in checklist diagnostiche che comprendono: dimensioni del tumore, multicentricità, presenza di invasione vascolare, capsulare o perineurale, necrosi, stato dei margini di resezione chirurgica, distanza del tumore dai margini stessi, presenza di componenti neoplastiche associate (forme miste di carcinomi neuroendocrini ed adenocarcinoma, chiamati MANEC) (12).

A queste si aggiunge la ricerca di eventuali lesioni (o precursori) nel tessuto peritumorale. Ciò è raccomandato soprattutto nello stomaco, che può presentare foci di iperplasia lineare o nodulare di cellule enterocromaffin-like (ECL) nel contesto di gastrite cronica atrofica del corpo gastrico (17).

### 1.1.3 Immunoprofilo

L'identificazione del fenotipo neuroendocrino prevede l'impiego di specifici marcatori neuroendocrini. Tra questi, cromogranina A (CgA) e sinaptofisina sono i più attendibili per sensibilità e specificità, mentre CD56 (N-CAM), PGP 9.5, NSE (enolasi neurone specifica) e neurofilamenti presentano un minore specificità (Tabella 2).

**Tabella 2: Marcatori per la caratterizzazione delle GEP NEN**

Ruolo del marcatore	Tipo di marcatore
Diagnostico di fenotipo neuroendocrino	CgA, sinaptofisina, CD56
“ (negativo nei NEC)	(NCAM), NSE, PGP 9.5, neurofilamenti
“ (solo nei NEC)	CK alto peso molecolare (1,5,10,14)
	hASH1
Indicativo di sede primitiva*	CDX2, Isl1, PDX1, PAX8

Prognostico (per il <i>grading</i> )	Ki67
“Predittivo” (per terapia con analoghi somatostatina)	Recettore somatostatina tipo 2A (sstr-2A)
Genetico	geni di MEN1, VHL, TSC, NF1

\*: solo nei NET. I fattori di trascrizione, incluso in TTF1, possono essere espressi nei NEC, con percentuale variabile, in tutte le varie sedi dell'apparato digerente.

Le forme tumorali poco differenziate possono mostrare espressione di marcatori neuroendocrini ridotta o assente. In tali casi, è utile la colorazione per citocheratina di alto peso molecolare (tipi CK1,5,10,14), che è classicamente assente nei NEC mentre colora i carcinomi di natura non-neuroendocrina (18). Alternativamente, i NEC esprimono a livello nucleare il fattore di crescita hASH1 (*human achete scute homolog-1*), che nel corso dello sviluppo guida la differenziazione neuroendocrina in cellule polmonari, gastroenteriche e di altre sedi, ed è assente in cellule neuroendocrine dell'adulto e solo occasionalmente espresso nei NET (18).

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), ancorché la secrezione ormonale non sia sinonimo di sindrome ormono-correlata e non rappresenti pertanto prova di funzionalità della NEN, né autorizzi l'utilizzo a fini diagnostici di termini associati a singoli ormoni (ad es. insulinoma, gastrinoma, etc). Per definire l'origine di un NET a primitività occulta possono essere utili fattori trascrizionali quali TTF-1 (origine tiroidea o polmonare, specialmente in forme ad alto grado), CDX-2 (origine intestinale o colo-rettale), Isl-1 (origine pancreatica), PDX-1 (origine pancreatica o duodenale) (19). Le informazioni ottenute dall'uso di questi marcatori vanno comunque interpretate in un contesto clinico appropriato, essendovi limiti in termini di sensibilità (ad esempio, espressione di TTF-1 solo in una minoranza di carcinoidi polmonari). L'espressione di questi fattori di trascrizione per definire l'origine di NEC a primitività occulta deve essere valutata con estrema cautela poiché è frequente osservare espressione aberrante di TTF-1, Isl1 e CDX-2 in forme scarsamente differenziate di sedi rispettivamente extrapolmonari o extraintestinali.

Fattori predittivi - La ricerca immunohistochimica dei sstr è considerata opzionale, al momento. Ove richiesta, è ristretta soprattutto al tipo 2 (sstr-2) ed eventualmente al 3 e 5, che sono i recettori bersaglio di octreotide e lanreotide, viene eseguita con anticorpi specifici (meglio i monoclonali) ed interpretata come positiva in presenza di un *pattern* di reattività di membrana (21-23). In questo caso è consigliabile l'uso di schemi di valutazione, *score*, secondo proposte pubblicate e dimostrate efficaci (20).

Cromogranina-A e sinaptofisina rappresentano i marcatori neuroendocrini immunohistochimici con maggiore specificità e sensibilità.

La ricerca immunohistochimica dei recettori della somatostatina è opzionale ed è ristretta al tipo 2.

#### 1.1.4. Grading

La recente classificazione OMS 2010 identifica, come già accennato, tre gruppi principali di NEN digestive, in funzione degli aspetti morfologici istopatologici e dell'attività proliferativa del tumore, espressa come *grading*. Quest'ultimo parametro 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 immunohistochimico 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. Il *cut-off* proposto per distinguere tumori di grado 1 rispetto a quelli di grado 2 è di 2 mitosi /10 campi ad alto ingrandimento (HPF) e 3% di indice Ki67. Una conta mitotica superiore a 20/10HPF e un indice Ki67 superiore a 20% definisce i tumori di grado 3 (solitamente NEC) (22). Si raccomanda di contare le mitosi in 40 HPF in aree di

maggior densità mitotica, e di valutare il Ki67 contando 500-2000 nuclei in aree di maggior proliferazione (19,22).

Mentre il *cut-off* di Ki67 proposto per i tumori di grado 3 rimane fisso al 20%, recenti evidenze in tumori di basso grado (G1/G2) pancreatici indicano il 5% come più efficace fattore prognostico per l'impostazione terapeutica (21).

L'unione di questi due principali parametri (aspetto morfologico e indice proliferativo) consente, quindi, di classificare il tumore in tre principali categorie:

- NET G1: tumore neuroendocrino G1 (< 2 mitosi o Ki67 ≤ 2%)
- NET G2: tumore neuroendocrino G2 (2-20 mitosi o Ki67 3-20%)
- NEC G3: carcinoma neuroendocrino G3 (> 20 mitosi o Ki67 > 20%)

### 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 (ad esempio stomaco, ileo, appendice, colon-retto, pancreas) (24-26). L'ENETS (*European Neuroendocrine Tumor Society*) 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. In queste sedi, in assenza di evidenze cliniche definitive su quale sia il sistema di stadiazione maggiormente informativo in termini prognostici (si veda sotto: aspetti controversi), è consigliabile applicare entrambi gli schemi ed è raccomandato indicare da quale schema deriva lo stadio riportato nel referto. Nelle NEN del tratto intestinale inoltre, è raccomandato indicare comunque la profondità di invasione della parete intestinale (inclusa la superficie sierosa) (19).

La valutazione accurata dello stadio è cruciale per le implicazioni terapeutiche. Per tutte le sedi anatomiche esistono parametri di stadio che implicano precise indicazioni terapeutiche ed aree grigie da definire meglio. Recenti evidenze indicano che la stadiazione secondo ENETS in NEN pancreatiche risulta superiore allo schema UICC nella possibilità di stratificare i pazienti in gruppi prognosticamente significativi (22). In sede appendicolare, entrambi gli schemi di stadiazione correlano con la sopravvivenza, e lo schema UICC appare lievemente superiore in termini di significatività statistica (23).

### 1.1.6 Profilo genetico

La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1) viene riconosciuta dalla presenza di due o più neoplasie neuroendocrine in sede ipofisaria, pancreatica o paratiroidea (iperplasia). Sedi aggiuntive comprendono il timo e il polmone (carcinoidi) oppure lo stomaco (NET/carcinoidi), nonché la cute (angiomi e lipomi) e la corteccia surrenalica. Il quadro morfologico delle singole NEN in pazienti affetti da MEN1 non differisce da quello delle corrispondenti NEN nel contesto sporadico. Una eccezione è rappresentata dalla diversa presentazione macroscopica, in quanto nelle MEN1 sono molto più comuni i tumori multipli (24).

In caso di sospetto di MEN1 o di accertata familiarità per MEN1, viene indicato un test genetico per la mutazione del gene della menina, su sangue periferico o su campioni di tessuto tumorale e peritumorale. Ciò è raccomandato specificamente per NEN gastriche di tipo 2 (che si manifestano come neoplasie neuroendocrine multiple, associati a Sindrome di Zollinger-Ellison, ZES, in assenza di gastrite cronica atrofica) e della regione duodenale (ad es. i gastrinomi).

Altre malattie genetiche che si associano allo sviluppo di NEN includono la malattia di von Hippel-Lindau, la sclerosi tuberosa e la neurofibromatosi di tipo 1. Anche nel sospetto di tali casi è opportuno il ricorso a test genetici appropriati per la mutazione del gene responsabile di malattia.

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

1. Morfologia tumorale

2.Immunohistochimica per Cromogranina A e Sinaptofisina  
3.Proliferazione tumorale: Ki-67 e numero di mitosi

\* in caso di materiale operatorio, è necessario integrare il referto anatomo-patologico con:

- angio-invasione
- invasione perineurale
- infiltrazione della capsula
- invasione locale
- stadio secondo TNM

### 1.1.7 Aspetti controversi

Per le NEN pancreatiche recenti evidenze suggeriscono la superiorità della classificazione dell'ENETS rispetto a quella UICC nella possibilità di stratificare i pazienti in gruppi prognosticamente significativi (22). In sede appendicolare, entrambi gli schemi di stadiazione correlano con la sopravvivenza, e lo schema UICC appare lievemente superiore in termini di significatività statistica (25-28).

I sistemi di classificazione in stadi di riferimento per le GEP NEN sono quello della UICC/AJCC (7° edizione) e quello dell'ENETS.

## 1.2 Diagnostica di laboratorio

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 (29).

In particolare, dunque, la diagnostica di laboratorio mantiene un suo ruolo clinicamente rilevante nelle seguenti condizioni:

- Nel sospetto di “sindrome da carcinoide”, il marker tumorale specifico è il dosaggio nelle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA). L'accuratezza di questo marker è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al *cut-off* massimo (valore almeno doppio rispetto a quello massimo normale) (30). 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 alcoliche, 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 delle 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 (30). 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 per diagnosi di 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% (30), 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 (31-35).

### 1.3 Diagnostica endoscopica

Nelle GEP NEN l'endoscopia del tratto digestivo superiore e di quello inferiore ha un ruolo nella ricerca del tumore primitivo. A tale scopo la duodenoscopia dovrebbe sempre essere effettuata in caso di gastroscopia negativa per visualizzare meglio l'area della papilla di Vater, così come la valutazione endoscopica dell'ileo terminale dovrebbe far parte sempre della colonscopia (36).

Le NEN gastriche e quelle rettali rappresentano le forme più comuni di GEP NEN, mentre quelle duodenali sono piuttosto rare e, spesso, associate a sindromi genetiche specifiche, quali MEN-1 e Von Recklinghausen (37).

Le NEN gastriche di tipo I e II si sviluppano nel fondo e nel corpo gastrici e sono di solito piccole (< 1 cm) e multiple, mentre le NEN tipo III si manifestano, in genere, come lesioni isolate e polipoidi (38).

Le NEN duodenali sono generalmente localizzate nello strato sottomucoso ed appaiono generalmente arrotondate.

In più del 70% dei casi la prima e la seconda porzione duodenale rappresentano la sede primitiva di un gastrinoma. In questi casi la diagnosi endoscopica può essere difficoltosa per le esigue dimensioni della lesione (< 1 cm) e l'ecoendoscopia (EUS) può essere di notevole ausilio (39) (vedi paragrafo 6.2.1).

Le NEN rettali sono di sempre maggior incidenza, soprattutto nell'era della colonscopia di screening: recenti studi evidenziano il riscontro di una NEN rettale/2500 retto-colonscopie di screening, superando l'incidenza annua delle NEN medio-ileali e risultando quindi come le NEN più frequenti in assoluto (40).

Il piccolo intestino fino a pochi anni fa è sempre stato considerato di difficile accesso per le tecniche endoscopiche; di recente introduzione sono invece le tecniche dell'enteroscopia con doppio pallone (DBE) e, oggi, anche con singolo pallone (SBE) e la video capsula endoscopica (VCE) che permettono di studiare virtualmente tutto il piccolo intestino. Risultano essere di particolare utilità clinica nella ricerca del tumore primitivo nei casi di NEN metastatica con primitivo occulto. In particolare, la VCE ha dimostrato una resa

diagnostica elevata (circa 45%) nell'identificare e localizzare i tumori del piccolo intestino (41). Anche la DBE ha una buona resa diagnostica in questo *subset* di pazienti con malattia metastatica a primitività occulta (42), associando a questa la possibilità di campionamento istologico.

L'EUS, utilizzando frequenze ultrasoniche elevate, consente di visualizzare accuratamente i diversi strati istologici della parete gastrointestinale (GI), di visualizzare anche lesioni di 2-3 mm e di definire molto accuratamente la profondità di invasione parietale della NEN (stadio T) ed anche il coinvolgimento linfonodale loco-regionale (stadio N). E' infine possibile effettuare una biopsia per aspirazione con ago sottile sotto EUS-guida (EUS-FNA) di adenopatie sospette. Per queste capacità l'EUS è raccomandata per valutare la fattibilità e la sicurezza della resezione endoscopica di NEN ben differenziate della parete GI, a basso indice proliferativo, inferiori ad 1 cm, confinate alla mucosa e alla sottomucosa in tutte le sedi raggiungibili endoscopicamente (43-45).

#### 1.4 Diagnostica strumentale radiologica

L'*imaging* morfologico ha un ruolo importante nella diagnostica e nella stadiazione delle GEP NEN e dovrebbe essere stabilito in base al quadro clinico (46,47). La scelta del tipo di esame e la tecnica di acquisizione dovrebbero essere adattate al singolo paziente e allo specifico quesito diagnostico (48).

Lo strumento diagnostico principale da utilizzare per l'identificazione e la stadiazione dei GEP NEN è la TC multistrato (TCMS) che integrato, quando possibile con l'*imaging* della Risonanza Magnetica (RM) ci permette di ottenere, con delle sequenze mirate, informazioni utili per l'inquadramento clinico del paziente.

Le due metodiche integrate dimostrano in maniera eccellente sia le caratteristiche morfologico-dimensionali sia le caratteristiche dinamiche di enhancement contrastografico di tali lesioni.

Infatti, le NEN funzionanti si presentano generalmente come lesioni nodulari ipervascolari di piccole dimensioni (1-2 cm), mentre quelle non funzionanti sono di solito più grandi (circa 4 cm) e appaiono come masse ben definite, capsulate e con potenziamento eterogeneo dopo somministrazione di mezzo di contrasto (m.d.c.) (49); talvolta appaiono completamente cistiche (50,51).

Pertanto è fondamentale discutere il caso prima con il radiologo che dovrà interpretare le immagini poiché l'esame dovrà essere condotto con tecnica multifasica specifica, ovvero effettuando scansioni TC dell'addome superiore (per lo studio su fegato e pancreas) durante e dopo l'iniezione dell'mdc per via endovenosa in tre fasi: arteriosa precoce, arteriosa tardiva e fase portale.

L'ecografia con approccio trans-addominale è una metodica non invasiva, diffusa e operatore-dipendente che può essere utilizzata nei pazienti con basso BMI per la valutazione degli organi parenchimatosi (48). La sua sensibilità può ridursi (13%-27%) nella definizione delle lesioni pancreatiche per la presenza di gas intestinale (52,53). Tale metodica integrata con l'impiego di m.d.c. per via endovenosa è definita CEUS (*contrast-enhanced ultrasound*) ed aumenta l'accuratezza diagnostica. In un recente studio sono riportati valori di sensibilità analoghi tra CEUS e TC (83% e 95% rispettivamente) nell'identificazione di lesioni pancreatiche solide, mentre si conferma la bassa sensibilità dell'ecografia trans-addominale (circa 44%) (54). La CEUS può, inoltre, essere presa in considerazione in pazienti con allergia al m.d.c. o in quelli affetti da insufficienza renale.

La TC multistrato (TCMS) dell'addome completo e del torace e la RM con m.d.c. dell'addome sono le metodiche più utilizzate per la caratterizzazione del tumore primitivo e per la stadiazione delle GEP NEN (55-59). Entrambi gli esami richiedono la somministrazione endovenosa di m.d.c. e un approccio multifasico, indispensabile per una corretta identificazione e caratterizzazione delle lesioni. Recenti lavori riportano sensibilità analoghe tra TC e RM (69%-94% per la TC vs. 74%-94% per la RM). La RM è superiore alla TCMS nello studio di lesioni di piccole dimensioni e nella definizione delle NEN pancreatiche (60-64).

Le sequenze pesate in diffusione (DWI, *diffusion weighted images*) incrementano l'accuratezza diagnostica, soprattutto nell'identificazione delle lesioni non ipervascolari (65-67). Dati recenti indicano che sensibilità e livello di confidenza diagnostica aumentano significativamente combinando le sequenze T2 pesate alle DWI (37% vs 63%). Le mappe ADC (*apparent diffusion coefficient*) possono, inoltre, essere utilizzate per discriminare la NEN dal parenchima ghiandolare sano.

La TCMS torace-addome-pelvi è l'esame radiologico di scelta per l'identificazione e la stadiazione delle GEP NEN.

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

L'entero-TC e l'entero-RM permettono di studiare il piccolo intestino, previa distensione delle anse intestinali. A tale scopo sono solitamente utilizzati m.d.c. negativi in TC e bifasici in RM, costituiti sia da soluzioni non assorbibili iso-osmolari (*polietilenglicole*, PEG) che da soluzioni iperosmolari (mannitolo, sorbitolo). Essi prevengono il riassorbimento idrico durante il transito attraverso il piccolo intestino. I m.d.c. enterici possono essere somministrati per os (enterografia) o iniettati attraverso sondino naso-digiunale (enteroclisi).

L'enterografia, rispetto all'enteroclisi, è più rapida, di più facile attuazione e dotata di maggiore compliance da parte del paziente nonostante l'enteroclisi permetta una miglior distensione del digiuno e dell'ileo prossimale; non esistono, comunque, attualmente sufficienti evidenze scientifiche che mettano le due metodiche a confronto e quindi suggeriscano l'impiego di una metodica sull'altra (68-70).

TCMS e RM hanno simile accuratezza diagnostica. Diversi lavori in cui è stato valutato il ruolo dell'enterografia-TC e dell'enteroclisi-RM nelle neoplasie del piccolo intestino (incluse le NEN) hanno dimostrato elevata sensibilità (100% e 86%-84%, rispettivamente) e specificità (96.2% e 95%-98%, rispettivamente) nell'individuazione della neoplasia (71-73). Rispetto alla TC la RM offre un contrasto intrinseco superiore tra i tessuti molli e, grazie all'assenza di radiazioni ionizzanti, può essere utilizzata nello studio di pazienti giovani a rischio per lo sviluppo di NEN. Tuttavia la RM è meno diffusa della TC, richiede tempi più lunghi ed è più suscettibile di artefatti da movimento (74-78).

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.

Per lo studio di NEN a livello del colon-retto la Coloscopia 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 (79) ed ha una sensibilità sovrapponibile alla coloscopia convenzionale (80) (CC) nell'individuazione del cancro del colon-retto e dei polipi (81). Poiché non esistono dati di evidenza sul riscontro di NEN a localizzazione colica, i cui riscontri macroscopici sono indistinguibili dall'adenocarcinoma del colon e la cui diagnosi è solo istologica, 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 (81).

#### 1.4.1 Metastasi epatiche da GEP NEN

Il fegato è frequentemente interessato da metastasi da GEP NEN; in circa la metà dei casi sono presenti già alla prima diagnosi. Talora la metastatizzazione epatica può essere di tipo miliariforme e le lesioni di piccole dimensioni sono di difficile identificazione per qualsiasi metodica (81).

Il ruolo dell'ecografia trans-addominale è controverso; attualmente sono disponibili solo pochi studi che hanno valutato il ruolo della ecografia trans-addominale nelle metastasi epatiche da NEN, riportando una sensibilità estremamente variabile (14%-88%) ed una buona specificità (92%-100%) (83, 84).

TCMS e RM hanno una miglior accuratezza diagnostica. Poiché le metastasi epatiche da GEP NEN sono, spesso, ipervascolari, è necessario uno studio contrastografico multifasico.

La TCMS ha riportato una sensibilità media dell'82%-100% e una specificità dell'83%-100% (85).

Il valore complessivo di accuratezza diagnostica della RM riportato in letteratura è dell'80%-85% (83), con una sensibilità del 55%-79% (87), e una specificità dell'88%-100%.

In casi selezionati, ad esempio nella valutazione pre-chirurgica, può essere considerato l'utilizzo di mezzi di contrasto epatospecifici, in particolare l'acido gadoxetico disodico (Gd-EOB-DTPA). Recentemente, infatti,

Chen et al. in una meta-analisi comprendente 13 studi e circa 1900 lesioni, hanno dimostrato che la RM con Gd-EOB-DTPA ha una sensibilità del 93% e una specificità del 95% nell'identificazione di metastasi epatiche, documentando inoltre una diminuzione statisticamente significativa della sensibilità per le lesioni di diametro < 10mm (P = 0.001) (88).

## 1.5 Diagnostica nucleare

### Introduzione

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

Queste tecniche sono rappresentate essenzialmente dalla scintigrafia con <sup>111</sup>In-pentetreotide o OctreoScan® (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) e da metodiche PET (*positron emission tomography*) più innovative, quali la PET con peptidi analoghi della somatostatina marcati con <sup>68</sup>Ga, la PET con <sup>18</sup>F-DOPA e la PET con <sup>11</sup>C-5-HTP (48).

In passato, nonostante tutti gli sforzi diagnostici, il tumore primario rimaneva ignoto in circa la metà dei pazienti (49). La recente introduzione di metodiche diagnostiche sempre più sofisticate sta contribuendo a ridurre notevolmente questa evenienza.

È necessario precisare che l'*imaging*, sia morfologico sia funzionale, non dà informazioni sul grado di differenziazione o sulla secrezione ormonale specifica del tumore (89).

### Imaging funzionale

Gli obiettivi specifici dell'*imaging* funzionale delle GEP NEN sono la localizzazione del tumore primitivo, la stadiazione e la caratterizzazione delle lesioni tumorali in termini di espressione di sstr, di metabolismo delle neuroamine e di consumo di glucosio, nonché la ri-stadiazione della malattia durante e dopo i trattamenti. Inoltre, un aspetto specifico dell'*imaging* funzionale è quello di fattore predittivo di risposta per gli analoghi radiomarcanti della somatostatina (PRRT, *peptide receptor radionuclide therapy*). L'*imaging* recettoriale mediante SRS o PET con <sup>68</sup>Ga-peptidi è considerato, ad oggi, lo *standard of care* nella gestione delle GEP NEN (90,91).

### Scintigrafia recettoriale con <sup>111</sup>In-pentetreotide (OctreoScan®)

Il razionale della SRS consiste nell'internalizzazione recettore-mediata del complesso recettore-radioanalogo e la sua ritenzione nel citoplasma. <sup>111</sup>In-pentetreotide o OctreoScan® rappresenta il primo radiofarmaco approvato per l'*imaging* delle NEN ed è il radiofarmaco comunemente usato.

Per un esame accurato e riproducibile, è necessario attenersi ai protocolli riportati nelle più importanti linee guida riguardanti la preparazione e la somministrazione del radiofarmaco e la modalità di acquisizione delle immagini (92-94). È importante ricordare che i protocolli comunemente adottati (con immagini acquisite 4 e 24 ore e, se necessario, 48 ore dopo l'iniezione) devono comprendere immagini tomografiche SPECT (*single photon emission computed tomography*), preferibilmente dopo 24 ore, al fine di avere una sensibilità diagnostica idonea.

Nell'esame normale si nota la distribuzione fisiologica del radiofarmaco nella milza, nel fegato e nei 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. Tuttavia nella valutazione di una scansione è importante considerare le possibili fonti di false positività. I reperti falsi positivi sono ascrivibili principalmente ad aree di flogosi (come gli esiti di radioterapia, le sequele di un recente intervento chirurgico o la presenza di focolaio infiammatorio in atto), all'accumulo fisiologico del radiofarmaco nella colecisti o alla contaminazione cutanea da parte delle urine del paziente.

Esiste anche la possibilità di una mancata visualizzazione delle lesioni dovuta a false negatività. Questo può essere legato a una tecnica d'esame non appropriata (ad esempio per basse quantità di radiofarmaco

somministrate o per l'assenza di immagini SPECT), ma più spesso riflette il limite di risoluzione intrinseco della metodica scintigrafica se le lesioni sono dimensioni circa centimetriche o inferiori. Seppure argomento controverso, va ricordato che esiste anche la possibilità dell'inibizione competitiva della captazione tumorale da parte dell'analogo "freddo" (l'analogo della somatostatina non marcato somministrato per via parenterale) se somministrato in prossimità dell'esame. Per tali motivi si consiglia sempre di interrompere la terapia con analoghi freddi *short-acting* per almeno 48 ore e le formulazioni *long-acting* per almeno 3-4 settimane dall'esame. Infine tra le altre cause di false negatività bisogna considerare la mancata sovra-espressione recettoriale, come ad esempio negli insulinomi benigni o nelle neoplasie sdifferenziate.

La sensibilità della SRS nelle GEP NEN varia dal 75 al 100% (95-100). 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 (101).

### **PET con <sup>68</sup>Ga-peptidi**

Per ovviare ai limiti di risoluzione spaziale della metodica scintigrafica, fin dall'inizio degli anni 2000 è stata introdotta la PET con analoghi della somatostatina, i DOTA-peptidi, marcati con l'emettitore di positroni Gallio-68. I tre analoghi più comunemente usati sono DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (DOTA-TOC), DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate (DOTA-TATE) e DOTA-Nal<sup>3</sup>-octreotide (DOTA-NOC). Questi analoghi mantengono un profilo di affinità octreotide-simile e, in particolare, un'elevata affinità per sstr-2. DOTA-NOC possiede anche un'affinità rilevante per sstr-3. Nonostante queste differenze di affinità recettoriale, una netta superiorità di un composto rispetto agli altri non è stata mai dimostrata nella pratica clinica.

La PET/TC con <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi offre diversi vantaggi rispetto alla tecnica scintigrafica convenzionale, soprattutto la maggior risoluzione spaziale, che consente un'eccellente qualità delle immagini con il rilevamento di lesioni inferiori ai 10 millimetri. Inoltre la rapidità dell'esame, che si espleta in un giorno solo e la possibilità di una quantificazione standardizzata delle aree di captazione mediante il parametro SUV (*standardized uptake value*), offrono ulteriori vantaggi per la miglior gestione del paziente (102-103).

Queste caratteristiche hanno reso la PET/TC con <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi un esame che è sempre più utilizzato nei centri specializzati.

Così come per la scintigrafia convenzionale, per ottenere un esame accurato e riproducibile, è necessario attenersi ai protocolli riportati nelle linee guida riguardanti la preparazione e la somministrazione del radiofarmaco e la tecnica di acquisizione delle immagini (104).

Come nel caso della scintigrafia convenzionale, un esame normale mostra la fisiologica visualizzazione di fegato, milza, ipofisi, tiroide, e reni, così come di surreni, e intestino.

L'interpretazione clinica delle immagini è più facile rispetto alla scintigrafia recettoriale, grazie alla migliore risoluzione spaziale e alla co-registrazione di immagini TC. Anche in questo caso, le aree che mostrano un accumulo del radiopeptide superiore a quella del fegato sano sono considerate come positive, e quindi indicanti la presenza di una lesione tumorale neuroendocrina.

Nel caso della PET recettoriale è necessario precisare che l'interpretazione dei reperti a carico del pancreas richiede la massima prudenza, poiché questa ghiandola può presentare un grado variabile di accumulo fisiologico o para-fisiologico di <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptide, sia a carattere diffuso sia focale, fino al 70% dei casi. Questi reperti devono essere correttamente interpretati alla luce delle indagini morfologiche, giacché il pancreas e il duodeno sono sedi frequenti di NEN. Vari studi hanno, infatti, dimostrato una captazione pancreatica localizzata preferenzialmente a livello della testa, in particolare nel processo uncinato, verosimilmente legata alla ricca presenza nel processo uncinato di cellule contenenti polipeptide pancreatico, che sovra-esprimono i sstr e che rappresenta quindi una fonte di false positività (105, 106). Va inoltre ricordato che anche lesioni pancreatiche benigne, quali l'iperplasia, possono risultare positive all'*imaging* recettoriale (107).

Altri possibili falsi positivi sono legati a fenomeni infiammatori con infiltrato linfoide (quali esiti attinici), alla presenza di piccole milze accessorie o a contaminazione urinaria.

Come per la scintigrafia convenzionale, la terapia con gli analoghi "freddi" della somatostatina può potenzialmente interferire con la captazione di <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi e, anche se non c'è consenso su questo

tema, si consiglia di mantenere un'opportuna distanza dalla somministrazione del farmaco "freddo" (vedi sopra).

È stato dimostrato in un gruppo di 84 pazienti, 62 dei quali con GEP NEN, che la PET recettoriale ha una maggiore sensibilità (97%) rispetto alla TC (61%) e alla scintigrafia convenzionale con  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide (52%) per la rilevazione di piccole lesioni linfonodali o scheletriche, o lesioni in sedi insolite, come mammella, utero e prostata (108).

Sebbene non tutti gli studi in letteratura abbiano rigorosamente confrontato la PET recettoriale con un protocollo scintigrafico tecnicamente adeguato, è verosimile che la PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi rimpiazzerà completamente la scintigrafia convenzionale nel prossimo futuro.

La caratterizzazione recettoriale per la somatostatina delle GEP NEN va effettuata con PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptide o, se non disponibile, con SRS.

### PET metaboliche

Esistono modalità alternative di *imaging* per le NEN, ovvero la PET con  $^{18}\text{F}$ -DOPA e quella con  $^{11}\text{C}$ -HTP. La PET con  $^{18}\text{F}$ -DOPA ha un'elevata sensibilità e accuratezza per NEN dell'intestino (93 e 89%, rispettivamente). In una coorte di 53 pazienti con tumori carcinoidi, la PET con  $^{18}\text{F}$ -DOPA ha dimostrato una sensibilità per paziente del 100%, rilevando più lesioni della scintigrafia convenzionale e della TC (109).

La PET/TC con  $^{11}\text{C}$ -HTP, confrontata con l'*imaging* convenzionale recettoriale e la TC, ha rilevato un maggior numero di lesioni nel 58% dei 42 pazienti con NEN, principalmente GEP, rivelando nell'84% dei casi la sede primaria di un tumore occulto (110).

Inoltre, in un gruppo di 47 pazienti affetti da GEP NEN (24 intestinali e 23 pancreatici), la PET con  $^{11}\text{C}$ -5-HTP si è dimostrata superiore a quella con  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET nelle sedi pancreatiche (67% verso 41%), mentre la PET con  $^{18}\text{F}$ -DOPA è risultata ottimale per le sedi dei intestinali (87%). La sensibilità è stata ulteriormente aumentata dalla fusione con le immagini TC (87-98% negli intestinali per  $^{18}\text{F}$ -DOPA e 67-96% nei pancreatici per  $^{11}\text{C}$ -5-HTP) (111).

La PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi in alcuni studi ha dimostrato maggiore sensibilità rispetto alla PET con traccianti "alternativi" (112, 113). Per di più, rispetto alle metodiche PET che tracciano il metabolismo della cellula neuroendocrina, le metodiche recettoriali hanno anche il vantaggio del risvolto terapeutico, in quanto predittive di risposta per la PRRT, in questo comportandosi da veri "tera-nostici".

La PET con traccianti metabolici è un esame non convenzionale e va considerato solo in casi selezionati quando le metodiche recettoriali sono negative.

### PET con $^{18}\text{F}$ FDG

La sensibilità della PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG PET per le NEN G1-G2 è generalmente bassa (58% in un recente studio prospettico su 96 pazienti) (114). Non è così per le NEN G3. Recenti segnalazioni hanno suggerito che questa tecnica può avere valore prognostico nelle GEP NEN. Uno studio su 98 pazienti con NEN arruolati dopo l'intervento chirurgico e programmati per varie terapie, ha dimostrato che tra  $^{18}\text{F}$ -FDG, Ki67, CgA, e la presenza di metastasi epatiche, l'unico parametro che correlava con la prognosi era la positività alla PET con  $^{18}\text{F}$ FDG. In particolare è stato indicato che un SUVmax della PET > 9 e un alto indice Ki67 fossero fattori predittivi della sopravvivenza globale, mentre un SUVmax > 3 fosse l'unico fattore predittivo di sopravvivenza libera da progressione (115).

La PET con  $^{18}\text{F}$ FDG è un esame che può dare indicazioni prognostiche nelle GEP NEN G1-G2 in quanto, se positiva, potrebbe identificare tumori con un comportamento clinico più aggressivo.

### Bibliografia

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al: One hundred years after carcinoids: Epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063-3072, 2008.
2. 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.
3. 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; 14:7798-780.
4. 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* 12:1083- 1092, 2005.
5. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al: Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 19:903-908, 2008.
6. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, and Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg* 2010;14, 541-8.
7. 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 Jun 10;29(17):2372-7.
8. Panzuto F, Campana D, Fazio N, et al Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;96(1):32-40.
9. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, et al. Malignant pancreatic neuronendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resection. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1608-15. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.030. Epub 2011 Nov 28.
10. Oberg K. et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 S7:vii124-30.
11. Ramage JK. Et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
12. Bosman FT. et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System. IARC Press, Lyon: 2010.
13. Vinik AI. et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010;39:713-34.
14. Boudreaux JP. 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;39:753-766.
15. Caplin M. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:88-97.
16. Kulke M et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine tumors. Version 2013, pp 32-35 and 40-43.
17. Delle Fave G. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
18. LaRosa S. et al. Achaete-scute homolog 1 as a marker of poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of different sites: a validation study using immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction on 335 cases. *Hum Pathol* 2013;44:1391-9.
19. Rindi G. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
20. Volante M. et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007;20:1172-82.

21. Scarpa A. et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010; 23:824-33.
22. Rindi G. et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:764-77.
23. Volante M. et al. Tumor staging but not grading is associated to adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathological analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:606-12.
24. Pape UF. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-156.
25. Pavel M. 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.
26. Sobin LH. et al. UICC: TNM classification of malignant tumors, 7th edition. Wiley-Blackwell, Oxford, 2009.
27. Kloppel G. et al. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456:595-7.
28. Araujo PB. et al. Evaluation of the WHO 2010 grading and AJCC/UICC staging systems in the prognostic behavior of intestinal neuroendocrine tumors. *PlosOne* 2013;8:e61538 (1-8).
29. Duque M, MODlin IM, Gupta A, Saif MW. Biomarkers in neuroendocrine tumors. *J Pancreas* 2013; July 10; 14(4):372-376.
30. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen and hydroxyindolacetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86:858-865.
31. 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.
32. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, et al Elevated plasma Chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 89 302-7.
33. 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.
34. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *End Rel Cancer* 2011; 18: S17-S25.
35. 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.
36. Wang SC, Parekh JR, Zuraek NB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg* 2010; 145: 276-80.
37. 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.
38. 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.
39. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, et al. Location incidence and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991; 110:1086-93.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995;90:338-52.
45. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005;48:285-91.
46. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.
47. Schott M, Klöppel G, Raffel A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(18):305-12.
48. Heller MT, Shah AB. Imaging of neuroendocrine tumors. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(3):529-48, vii.
49. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Arch Surg*. 2010;145(3):276-80.
50. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):409-32; vii.
51. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol*. 2011;2(1):28-43.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):8-19.
56. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):113-32.
57. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol*. 2010;37(6):594-618.
58. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39(6):735-52.
59. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*. 2000;216(1):163-71.
60. Rapoport ED, Hansen CP, Kjaer A, Knigge U. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. *Acta Radiol*. 2006;47(3):248-56.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1-18, vii.
65. Anaye A, Mathieu A, Closset J, Bali MA, Metens T, Matos C. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP*. 2009;10(5):528-31.

66. Wang Y, Chen ZE, Yaghamai V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1071-9.
67. 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.
68. Allen BC, Baker ME, Einstein DM, et al. Effect of altering automatic exposure control settings and quality reference mAs on radiation dose, image quality, and diagnostic efficacy in MDCT enterography of active inflammatory Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(1):89-100.
69. Huprich JE, Fletcher JG. CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. *Eur J Radiol*. 2009;69(3):393-7.
70. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, Bonomo L. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease. *Br J Radiol*. 2011;84(998):112-9.
71. 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(3):629-33.
72. Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA, et al. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology*. 2010;254(3):765-73.
73. Masselli G, Poletini E, Casciani E, Bertini L, Vecchioli A, Gualdi G. Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis. *Radiology*. 2009;251(3):743-50.
74. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol*. 2001;74(886):968-73.
75. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3): 439-49.
76. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg*. 2009;33(6): 1208-18.
77. Feuerbach S. MRI enterography: the future of small bowel diagnostics? *Dig Dis*. 2010;28(3):433-8.
78. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1185-93.
79. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1194-202.
80. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405.
81. 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.
82. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think.. *Ann Surg*. 2010;251(2):307-10.
83. 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.
84. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.
85. 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.
86. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2004;36 Suppl 1:S106-20.
87. 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.
88. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2004;36 Suppl 1:S106-20.

89. 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.
90. Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, et al. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 27: 27.
91. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012.
92. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with <sup>111</sup>In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90:184–189.
93. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (<sup>111</sup>In)-pentetreotide. *J Nucl Med* 2001; 42(7): 1134-8.
94. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(7): 1441-8.
95. Raccomandazioni procedurali dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare per la scintigrafia con <sup>111</sup>In-pentetreotide, [http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP\\_AIMN\\_pentetreotide.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/LG/RP_AIMN_pentetreotide.pdf).
96. 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.
97. 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.
98. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(5): 565-73.
99. 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.
100. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1]- and [<sup>123</sup>I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(8): 716-31.
101. 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.
102. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 669-73.
103. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 2010; 252(5): 850-6.
104. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 2004-10.
105. Jacobsson H. et al. Normal uptake of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC by the pancreas uncinate process mimicking malignancy at somatostatin receptor PET. *Clin Nucl Med* 2012; Apr;37(4):362-5.
106. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, et al. Incidence of increased <sup>68</sup>Ga-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.
107. Bunning J, Merchant SH, Crooks LA, et al. Indium-111 Pentetreotide uptake by pancreatic polypeptide cell hyperplasia. *Pancreas* 2007; 35:372-375.
108. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 508-18.

109. 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.
110. Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3392-400.
111. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1489-95.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

## 1. Terapie con analoghi della somatostatina

### 2.1 Terapia con analoghi “freddi”

#### Premessa

Gli analoghi della somatostatina (SSA) sono analoghi sintetici della somatostatina nativa, che ha un'emivita di circa due-tre minuti e, pertanto, non utilizzabile in clinica.

Più dell'80% delle NEN esprime sulla superficie di membrana cellulare i sstr, in particolare le NEN di basso grado (1, 2).

Gli SSA rappresentano la terapia elettiva della sindrome da carcinoide (1,3) (**Livello di evidenza 4**) ma vengono suggeriti anche in GEP NEN funzionanti associate ad altre sindromi e in forme non funzionanti evolutive (1).

Infatti, dati preclinici (4,5) indicano che gli SSA hanno anche un effetto antiproliferativo attraverso due meccanismi: uno diretto, attraverso i recettori specifici di superficie (soprattutto sottotipo 3) e l'altro indiretto, indipendente dal recettore, che può esplicarsi in varie maniere, tra le quali l'inibizione di alcuni fattori di crescita come IGF-1 ed EGF, l'effetto anti-angiogenetico e quello sul sistema immunitario (6).

In Italia gli SSA approvati e in uso clinico sono l'octreotide e il lanreotide; hanno elevata affinità per due 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 radiomarcanti (definiti “caldi”).

Dosi *standard* di octreotide a rapido rilascio vanno da 0.1 a 0.5 mg sottocute da 1 a 3 volte al dì. Vengono usate al bisogno nel caso di un non completo controllo della sindrome in pazienti in trattamento con formulazioni a lento rilascio, talora embricati con analoghi a lento rilascio nella fase iniziale (fase di induzione/sensibilizzazione) e raramente come terapia cronica (es. insulinomi).

La formulazione di Octreotide LAR ha dosaggi da 10, 20 e 30 mg, e viene somministrata per via intramuscolare una volta ogni 4 settimane (7). 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 (8).

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*) (9) (**Livello di evidenza 4**).

Gli effetti collaterali degli SSA sono rari e includono diarrea, bradicardia, iperglicemia, ipotiroidismo, colelitiasi.

Dal punto di vista regolatorio nelle GEP NEN funzionanti la prescrizione è soggetta a compilazione di piano terapeutico attraverso la nota AIFA 40; nelle forme non funzionanti "evolutive" la prescrizione si basa su una estensione di tale indicazione a situazioni cliniche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura (10).

### Terapia con analoghi della somatostatina delle 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 (11) o forme polmonari (12), di stabilizzazione di tumori in progressione al basale. Altri dati vengono da studi retrospettivi monocentrici di NEN del piccolo intestino (13) o ampie casistiche epidemiologiche su NEN di varia origine (14), da cui sembra emergere anche un impatto sulla sopravvivenza.

Gli esperti consigliano di utilizzare gli SSA nelle GEP NEN con sindrome e nelle GEP NEN anche senza sindrome se in progressione (1).

Due studi prospettici randomizzati che hanno valutato l'attività antiproliferativa degli SSA sono stati finora pubblicati, entrambi versus placebo. Lo studio PROMID, 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, purché 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  $\leq$  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"  $\leq$  10% vs  $\geq$  10% è risultato statisticamente significativo, mentre la resezione del tumore primitivo e il tempo dalla diagnosi alla randomizzazione potrebbero esserlo (15) (**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. Va sottolineato che il vantaggio statisticamente significativo riguarda il TTP e non la sopravvivenza (*follow-up* aggiornato, Arnold et al, J Clin Oncol 31, 2013 suppl; abstr 4030), 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  $\leq$  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.

Dallo studio PROMID non emerge chiaramente se si debba trattare tutte le NEN del *midgut* non funzionanti dal momento della diagnosi o attendere la progressione, anche se un'analisi a posteriori della popolazione con tumor load  $\leq$  10% (Arnold et al, J Clin Oncol 31, 2013 suppl; abstr 4030) di confronto tra inizio immediato di octreotide LAR ed inizio dopo cross-over ha mostrato un vantaggio per l'inizio immediato. Va ricordato, infine, che i dati del PROMID sarebbero direttamente applicabili alla sola popolazione di NEN del "midgut" (cioè piccolo intestino e colon prossimale), anche se potenzialmente estrapolabili per altre popolazioni 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 (16) (**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  $\leq 10\%$  e bisognava avere una scintigrafia con octreotide marcato con captazione  $\geq 2$  (gradi di Krenning). Lo stato del tumore al basale doveva essere valutato con due TC o due RM nei 3-6 mesi antecedenti la randomizzazione per chiarire se il tumore fosse stabile o in progressione Recist 1.0.

Lo studio ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore di lanreotide in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression free survival*), endpoint primario, che è risultata di 18 mesi nel braccio placebo e non raggiunta nel braccio lanreotide,  $p < 0.001$ , HR = 0.47 (95% CI: 0.30,0.73).

La sopravvivenza globale (OS, overall survival), endpoint secondario, non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due bracci. L'84% dei pazienti era non pre-trattato, il 70% circa aveva un NET con Ki67  $\leq 2\%$ , 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. 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 con un HR di 0.58 ed un intervallo di 0.32-1.04, e nel sottogruppo dell'hindgut.

L'uso degli SSA dopo trattamento chirurgico, di radiologia interventistica e/o di radioterapia di GEP NEN metastatiche non funzionanti, in pazienti senza evidenza di malattia residua attiva è controverso (1). Non sono stati eseguiti studi per rispondere specificamente a tale quesito.

La decisione clinica di singoli casi dovrebbe essere ben ponderata in ambito multidisciplinare tenendo conto dell'assenza di evidenza specifica, delle caratteristiche della malattia trattata e del rapporto costo/beneficio.

L'uso degli SSA nelle GEP NEN in stadio localizzato o localmente avanzato, radicalmente reseccate, come terapia adiuvante non è stato studiato nello specifico.

### SSA nei GEP NEC

Il ruolo degli 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 (17) (**Livello di evidenza 3**) trattati con cisplatino, etoposide e lanreotide è stato osservato un tasso di risposte (4 CR e 6 PR) del 37%; 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.

Nella pratica clinica l'uso degli SSA nei GEP NEC non è indicato; il loro ruolo in tale contesto rimane oggetto di studio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
----------------------------	-------------------------	-------------------------------------

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Pazienti con GEP NEN funzionanti devono essere trattati con octreotide o lanreotide (1,3).	<b>Positiva forte</b>
<b>A</b>	Pazienti con NEN enteropancreatiche non funzionanti, non rapidamente progressive, con basso Ki67 ed esprimenti i recettori della somatostatina devono essere trattati con octreotide o lanreotide (15, 16).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Pazienti con GEP NEN senza evidenza di malattia dopo trattamento chirurgico e non chirurgico, non dovrebbero essere trattati con SSA (1).	<b>Negativa debole</b>
<b>D</b>	Pazienti con GEP NEN radicalmente resecata non devono essere trattati con SSA a scopo adiuvante (1).	<b>Negativa forte</b>

## 2.2 Terapia radiorecettoriale delle GEP NEN

La terapia radiorecettoriale (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) è un approccio terapeutico innovativo molto promettente per il trattamento delle GEP NEN non resecabili radicalmente o metastatiche, che si basa sul *targeting* specifico delle cellule tumorali che sovra-esprimono i sstr, mediante peptidi SSA radiomarcanti con isotopi emettitori di particelle beta. Il composto è in grado di irradiare i tumori e le loro metastasi attraverso l'internalizzazione mediata dai sstr. Il radiofarmaco viene quindi concentrato nelle cellule tumorali, in cui le molecole sensibili, quali il DNA, possono essere colpite. Dopo iniziali esperienze con alte dosi di <sup>111</sup>In-pentetreotide, sono stati sviluppati farmaci più idonei adatti al legame con isotopi beta emettitori, come Ittrio-90 e Lutezio-177, isotopi dotati di energia e penetrazione nei tessuti più idonea per scopi terapeutici. I farmaci utilizzati sono <sup>90</sup>Y-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide o <sup>90</sup>Y-DOTATOC o <sup>90</sup>Y-octreotide e, più recentemente, <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate o <sup>177</sup>Lu-DOTATATE o <sup>177</sup>Lu-octreotate (18, 19).

È ormai ampiamente accettato e dimostrato dagli studi dosimetrici che la PRRT sia con <sup>90</sup>Y-octreotide o <sup>177</sup>Lu-octreotate eroga dosi di radiazioni adeguate al raggiungimento di rilevanti risposte tumorali (20).

I pazienti candidati a ricevere la terapia con gli analoghi radiomarcanti della somatostatina sono quelli che presentano lesioni che abbiano una sufficiente densità di sstr, e quindi con una captazione adeguata (almeno uguale a quella del fegato sano) all'*imaging* recettoriale con OctreoScan o PET con <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi. Questo criterio di selezione è 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. La soglia di dose assorbita è convenzionalmente fissata a 25-27 Gy, o, meglio, a circa 40 Gy di dose bioeffettiva (21).

Al fine di ridurre la dose renale, i pazienti ricevono una protezione renale con un'infusione endovenosa di aminoacidi a carica positiva, quali lisina o arginina (22).

In oltre 15 anni di studi di fase I / II, nonostante la mancanza di omogeneità tra gli studi, la PRRT ha dimostrato di essere una terapia attiva, potenzialmente efficace e che potrebbe impattare sulla sopravvivenza (23).

Il radiopeptide più comunemente utilizzato nei primi 8-10 anni di esperienza è stato <sup>90</sup>Y-octreotide. Tutti i risultati pubblicati derivano da diversi studi di fase I / II e rappresentano un gruppo eterogeneo in termini di criteri di inclusione e schemi di trattamento. Come conseguenza, un confronto diretto tra gli studi è oggi praticamente impossibile. Tuttavia, anche con questi limiti, sono state riportate risposte obiettive variabili dal 6 al 37% dei pazienti (22, 24-30).

Sin dalla sua introduzione nel 2000, la PRRT con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate, ha guadagnato popolarità, grazie alla sua maggiore affinità per il recettore sstr-2, la sua maggior praticità e la possibilità di effettuare imaging al tempo stesso.

In una serie retrospettiva di 310 GEP-NEN trattate con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate, la PRRT è risultata attiva. I pazienti che hanno mostrato risposta obiettiva al trattamento avevano una sopravvivenza globale mediana > 48 mesi, con una mediana di PFS di 33 mesi. Sebbene derivanti da una analisi retrospettiva di una popolazione di pazienti non tutti con NEN in progressione al basale, questi dati di PFS e OS spingono alla validazione di tale terapia con studi prospettici randomizzati di fase III. Questi dati si pongono in modo favorevole rispetto ad altri trattamenti, come la chemioterapia, in termini di rapporto costo/ beneficio e di tollerabilità (31).

In uno studio prospettico condotto su 51 pazienti trattati con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate, l'analisi di una sottopopolazione di 39 pazienti in progressione al momento dell'arruolamento ha mostrato che il PFS correlava allo stesso modo con la stabilità di malattia e la risposta, indicando che l'efficacia potrebbe essere indipendente dall'ottenimento di una vera risposta parziale nei tumori in progressione al basale (32).

Un recente studio sul ruolo della terapia con  $^{90}\text{Y}$ -octreotide in 90 pazienti con NEN del piccolo intestino metastatiche, ha dimostrato che le risposte sintomatiche hanno avuto un impatto sulla sopravvivenza, dal momento che la PFS è risultata significativamente maggiore in coloro che hanno avuto un miglioramento durevole dei sintomi quali la diarrea (29). Più recentemente, è stato dimostrato in una serie di 1109 pazienti, tra i quali 821 affetti da GEP NEN, trattati con  $^{90}\text{Y}$ -octreotide, le risposte morfologiche e sintomatiche avevano un impatto sulla sopravvivenza. Il miglior fattore predittivo di sopravvivenza è stata la captazione del tumore all'imaging recettoriale basale (30).

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  $^{90}\text{Y}$ -octreotide e in meno del 10% dopo  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate (23, 24).

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 (35). Attualmente, con il miglioramento delle conoscenze tecniche sulla PRRT, i casi di danno renale sono molto rari. Gli studi hanno dimostrato che ci sono dei parametri clinici da considerare attentamente prima della terapia, in particolare il diabete e l'ipertensione di lunga data e scarsamente controllata, che rappresentano dei fattori di rischio per la tossicità renale tardiva (con una soglia di dose bioeffettiva renale inferiore rispetto ai pazienti non affetti, di circa 28 Gy) (36).

È stato infine dimostrato che la terapia con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate migliora significativamente la qualità di vita e i sintomi dei pazienti affetti da GEP NEN, in particolare l'astenia, l'insonnia, il dolore. L'effetto era più marcato nei soggetti con risposta obiettiva del tumore, ma, sorprendentemente, si manifestava anche in quelli con malattia in progressione (37). In uno studio su 265 pazienti trattati con  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate, non si è verificato alcun peggioramento della qualità di vita in coloro che erano asintomatici *ab initio*, mentre è stato osservato un miglioramento evidente in coloro che avevano ricevuto la terapia in condizioni cliniche non ottimali (38).

In conclusione si può affermare che sulla base degli studi di fase II pubblicati, più di 3000 pazienti in totale sono stati trattati in Europa, con percentuali di risposte obiettive variabili tra il 20% e il 40%. Le risposte obiettive sono più frequenti nelle NEN del pancreas e del retto rispetto a quelle del piccolo intestino (31, 34, 39).

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

## 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. Demirkan BHM, et al. *Turk J Gastroenterol*: 23(5):427-37, 2012.

3. 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.
4. Woltering EA, Watson JC, Alperin-Lea RC, Sharma C, Keenan E, Kurozawa D, Barrie R: Somatostatin analogs: angiogenesis inhibitors with novel mechanisms of action. *Invest New Drugs* 1997, 15:77-86.
5. Bousquet C, Puente E, Buscail L, Vaysse N, Susini C: Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001, 47:30-39.
6. Ferjoux G, Bousquet C, Cordelier P, et al. Signal transduction of somatostatin receptors negatively controlling cell proliferation. *J. Physiol. (Paris)* 94 (2000) 205–210.
7. 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.
8. Caron P. Somatuline\_ Autogel\_, a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients. *Ann Endocrinol* 2002; 63 (2 pt3): 2S19–24.
9. 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.
10. Determinazione AIFA 9 dicembre 2008 (G.U. del 02.01.2009 n.1).
11. 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.
12. De Dosso S, Bajetta E., Procopio G. et al. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. *Oncology* 2007;73(3-4):162-8.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(Suppl 1): S93-102.
19. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(Suppl 1): S103-12.
20. Cremonesi M, Ferrari M, Di Dia A, et al. Recent issues on dosimetry and radiobiology for peptide receptor radionuclide therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55(2): 155-67.
21. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1): 99S-106S.
22. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(2): 207-16.
23. 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.
24. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(11): 1439-47.

25. 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.
26. 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): 941-5.
27. 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(5): 610-6.
28. Valkema R, Pauwels S, Kvolts LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36(2): 147-56.
29. Bushnell DL, Jr., O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1652-9.
30. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2416-23.
31. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2124-30.
32. 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.
33. 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.
34. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1): 62S-6S.
35. Bodei L, Ferone D, Grana CM, et al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(4): 360-9.
36. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(10): 1847-56.
37. 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(13): 2724-9.
38. Khan S, Krenning EP, van Essen M, et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52(9): 1361-8.
39. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, Bodei L, Garaboldi L, Bartolomei M, Paganelli G Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2013;97(4): 347-5.

## 2. Chemioterapia nelle GEP NEC (G3 sec. OMS 2010)

Le GEP NEN vengono definite G3 se hanno un Ki67 > 20% e/o un indice mitotico > 20, secondo la classificazione OMS 2010. In tal caso vengono definite dai patologi “carcinoma”, per differenziarle dai “tumori” (G1-G2). Quindi NEN G3 equivale a dire NEC (*neuroendocrine carcinoma*); altre possibili definizioni anatomo-patologiche di questa categoria sono le seguenti: “scarsamente differenziato”, “ad alto grado di malignità”, “indifferenziato”, “a piccole cellule”, “a grandi cellule”. I GEP NEC sono molto rari, rappresentando il 5-10% delle GEP NEN (1). In un database italiano che ha incluso 820 pazienti con vari tipi di NET, il 63% erano GEP NET e il 7% di questi erano GEP NEC (2).

Nei GEP NEC avanzati la chemioterapia rappresenta l'approccio terapeutico più diffuso. Sebbene tali neoplasie appaiano relativamente chemio-sensibili la loro prognosi è infausta. Il regime chemioterapico più spesso proposto è cisplatino (CDDP)/etoposide (VP-16) sulla base dell'assunto che il comportamento clinico

dei GEP NEC sia sovrapponibile a quello dei microcitomi polmonari. La letteratura, tuttavia, è piuttosto scarsa a riguardo ed è limitata a studi piuttosto datati. Nel 1991 Moertel e collaboratori trattarono 45 pazienti con NEN metastatiche, 14 delle quali del tratto GEP. Il regime consisteva in 130 mg/m<sup>2</sup>/die di VP-16 per 3 giorni e 45 mg/m<sup>2</sup>/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 (3) **(Livello di evidenza 3)**.

Nel 1999 in un'analisi retrospettiva francese 53 pazienti con NEN avanzate ricevettero CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>/die + VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/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 (4) **(Livello di evidenza 3)**.

In un terzo studio di 36 pazienti con NEN avanzate solo 9 erano veri NEC sul piano anatomico-patologico, mentre le restanti 27 NEN erano incluse per rapida evoluzione clinica. Il regime consisteva in VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/die per 3 gg + CDDP 45 mg/m<sup>2</sup>/die per 2 gg, ogni 4 settimane. Questa volta la percentuale di risposte era simile tra NEC (40%) e NET (33%) (5) **(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/m<sup>2</sup> gg 1 e il VP-16 a 100 mg/m<sup>2</sup>/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 (6) **(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” (7) **(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 (8). 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 platino.

Una recentissima 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 (9).

Un ulteriore sottogruppo di pazienti con GEP NEN G3 sec. OMS 2010 è rappresentato da neoplasie neuroendocrine morfologicamente ben differenziate pur avendo un Ki67 > 20% e/o mitosi > 20 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 (10, 11).

Nella pratica clinica il trattamento di pazienti con GEP NEN avanzata, classificata come G3 sec OMS 2010 ma con morfologia di ben/moderatamente differenziato, dovrebbe essere discusso in ambito multidisciplinare, considerando anche le opzioni terapeutiche convenzionali della categoria G2 sec. OMS 2010.

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% (12) **(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 (13) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Pazienti con GEP NEC avanzati e Ki67 > 55% devono essere trattati in prima linea con regimi chemioterapici contenenti cisplatino (3).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	In pazienti con GEP NEC avanzati il cisplatino potrebbe essere sostituito con carboplatino (8).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	In pazienti con GEP NEC avanzati l'irinotecan potrebbe essere considerato in alternativa all'etoposide in combinazione con cisplatino (9).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Pazienti con GEP NEC avanzati e Ki67 < 55% potrebbero essere trattati in prima linea con regimi chemioterapici alternativi a quelli contenenti platino (10, 11).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	In pazienti con GEP NEC avanzati in progressione dopo chemioterapia contenente platino potrebbero essere considerati regimi contenenti irinotecan o temozolomide (12, 13).	<b>Positiva debole</b>

#### Bibliografia

- Baudin E, Ducreux M (2011) Chemotherapy of endocrine tumours. In: Thoracic and digestive endocrine tumours. Springer, Paris, pp 215–232.
- 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.
- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Cancer 1991;68:227–32.
- 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.
- Fjallskog MLH, Granberg DPH, Welin SLW, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer 2001; 92 (5):1101–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

11. Heetfeld M, Chougnat CN, Olsen IH et al Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug;22(4):657-64
12. 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.
13. 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.

### 3. Stomaco

#### 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, il primo passo necessario 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".

##### a) 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 di tipo A (con positività degli anticorpi anti cellule parietali gastriche), con o senza anemia perniziosa (presente nel 58% dei casi), o sviluppatasi in seguito ad un'infezione cronica da *Helicobacter Pylori* (3).

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). Solo le lesioni di maggiori dimensioni (> 1 cm), possono raramente associarsi a secondarismi linfonodali (3-8% dei casi) o a metastasi a distanza (2% dei casi) (1,4). 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 acidosecemente, sulle cellule ECL nel corpo-fondo gastrico (5). 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 carcinoma (6). Poiché la GCA con acloridria è una patologia non trattabile, l'ipergastrinemia cronica e sostenuta provoca nella maggior parte dei casi recidive di questo tipo di lesioni, in sedi diverse della mucosa fundica, mentre una evoluzione verso un carcinoma neuroendocrino (NEC) è un evento raro; talvolta le lesioni possono essere intramucose e quindi una mappatura biptica vasta è raccomandata in corso di gastroscopia (5).

##### b) 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 (5,7). Sono riscontrati in circa il 25% dei pazienti con ZES in MEN 1 (8).

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 (1,4). Sono neoplasie asintomatiche riscontrate in corso di controlli endoscopici in malati con ZES e MEN 1.

### c) NEN gastriche di Tipo III (o sporadiche)

Rappresentano il 15-20% delle NEN gastriche. Si sviluppano generalmente a livello dell'antro gastrico come lesioni singole, di dimensioni variabili tra 2 e 5 cm. Sono lesioni sporadiche, assimilabili ad un adenocarcinoma dello stomaco, senza quindi un ruolo dello stimolo della ipergastrinemia, e presentano generalmente un comportamento aggressivo, associato a metastasi a distanza nel 50-100% dei casi, e con una mortalità del 25%.

La neoplasia viene diagnosticata per anemia legata a sanguinamento, calo ponderale o dispepsia, mentre la presenza di una sindrome da ipersecrezione di amine è una evenienza eccezionale. In particolare, le NEN gastriche di tipo III non producono serotonina, ma in rari casi è stata descritta una sindrome da carcinoide "atipica" legata a produzione di istamina (9).

#### 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 sul fondo anche se di appetto sano e 2 sull'antro, oltre alle 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 resectivo e l'eventuale presenza di localizzazioni linfonodali.

Raramente è utile l'esecuzione di esami come TC o RM per la stadiazione a distanza.

Per le NEN di tipo III è indicata la stadiazione loco-regionale e a distanza con EUS, TCMS torace-addome-pelvi (9) o RM. Nelle NEN tipo III a grado intermedio-basso di malignità è indicata anche la stadiazione funzionale con <sup>68</sup>Ga-PET o SRS.

#### 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 (10,11) (**Livello di evidenza 3**).

Esperienze cliniche sull'utilizzo terapeutico degli SSA, in serie limitate di pazienti affetti da GCA, iperplasia delle cellule ECL e poliposi multipla gastrica da NEN tipo I, sono associate a regressione volumetrica e numerica delle lesioni macroscopicamente visibili, alla riduzione della densità di cellule tumorali immunoreattive per CgA ed alla riduzione circolante dei livelli plasmatici di gastrina e di CgA. L'utilizzo routinario degli SSA nelle NEN gastriche di tipo I localizzate, a comportamento indolente, attualmente rimane un argomento dibattuto e controverso.

Una serie di casi prospettica di 15 pazienti affetti da NEN gastriche di tipo I (12) (**Livello di evidenza 3**), sottoposti ad un trattamento mensile con Octreotide LAR o Lanreotide per almeno 6 mesi, ha evidenziato con controlli endoscopici a 6 e 12 mesi dall'inizio della terapia medica la scomparsa delle lesioni neuroendocrine nel 73% dei casi, con un *follow-up* mediano di 18 mesi.

Uno studio condotto dal 2000 al 2006 ha riguardato 9 pazienti con carcinoide gastrico di tipo I con le seguenti caratteristiche: > 5 lesioni con diametro < 1 cm, localizzate nella mucosa gastrica senza segni di invasione della muscularis propria, con Ki67 < 3%. Il trattamento medico consisteva nella somministrazione di SSA *long-acting* (octreotide LAR) al dosaggio di 30 mg i.m. ogni 28 giorni, per 12 mesi. Al controllo endoscopico a 12 mesi dall'inizio della terapia con octreotide, tutte le lesioni neoplastiche erano regredite macroscopicamente ed istologicamente (13) (**Livello di evidenza 3**). Esistono altri dati simili in studi con lo stesso livello di evidenza.

Un'analisi multicentrica retrospettiva italiana condotta dal 1998 al 2013 su 97 in pazienti con NEN gastrica di tipo I per valutare le caratteristiche clinico-patologiche, la gestione terapeutica e le risposte ai trattamenti, ha evidenziato che la sorveglianza endoscopica, la resezione endoscopica e la terapia con SSA rappresentano delle valide opzioni terapeutiche nei pazienti in stadio 0-2. In particolare tra i 36 pazienti (37,1%) trattati con

SSA si è osservato il 76% di risposte complete e il 24% di stabilità di malattia con un tasso di recidiva del 26% (14). Tuttavia non esistono al momento dati disponibili sull'efficacia degli SSA nel ridurre l'elevato rischio di ricorrenza delle NEN di tipo I, né studi randomizzati controllati che ne confrontino la loro efficacia con il solo trattamento endoscopico conservativo.

Pertanto, al momento, l'indicazione al trattamento con SSA per le NEN gastriche 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. Per le forme più avanzate, con alto indice proliferativo, con infiltrazione della parete e multiple ricorrenze, l'approccio chirurgico è da considerarsi. L'utilizzo di SSA in questo scenario potrebbe essere valutato in casi particolari, con frequenti recidive, lesioni multiple, e difficoltà nell'eseguire una bonifica endoscopica come alternativa ad una antrectomia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	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 (12-14).	<b>Positiva debole</b>

### NEN gastriche di Tipo II

L'utilizzo di alte dosi di inibitori di pompa protonica (PPI) è uno dei cardini della terapia del sintomo di Zollinger Ellison. L'utilizzo di SSA in pazienti con NEN gastriche di tipo II può avere un effetto antiproliferativo riducendo l'ipergastrinemia. L'evidenza è però solo legata ad esperienze su piccole serie di pazienti (15) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN 1), l'utilizzo di alte dosi di inibitori di PPI è sempre raccomandato per il controllo dei sintomi (15).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN 1) gli SSA potrebbero essere indicato a scopo antiproliferativo (15).	<b>Positiva debole</b>

### NEN gastriche di Tipo III

Vedasi parte generale SSA "analoghi freddi".

#### 4.3.2 Chemioterapia

Considerato il basso indice di proliferazione e il limitato potenziale di malignità nelle NEN di tipo I la chemioterapia non ha un ruolo.

Nelle forme avanzate di NEN gastriche di tipo II la chemioterapia sistemica è raccomandata nei pazienti con NEN G2 o con NEC (vedi paragrafo successivo dedicato alla terapia chemioterapica nelle NEN gastriche di tipo III).

La chemioterapia è invece raccomandata nelle forme scarsamente differenziate e/o ad alto indice di proliferazione (KI67 > 20%) (vedi Cap 4. Chemioterapia nelle GEP NEN G3) (16) (**Livello di evidenza 4**).

Nel setting adiuvante è stato pubblicato un solo studio clinico, che ha valutato l'associazione di streptozotocina e 5-fluorouracile (5-FU) dopo resezione di metastasi epatiche nelle GEP NEN ben differenziate, rispetto alla sola osservazione. La sopravvivenza libera da recidiva nei pazienti sottoposti a

chemioterapia adiuvante era simile a quella del gruppo di pazienti candidati a sola osservazione oppure rispetto ai controlli storici. Considerato il numero esiguo di pazienti valutati (n = 52), e l'eterogeneità della popolazione arruolata, una chemioterapia adiuvante contenente streptozotocina non può essere raccomandata in questo contesto clinico (17) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere proposta nelle NEN gastriche (16, 17).	<b>Negativa debole</b>

#### 4.4 Trattamento endoscopico/chirurgico

##### NEN gastriche di Tipo I

Attualmente la polipectomia endoscopica è il trattamento di scelta nelle NEN gastriche di tipo I, seguita da un attento *follow up* endoscopico. Una serie prospettica di 22 pazienti (dal 1999 al 2012), sottoposti ad EGDS per dispepsia o anemia, è stata analizzata presso un centro di riferimento (18) (**Livello di evidenza 3**). Tutti i pazienti nei quali sono stati evidenziati polipi gastrici, sono stati sottoposti a biopsia dei polipi e a trattamento degli stessi secondo le attuali linee-guida. Successivamente sono stati sottoposti a follow-up endoscopico semestrale. Il follow-up mediano è stato di 7 anni (2-14). L'80% circa dei pazienti ha completato un follow-up di almeno 5 anni. E' riportato il 100% di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia (17).

Un'altra serie prospettica ha riportato dati su 33 pazienti con carcinoide gastrico di tipo I, tutti trattati con resezione endoscopica e seguiti in regolare follow-up endoscopico (follow-up mediano 46 mesi). La sopravvivenza globale e correlata alla malattia è stata del 100% (19) (**Livello di evidenza 3**).

Un'analisi multicentrica retrospettiva italiana condotta dal 1998 al 2013 su 97 in pazienti con NEN gastrica di tipo I per valutare le caratteristiche clinico-patologiche, la gestione terapeutica e le risposte ai trattamenti, ha evidenziato che la sorveglianza endoscopica, la resezione endoscopica e la terapia con SSA rappresentano delle valide opzioni terapeutiche nei pazienti in stadio 0-2. In particolare tra i 45 pazienti (46,4%) trattati con resezione radicale endoscopica si è osservato un tasso di recidive del 26,2% vs. il 26,3% dei pazienti trattati con SSA senza differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) (14). La terapia con SSA deve, però, essere adeguatamente considerata a seconda della tipologia del paziente (età) e della presenza o meno di comorbidità (esempio: diabete mellito).

Per le lesioni di grandi dimensioni con diametro > 2 cm, è indicata l'esecuzione di una ecoendoscopia per scegliere in base al grado di invasione di parete la miglior tecnica di asportazione della lesione polioide. Le opzioni sono: la mucosectomia endoscopica (EMR), la dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) o la chirurgia per i casi di invasione locoregionale maggiore, margini positivi dopo resezione endoscopica (*wedge resection*), positività linfonodale, o per le forme scarsamente differenziate (gastrectomia totale). Nuovi dati suggeriscono una maggior percentuale di resezione radicale con la modalità ESD rispetto alla EMR (21,22,23).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nelle NEN gastriche di tipo I la resezione endoscopica deve essere effettuata (18). ✓ La dissezione sottomucosa (ESD) delle lesioni polipoidi è la tecnica endoscopica associata ad una	<b>Positiva forte</b>

	migliore radicalità.	
--	----------------------	--

### NEN gastriche di Tipo II

La resezione endoscopica è il trattamento d'elezione anche per le NEN gastriche di tipo II, e il *follow up* endoscopico associato alla sorveglianza endoscopica con mappatura gastrica è sempre raccomandato in presenza di gastrinomi non resecabili.

La resezione chirurgica del gastrinoma (neoplasia primitiva) è l'obiettivo principale del trattamento, al fine di rimuovere la fonte dello stimolo cronico ipergastrinemico e talvolta, la semplice exeresi del gastrinoma può determinare anche la regressione delle lesioni gastriche di tipo II (20) (Livello di evidenza 3).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nelle NEN gastriche di tipo II è raccomandata la resezione endoscopica (20).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Il <i>follow up</i> endoscopico associato alla mappatura gastrica è sempre raccomandato in presenza di gastrinomi non resecabili (19).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Un'escissione chirurgica di completamento potrebbe essere necessaria per lesioni di diametro superiore ai 2 cm o con interessamento della tonaca muscolare oppure in presenza di poliposi multipla diffusa (20).	<b>Positiva forte</b>

### NEN gastriche di Tipo III

La resezione chirurgica radicale (gastrectomia totale associata ad un'adeguata linfadenectomia loco-regionale) è indicata negli stadi localmente avanzati. Se la resezione con intento radicale non è fattibile, una chemioterapia con intento neoadiuvante potrebbe essere considerata (16) (Livello di evidenza 4).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nelle NEN gastriche di tipo III in stadio localizzato o localmente avanzato, la resezione chirurgica radicale, che preveda una gastrectomia associata a un'adeguata linfadenectomia loco-regionale deve essere effettuata (16).	<b>Positiva forte</b>

### 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. *Aliment 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. Thomas D, Tzolakis 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.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Fykse V, Sandvik AK, Qvigstad G, et al. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 621–8.
12. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type I gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 475-82.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Maire F, Hammel P, Kianmanesh R, et al. Is adjuvant therapy with streptozotocin and 5-fluorouracil useful after resection of liver metastases from digestive endocrine tumors? *Surgery* 2009; 145: 69–75.
18. Uygun A, Kadayifci A, Polat Z, et al. Long-term results of endoscopic resection for type I gastric neuroendocrine tumors. *J Surg Onc* 2014; 109:71-74.
19. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 207–13.
20. Norton JA, Melcher ML, Gibril F, Jensen RT. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery*. 2004 Dec;136(6):1267-74. PubMed PMID: 15657586.
21. Kim NH, Kim GH, Kim JH, Choi MG, Song GA, Kim SE. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:253860. doi: 10.1155/2014/253860. Epub 2014 Feb 17. The efficacy of endoscopic submucosal dissection of type I gastric carcinoid tumors compared with conventional endoscopic mucosal resection.
22. Sato Y, Takeuchi M, Hashimoto S, Mizuno K, Kobayashi M, Iwafuchi M, Narisawa R, Aoyagi Y. *Hepatogastroenterology*. 2013 Sep;60(126):1524-9. Usefulness of endoscopic submucosal dissection for type I gastric carcinoid tumors compared with endoscopic mucosal resection.
23. Richards ML, Gauger P, Thompson NW, et al. Regression of type II gastric carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1 patients with Zollinger-Ellison syndrome after surgical excision of all gastrinomas. *World J Surg* 2004; 28: 652–8.

## 5. Pancreas

La grande maggioranza (> 70-80%) delle NEN del pancreas (pNEN) 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 cosiddetto “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

Nelle pNEN non funzionanti il marker tumorale più accurato è la Cromogranina A (CgA), una glicoproteina presente nei granuli secretori delle cellule neuroendocrine. Il suo utilizzo è prevalentemente consigliato nel *follow-up* del paziente, per monitorare la risposta alla terapia medica e nella sorveglianza dei pazienti liberi da malattia dopo intervento chirurgico. Tuttavia, sono riportati in letteratura dati contrastanti sull’accuratezza di questo *marker* nel predire l’andamento della malattia, e pertanto il suo significato prognostico non è ancora definito. Numerosi studi hanno riportato una buona sensibilità (70 – 90%) della CgA nelle NEN in genere. Tuttavia, questo *marker* ha una specificità molto variabile, e il suo valore diagnostico non è accertato. Il suo uso come *marker* di “screening” nei pazienti che presentano sintomi aspecifici per la ricerca di una sospetta NEN è sconsigliato. Esistono varie cause di elevati livelli di CgA in assenza di una NEN (falsi positivi); tra esse ricordiamo l’insufficienza renale, gli inibitori della pompa protonica, la gastrite cronica atrofica, il morbo di Parkinson, l’ipertensione arteriosa non controllata, le condizioni di infiammazione sistemica (vedi capitolo introduttivo).

Le forme più frequenti di pNEN funzionante sono l’insulinoma ed il gastrinoma.

I criteri diagnostici per l’insulinoma sono i seguenti: livelli documentati di glicemia < 2.2 mmol/l (< 40 mg/dl); livelli di insulina concomitanti  $\geq 6.6 \mu\text{U/ml}$  ( $\geq 36 \text{ pmol/l}$ ); livelli di peptide C  $\geq 200 \text{ pmol/l}$ ; livelli di proinsulina  $\geq 6.5 \text{ pmol/l}$ ; livelli di  $\beta$ -idrossibutirrato  $\geq 2.7 \text{ mmol/l}$ ; assenza di sulfonilurea o suoi metaboliti nel plasma e/o nelle urine. E’ possibile inoltre eseguire il test del digiuno per 72 ore: al momento della comparsa dei sintomi e/o quando la glicemia scende sotto i 40 mg/dl si esegue un prelievo per peptide C, proinsulina ed insulina. Livelli non soppressi di insulina, con un rapporto insulina/glucosio  $\geq 0.3$ , in corso di ipoglicemia indicano un’inappropriata secrezione di insulina e supportano la diagnosi di insulinoma.

Per il gastrinoma, al momento della diagnosi quasi tutti i pazienti con ZES hanno livelli elevati di gastrina a digiuno. Bisogna però escludere tutte le altre cause di aumento dei livelli di gastrina (infezione da *Helicobacter pylori*, ostruzione gastrica, insufficienza renale, sindromi antrali, gastrite atrofica, utilizzo cronico di inibitori di pompa protonica) e sospendere la terapia con PPI 10-15 giorni prima di valutare la gastrinemia, sostituendoli con antagonisti del recettore H2 dell’istamina, che vanno a loro volta sospesi 48 ore prima del test (3) (**Livello di evidenza 4**).

La maggioranza dei pazienti (90%) ha un’elevata produzione acida gastrica (basal acid output, BAO > 15 mEq/ora) e tutti hanno un pH gastrico acido (pH < 2).

Uno studio prospettico controllato in 293 pazienti con ZES ha mostrato che il 97-99% dei pazienti con gastrinoma manifesta un aumento dei livelli di gastrina dopo test con secretina (2 U/kg in infusione rapida) o con calcio. Un incremento superiore al 50% dei livelli di gastrina dopo test alla secretina o dopo test al calcio ha una sensibilità pari all’86% ed al 78%, mentre la sensibilità è pari al 93% ed al 83%, rispettivamente. Tali dati confermano una maggiore sensibilità del test alla secretina rispetto al test al calcio; inoltre i risultati dei test sono solo minimamente influenzati dalla presenza di sintomi, dal BAO, dalle dimensioni e dall’estensione della malattia (4) (**Livello di evidenza 2+**).

E’ indicato un dosaggio dei livelli di paratormone, calcio e prolattina per escludere la presenza di una MEN1. Inoltre, il 5-15% dei pazienti con ZES sviluppano altre sindromi ormonali, per cui possono essere necessarie ulteriori indagini ormonali (5) (**Livello di evidenza 4**).

Forme estremamente rare di pNEN funzionante sono il glucagonoma, il VIPoma e il somatostatino, la cui diagnosi biochimica è affidata al dosaggio del rispettivo marcatore specifico.

## 5.2 Diagnostica strumentale

### 5.2.1 Ecoendoscopia

L'ecoendoscopia (EUS) va oggi considerata la tecnica di scelta per la definizione diagnostica delle pNEN. Il valore aggiunto che questa tecnica offre è legato, oltre all'effettuazione dello staging locoregionale e alla possibilità di ottenere un campione biptico, necessario ai fini diagnostici e prognostici.

Va sottolineato che, al pari di altre tecniche di diagnostica strumentale, anche l'EUS deve essere considerata una tecnica operatore-dipendente. La biopsia ecoendo-guidata con ago sottile consente di ottenere un campionamento tissutale, che ha dimostrato di concordare strettamente con l'istologia definitiva su pezzo operatorio, anche in termini di Ki67 (6-10).

La combinazione delle due tecniche (endoscopia ed ecografia) costituisce la più sensibile metodica di diagnosi delle pNEN (11, 12) con una sensibilità globale dell'87.2% e una specificità del 98%, dando conto di una accuratezza globale del 94% (13).

L'aspetto ecoendoscopico delle NEN è costituito nella maggior parte dei casi da un *pattern* ecogeno omogeneo, spesso ipoecogeno, e solo raramente da un aspetto disomogeneo con aree cistiche o calcifiche. I margini della lesione sono ben definiti (84% circa dei casi), talvolta con bordo ipoecogeno (14).

Fattori predittivi di malignità includono grandi dimensioni, iso o iper-ecogenicità, invasione vascolare o ostruzione duttale pancreatica (15).

L'EUS aumenta notevolmente la probabilità di diagnosi soprattutto di tumori pancreatici piccoli e multipli, con valori di sensibilità pari al 79-100% in mani esperte (6-9), ed è per questo particolarmente utile per la localizzazione di NEN usualmente di piccole dimensioni, quali sono gli insulinomi e i gastrinomi.

Nei primi, l'EUS rappresenta la metodica di scelta in caso di negatività dell'*imaging* radiologico e medico-nucleare con una sensibilità diagnostica che va dal 70 al 95% (16-18).

Essa consente inoltre la più accurata valutazione della distanza della neoformazione dal dotto pancreatico principale che è fattore importante nella decisione chirurgica di optare per un'enucleoresezione rispetto ad una resezione pancreatica maggiore (19).

Nella ZES l'EUS è indicata per la ricerca del primitivo e di eventuali metastasi linfonodali loco-regionali: la sensibilità dell'EUS nell'identificazione della lesione pancreatica va dal 75 al 94%, la sensibilità per le localizzazioni linfonodali regionali è superiore al 90%, mentre scende al 30-50% per i gastrinomi del duodeno (20). La transilluminazione endoscopica intraoperatoria (sensibilità di circa l'83%) è la tecnica endoscopica più sensibile per localizzare i gastrinomi del duodeno (21).

### 5.2.2 Imaging funzionale

La SRS e la <sup>68</sup>Ga-PET trovano applicazione sia nelle forme funzionanti sia in quelle non funzionanti di pNEN. Queste metodiche consentono, come per le altre localizzazioni di NEN, di stadare la malattia mediante una acquisizione di immagini *total body* (ricerca del tumore primitivo nei casi di metastasi ad origine sconosciuta, identificazione di metastasi a distanza extra-addominali) e verificare l'espressione dei ssr, informazione questa necessaria sia ai fini prognostici che terapeutici (possibilità di trattamento con SSA "freddi" o con PRRT).

In associazione alle metodiche radiologiche contrastografiche (TC e RM), e all'EUS, rappresentano le tecniche strumentali di scelta per la diagnosi e la stadiazione delle pNEN.

La sensibilità della SRS nelle pNEN oscilla tra il 75% e il 100% (22-24).

La <sup>68</sup>Ga-PET si è dimostrata superiore alla SRS per sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica. In generale per i GEP NET sono riportati valori di sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica per la PET,

rispettivamente, del 97%, 92% e 96%, rispetto 61%, 71% e 63% per la TC e 52%, 92% e 58% per la scintigrafia convenzionale con <sup>111</sup>In-pentetreotide (25).

Traccianti PET alternativi a quello recettoriale, come <sup>11</sup>C-HTP possono risultare utili in caso di negatività dell'*imaging* recettoriale (26).

Infine, la PET con <sup>18</sup>FDG, ha un valore prognostico per quanto riguarda la sopravvivenza globale e quella libera da progressione di questi pazienti (27). Il suo utilizzo routinario nella diagnosi e nel *follow-up* delle pNEN è tuttavia ancora non definito.

### 5.2.3 Aspetti radiologici

Le metodiche radiologiche di riferimento per diagnosi e stadiazione delle pNEN sono la TC Multistrato (TCMS) e la Risonanza Magnetica (RM), entrambe categoricamente da eseguire con mdc (28, 29).

Le PNEN funzionanti si presentano in genere come lesioni nodulari ipervascolari non superiori ai 2 cm, mentre quelle non funzionanti come lesioni di dimensioni maggiori ai 2 cm, capsulate e con enhancement disomogeneo dopo somministrazione di mdc; talora mostrano caratteristiche simil-cistiche.

L'ecografia con mezzo di contrasto ev CEUS (*contrast-enhanced ultrasound*) rappresenta uno strumento aggiuntivo per la caratterizzazione delle pNEN, potenzialmente utile ad integrazione delle metodiche di *imaging* convenzionale (30). In un recente studio vengono riportati valori di sensibilità analoghi tra CEUS e TC (83% e 95% rispettivamente) nell'identificazione di lesioni pancreatiche solide, mentre si conferma la bassa sensibilità dell'ecografia trans addominale (circa 44%) (31). La CEUS può, inoltre, essere presa in considerazione in pazienti con allergia al mezzo di contrasto iodato o in quelli affetti da insufficienza renale. Recenti lavori riportano sensibilità analoghe tra TC e RM (69%–94% per la TC e 74%–94% per la RM). La RM è superiore alla TCMS nello studio di lesioni di piccole dimensioni e nella definizione delle NEN pancreatiche (32-36). Le sequenze pesate in Diffusione (DWI) incrementano l'accuratezza diagnostica, soprattutto nell'identificazione delle lesioni non ipervascolari (37-39). Dati recenti indicano che sensibilità e livello di confidenza diagnostica aumentano significativamente combinando le sequenze T2 pesate alle DWI (37% vs 63%). Le mappe ADC possono, inoltre, essere utilizzate per discriminare la NEN dal parenchima ghiandolare sano (40).

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% (41, 42) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nelle pNEN la biopsia eco o TC guidata, se tecnicamente fattibile, dovrebbe essere effettuata per porre diagnosi di certezza (41, 42).	<b>Positiva forte</b>

**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. O' Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202. doi: 10.1159/000225948. Epub 2009 Aug 28. PubMed PMID: 19713711.
4. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Nov;85(6):331-64. PubMed PMID: 17108779.
5. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):173-82. Epub 2007 Feb 20. PubMed PMID: 17312377.
6. JK Ramage, A Ahmed, J Ardill, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, Corrie P, Davar J, Davies AH, Lewington V, Meyer T, Newell-Price J, Poston G, Reed N, Rockall A, Steward W, Thakker RV, Toubanakis C, Valle J, Verbeke C, Grossman AB. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
7. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancycgier H, Schusdziarra V. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992;326:1721–1726.
8. Fein J, Gerdes H. Localization of islet cell tumors by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992;103:711-12.
9. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound*. 1999 Nov;10(2-3):139-50.
10. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galasso D, Lugli F, Bianchi A, Panzuto F, De Marinis L, Falconi M, Delle Fave G, Doglietto GB, Costamagna G, Rindi G. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76(3):570-7. doi: 10.1016/j.gie.2012.04.477.
11. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-134.
12. 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
13. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3678-84.
14. De Angelis C, Raimondo M. Pancreas. In: *IEC Atlas od Endoscopic Ultrasound*. De Angelis C, Bocus P (Eds), Edizioni Minerva Medica, Torino 2013: pp. 87-129.
15. Patel KK, Kim MK. Neuroendocrine tumors of the pancreas: endoscopic diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:638-42.
16. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):713-34.

17. RT Jensen, G Cadiot, ML Brandi, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95:98-119.
18. Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res* 2010;153:235-52.
19. Norton JA, MD, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004;240:757-73.
20. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135:1469-92.
21. Frucht H, Norton JA, London JF, et al. Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination. A prospective study. *Gastroenterology*. 1990 Dec;99(6):1622-7.
22. 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.
23. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38(6): 853-8; Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, et al. SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(5): 565-73.
24. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(2): 213-27.
25. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48(4): 508-18.
26. Orlefors H, Sundin A, Garske U, et al. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3392-400.
27. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16(3): 978-85.
28. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):38-61. doi: 10.1148/radiol.12112512. PubMed PMID: 23264526.
29. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):113-132.
30. Malagò R, D'Onofrio M, Zamboni GA, Faccioli N, Falconi M, Boninsegna L, Mucelli RP. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Feb;192(2):424-30. doi: 10.2214/AJR.07.4043.
31. 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.
32. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*. 2000;216(1):163-71.
33. Rappeport ED, Hansen CP, Kjaer A, Knigge U. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. *Acta Radiol*. 2006;47(3):248-56.
34. 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.
35. Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N, et al. The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(10):817-20.
36. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000;214(2):483-90.
37. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1-18, vii.
38. Anaye A, Mathieu A, Closset J, et al. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP*. 2009;10(5):528-31.

39. Wang Y, Chen ZE, Yaghami V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1071-9.
40. 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.
41. Paulsen SD, Nghiem HV, Negussie E, Higgins EJ, Caoili EM, Francis IR. Evaluation of imaging-guided core biopsy of pancreatic masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:769-772
42. Amin Z, Theis B, Russell RC, House C, Novelli M, Lees WR. Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT. *Clin Radiol*. 2006;61:996-1002.

### 5.3 Trattamento medico

#### 5.3.1 Analoghi della somatostatina

Vedasi parte generale sugli analoghi della somatostatina.

#### 5.3.2 Chemioterapia

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 pNEN ha origine nel 1973 quando viene riportata l'attività della streptozotocina (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) (**Livello di evidenza 4**).

Successivamente sono stati condotti due studi di fase III con STZ in pazienti con pNEN 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) (**Livello di evidenza 1-**). 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) (**Livello di evidenza 3**).

La STZ è stata approvata nel 1982 dalla FDA per il trattamento delle pNEN 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) **(Livello di evidenza 3)**.

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) **(Livello di evidenza 3)**.

La temozolomide (TMZ) è il farmaco più maneggevole tra gli alchilanti usati nelle NEN, anche perché è orale. In letteratura ci sono alcune evidenze di attività sia retrospettive sia prospettive (8,9) **(Livello di evidenza 3)**, 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) **(Livello di evidenza 3)** di associazione con la capecitabina (CAP) in pazienti con pNEN *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. 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 pNEN rispetto ai carcinoidi, così come il tasso di risposta parziale al trattamento con TMZ (34% nelle pNEN; 2% nei carcinoidi) (11) **(Livello di evidenza 3)**.

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 capecitabina non ha una nota AIFA specifica per le NEN e potrebbe essere utilizzata solo sulla base dell'estensione della nota AIFA, che ne permette l'utilizzo "come alternativa al fluorouracile dove non si ritenga opportuno o indicato un trattamento infusionale".

### Derivati del platino nelle pNEN 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 pNEN 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) **(Livello di evidenza 3)**.

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.

In uno studio 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) **(Livello di evidenza 3)**.

### 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) (**Livello di evidenza 3**).

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 (16). Al momento, tuttavia, la determinazione della TS non è dirimente 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 progredienti almeno ad una prima linea terapeutica. Le risposte parziali sono state il 57% ed il TTP di nove mesi circa (17) (**Livello di evidenza 3**).

Da segnalare che il 47% dei pazienti aveva una pNEN 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.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pNEN G1-G2, avanzate, in progressione, una chemioterapia contenente TMZ* o DTIC potrebbe essere considerata (11).	Positiva debole
D	Nelle pNEN G1-G2, avanzate, in progressione, una chemioterapia con derivati del platino e fluoropirimidine potrebbe essere considerata (12).	Positiva debole
D	Nelle pNEN pancreatiche a basso indice di proliferazione, avanzate, a decorso clinico indolente, un regime metronomico di chemioterapia (fluoropirimidine o temozolomide) potrebbe essere considerato (15, 17).	Positiva debole

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

### 5.3.3 Farmaci a bersaglio molecolare

L'approccio terapeutico delle pNEN è radicalmente cambiato in seguito alla recente applicazione, anche in questo tipo di neoplasie, dei farmaci a bersaglio molecolare (*targeted therapies*). Tra questi, i due principali sono Everolimus (EVE), inibitore di mTOR, e Sunitinib (SUN), inibitore delle tirosin-kinasi.

#### Everolimus

Lo sviluppo clinico di EVE è iniziato da uno studio su 60 pazienti con GEP NET (30 pNEN e 30 GI) trattati con EVE a 5 mg/die (30 paz) e 10 mg/die (30 paz) + octreotide LAR 30 mg/4 sett. L'attività nelle pNEN è risultata maggiore rispetto a quella nelle NEN GI. In particolare 12 pazienti (20%) hanno avuto una PR (4 GI e 8 pancreatici), 43 (72%) una SD (25 GI e 18 pancreatici) e 5 (8%) una PD (1 GI e 4 pancreatici). Inoltre

EVE a 10 mg/die è risultato più attivo rispetto ad EVE 5 mg/die. Tali risultati hanno portato a sperimentare EVE 10 mg/die specificamente nelle pNEN (18).

Pertanto, è stato condotto uno studio di fase II in pazienti con pNEN avanzate in progressione dopo chemioterapia. Lo studio prevedeva due strati: strato 1, con 115 pazienti trattati con solo EVE 10 mg/die e strato 2, con 45 pazienti, trattati con EVE 10 mg/die + octreotide LAR 30 mg/28 gg. Nello strato 1 si sono osservate 11 PR (9.6%), 78 SD (67.8%), e 16 PD (13.9%); il PFS mediano è stato di 9.7 mesi. Nello strato 2 ci sono state 2 PR (4.4%), 36 SD (80%), e nessuna PD; il PFS mediano è stato 16.7 mesi (19).

A questo studio di fase II è seguito un ampio studio, registrativo, randomizzato, di fase III, a due bracci, (RADIANT-3), che ha confrontato EVE con placebo (P) (20) (**Livello di evidenza 1+**). Tale studio ha portato all'approvazione da parte di FDA ed EMA di EVE in pazienti con pNEN ben o moderatamente differenziate, avanzate, in progressione. Il RADIANT-3 ha coinvolto 410 pazienti con pNEN ben o moderatamente differenziata, avanzata, in progressione radiologica. I pazienti hanno ricevuto EVE 10 mg/die (207 paz) o P (203 paz), con randomizzazione 1:1. Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate. Con un *follow-up* mediano di 17 mesi il PFS, *endpoint* primario dello studio, è risultato 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) of 0.35 (95% CI, 0.27–0.45;  $p < 0.001$ ). In altre parole c'è stata una probabilità di prolungamento del PFS, nei pazienti trattati con EVE, del 65%. Ai pazienti del braccio P che andavano in progressione di malattia era permesso il *cross-over* verso il braccio EVE 10 mg/die. Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate. Il beneficio di EVE si è manifestato per tutte le caratteristiche basali, quali *performance status*, pregressa chemioterapia, pregresso trattamento con analoghi della somatostatina.

La principale tossicità di grado 3-4 è stata rappresentata da stomatite (7%), anemia (6%), iperglicemia (5%) e trombocitopenia (4%).

Per gradi 1-2 le più frequenti tossicità sono stata la stomatite aftosa (64%), la diarrea (34%), la fatigue (31%) e le infezioni (23%), principalmente del tratto respiratorio. Altri eventi avversi sono stati polmonite non infettiva, neutropenia, ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pNEN ben/moderatamente differenziate, avanzate, in progressione, la terapia con everolimus deve essere raccomandata. (20)	Positiva forte

#### Sunitinib

L'esperienza del SUN nelle NEN deriva principalmente da uno studio randomizzato, di fase III, a due bracci, registrativo, ha confrontato Sunitinib (SUN) 37.5 mg/die continuativamente vs. P, in pazienti con pNEN avanzate, ben differenziate, in progressione radiologica. A differenza dello studio di fase 3 relativo a Everolimus, in questo trial non era permesso il *cross-over* verso il braccio di trattamento per i pazienti che andavano in progressione nel braccio placebo. Questi pazienti uscivano dallo studio e ricevevano Sunitinib in uno studio *open-label* separato, come estensione del protocollo.

Lo studio è stato interrotto in anticipo, nel 2009, poiché un'analisi non pre-pianificata *dell'independent data and safety monitoring board* ha trovato una differenza statisticamente significativa in termini di PFS, *endpoint* primario dello studio. A tale punto 86 pazienti avevano ricevuto SUN e 87 P. Ai pazienti del braccio P con PD veniva permesso di ricevere SUN in uno studio *open-label* separato, come estensione del protocollo.

Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate tra i due bracci. Il PFS è risultato di 11.4 mesi nel braccio SUN verso 5.5 mesi nel braccio P; HR 0.42 (95% CI, 0.26–0.66;  $P < 0.001$ ). In altre SUN ha prodotto un prolungamento della PFS nel 68% dei pazienti. Il tasso di RR per SUN è stato di 9.3% (95% CI, 3.2–15.4). I più comuni eventi avversi di grado 3-4 sono stati neutropenia (12%), ipertensione (10%), eritrosiestesie palmo-plantare (6%), diarrea (5%), astenia (5%), dolore addominale (5%), stomatite (4%) e trombocitopenia (4%) (21) (**Livello di evidenza 1+**).

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.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pNEN ben differenziate, avanzate, in progressione la terapia con sunitinib deve essere raccomandata (21).	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'*endpoint* 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* (22). Dunque, ad oggi, il reale impatto dei due farmaci sulla sopravvivenza non è valutabile. Al momento non ci sono dati solidi che sostengono l'utilizzo di EVE e SUN nei NEC.

#### 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. Delaunoy 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. 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
17. Koumariou 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.
18. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. (2008b) Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 26, 4311-8.)
19. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. (2010) Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 28, 69-76.
20. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. (2011) Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364, 514-23.
21. 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.)
22. 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 pNEN localizzate

Il trattamento chirurgico delle pNEN 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 pNEN non funzionanti  $\leq 2$  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)

**(Livello di evidenza 3).** Le pNEN non funzionanti con diametro  $\leq 2$  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 pNEN 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  $\leq 2$  cm. Allo stato attuale quindi le resezioni atipiche sono riservate quasi esclusivamente alle pNEN funzionanti e in particolare agli insuliniomi (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 linfadenectomia allargata rispetto a linfadenectomia 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 **(Livello di evidenza 4).**

#### **Trattamento chirurgico delle pNEN localmente avanzate**

La definizione di pNEN 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 retrospective 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 **(Livello di evidenza 3).**

La possibilità di eseguire un intervento resettivo deve essere valutata attentamente preoperatoriamente escludendola se si evidenzia: infiltrazione circonfenziale della vena porta con presenza di cavernoma portale e/o infiltrazione circonfenziale dell’arteria mesenterica superiore. Una resezione pancreatica estesa, anche non radicale (resezione R2) potrebbe essere efficace al fine di palliare i sintomi correlati al tumore sebbene non esistano vantaggi in termini di sopravvivenza (13) **(Livello di evidenza 3).**

#### **Trattamento chirurgico delle pNEN metastatiche**

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 pNEN primitiva in presenza di metastasi (14) **(Livello di evidenza 3).** Tale vantaggio in termini di sopravvivenza è associato a una percentuale di complicanze non significativa. Tuttavia si deve considerare che negli studi retrospective 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 (15).

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 (16, 17)

(Livello di evidenza 3). 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 (18). Per questo motivo preoperatoriamente deve essere eseguita una biopsia epatica per la valutazione dell'indice proliferativo. 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% (18).

#### Trattamento chirurgico per via laparoscopica

L'approccio laparoscopico gioca un ruolo importante nel trattamento chirurgico delle pNEN. La pancreasectomia distale e l'enucleazione per via laparoscopica si sono dimostrate interventi sicuri e fattibili nel trattamento delle pNEN (19) (Livello di evidenza 3).

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 e di stadiazione (21).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	In presenza di pNEN $\leq 2$ cm e in assenza di sintomi e/o sospette lesioni metastatiche, si può adottare un trattamento conservativo arruolando il paziente in un programma di <i>follow-up</i> clinico e radiologico (5, 6).	Positiva debole
D	Le resezioni atipiche (enucleazione o resezione intermedia) rappresentano, se tecnicamente fattibili, il trattamento di scelta per gli insulinomi (7, 8).	Positiva debole

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

La gestione non medica delle pNEN 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%) (22). L'indicazione al trattamento chirurgico è assoluta per 1) le forme funzionanti, 2) le neoplasie con metastasi reseccabili, 3) le neoplasie di diametro > 2 cm e 4) le pNEN non funzionanti che causano sintomi (Livello di evidenza 4) (23). Sebbene spesso le neoplasie siano multifocali, in genere non si raccomanda una pancreasectomia totale ma, se tecnicamente fattibile, interventi che preservino parenchima pancreatico (24) mentre l'indicazione alla pancreasectomia totale si pone se è presente una storia familiare di elevata mortalità correlata alla malattia. Le pNEN non funzionanti  $\leq 2$  cm si associano ad un rischio molto basso di metastasi e mortalità correlata alla malattia (25). Per questo motivo per pNEN non funzionanti  $\leq 2$  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 (26) (Livello di evidenza 3).

Il trattamento non medico dei gastrinomi associati alla MEN1 rimane controverso (27). Alcuni autori raccomandano un trattamento conservativo controllando gli effetti dell'iperghastrinemia farmacologicamente (28). Altri autori invece sostengono un approccio chirurgico se il tumore raggiunge un diametro di 3 cm (29) o se la diagnosi biochimica è inequivocabile (30). 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 (17, 18). 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 (31). Oltre al timing dell'intervento, un'altra questione dibattuta in letteratura riguarda l'estensione dell'eventuale intervento chirurgico. In particolare Thompson et al. (32) 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 (33). 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) (34) (**Livello di evidenza 3**). 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 (34). Altri studi hanno confermato questi dati (35-37).

#### Gestione non medica dell'iperparatiroidismo associato a MEN-1

L'iperparatiroidismo (IPT) primitivo è presente nel 78-90% di casi di pazienti affetti da MEN-1 e rappresenta spesso la prima manifestazione clinica di tale sindrome (38). L'IPT associato a MEN-1 è generalmente più aggressivo rispetto all'IPT sporadico ed è tipicamente una malattia multighiandolare (39). Il trattamento di scelta per l'IPT associato a MEN-1 è di tipo chirurgico e si pone come intento primario quello di normalizzare i livelli di calcemia riducendo il rischio di litiasi renale, fratture ossee e malattie cardiovascolari (40, 41) (**Livello di evidenza 3**).

Il tipo d'intervento chirurgico da eseguire è invece molto dibattuto. La maggior parte degli autori raccomanda una paratiroidectomia subtotale (comprendente almeno 3 ghiandole) o, in alternativa, una paratiroidectomia totale con autotrapianto (42-44). Da un lato un intervento limitato si può associare a un elevato rischio di recidiva, dall'altro lato un intervento esteso si associa ad un elevato rischio di ipoparatiroidismo (ipocalcemia) permanente tra il 13 e il 47% (45). Tuttavia è stato descritto un rischio di recidiva anche dopo paratiroidectomia totale tra il 4 e il 55% (46-48).

Alla luce di tale dato, la paratiroidectomia subtotale (comprendente almeno 3 ghiandole) sembra essere il trattamento chirurgico di scelta in presenza di iperparatiroidismo primitivo associato a MEN-1.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Le pNEN funzionanti, con metastasi reseccabili, e quelle con diametro > 2 cm e le pNEN non funzionanti che causano sintomi devono essere sottoposte a trattamento chirurgico (8, 14)	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	Per pNEN < 2 cm in pazienti affetti da MEN-1 si raccomanda un trattamento conservativo attraverso un <i>follow-up</i> annuale con un eventuale intervento chirurgico in caso di un aumento del diametro tumorale > 5 mm/anno (26).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	La resezione radicale rappresenta il 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) (31, 34).	<b>Positiva forte</b>

## 5.5 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche

Le metastasi epatiche si sviluppano in circa il 50% dei pazienti affetti da GEP NEN, e condizionano fortemente la prognosi del paziente (49).

Per ogni paziente si dovrebbe impostare uno schema di trattamento basato sull'estensione e la distribuzione delle lesioni epatiche, la sintomatologia da esse indotta, lo stato del tumore primitivo, la presenza di localizzazioni extraepatiche di malattia e il *performance status*.

La Radiologia Interventistica attualmente riveste una importanza sempre maggiore nei trattamenti loco regionali per la terapia delle metastasi epatiche, grazie alla versatilità dei trattamenti proposti, consentendo di adattarsi alle esigenze di ogni singolo paziente, secondo gli obiettivi che ci si propone di raggiungere.

Fondamentalmente i trattamenti si dividono in due classi principali, ablativi e con approccio vascolare.

### 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 laser o con microonde, la tecnica più diffusa è certamente la termoablazione con radiofrequenza (RFA). In pazienti ben selezionati, tale metodica consente di ottenere risultati sovrapponibili alla chirurgia (50).

Nelle GEP NEN metastatiche al fegato la termoablazione è efficace sia nel controllo dei sintomi che nel controllo della crescita tumorale. La RFA è diventata nel tempo il trattamento locoregionale di scelta in molti centri, riducendo la massa tumorale delle metastasi funzionanti e non-funzionanti, questo anche grazie alla versatilità che la contraddistingue; il trattamento può, infatti, essere eseguito sia con un approccio percutaneo che chirurgico, quest'ultimo sia con tecnica open che laparoscopica (51). In un recente studio (52) 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 a un singolo trattamento, il 22% a più trattamenti a causa della progressione di malattia. Il 92% dei pazienti ha riferito iniziale riduzione dei sintomi a 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 (53).

Generalmente questo tipo di trattamento è riservato ai pazienti con malattia localizzata e limitata o residua ad altra terapia. La termoablazione con radiofrequenza funziona convertendo l'energia delle onde di radiofrequenza in calore: una corrente alternata ad alta frequenza, approssimativamente 460kHz, attraversa la punta di un ago-elettrodo diffondendosi nel tessuto circostante causando una vibrazione ionica. La vibrazione a sua volta determina il riscaldamento progressivo delle pareti cellulari del tessuto tumorale che circonda l'elettrodo, con conseguente morte cellulare a temperature di 60-90°.

La dimensione della lesione epatica è il vero limite della RFA, anche se è stato descritto che è possibile eseguire la termoablazione di lesioni di grandi dimensioni con la tecnica del multi-posizionamento dell'ago nel contesto della stessa metastasi, nella stessa seduta. Tuttavia è 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.

In caso di lesioni epatiche localizzate a ridosso di grossi vasi (rami venosi portali o vene sovra epatiche) esiste un alto rischio di recidiva di malattia dopo termoablazione a causa di un effetto di "raffreddamento" indotto dal flusso ematico che dissipa il calore indotto dall'ago-elettrodo.

Anche se la resezione chirurgica è il trattamento di scelta nei pazienti con malattia poco diffusa nel fegato, la RFA può sostituirsi alla chirurgia stessa, in particolare nei pazienti in cui le metastasi non sono reseccabili o

per la difficoltà all'accesso chirurgico. La combinazione della resezione chirurgica con la RFA può dare l'opportunità di trattare completamente la malattia metastatica epatica, sempre che siano trattate lesioni di diametro inferiore a 3 cm e il numero delle stesse sia limitato.

### 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 basata 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.

La procedura consiste nello studio angiografico del circolo arterioso epatico, previo cateterismo dell'arteria epatica comune o delle sue varianti anatomiche, per valutare quali siano i rami arteriosi coinvolti nel circolo patologico della lesione da trattare.

Successivamente con tecnica superselettiva si cateterizzano i rami arteriosi afferenti alla lesione e, previo accertamento angiografico, si procede con l'embolizzazione mediante l'infusione lenta di materiale embolizzante. Negli ultimi anni la tecnologia ha fatto notevoli passi avanti sia nella produzione di cateteri e micro cateteri angiografici, che consentono il cateterismo vascolare sempre più distale, che nella produzione di materiali embolizzanti, passando da frammenti di spugna di gelatina riassorbibile, a microparticelle di alcohol polivinilico alle attuali microsfele, di dimensioni variabili da poche decine a centinaia di micron.

Il principio fondamentale per ottenere un buon risultato sia clinico che in termini di riduzione della massa tumorale è quello di embolizzare più distalmente possibile il circolo arterioso patologico saturandolo con il materiale embolizzante, con lo scopo principale di ottenere la necrosi tissutale attraverso l'ischemia indotta.

Il trattamento può essere ripetuto a distanza di 1-3 mesi per più sedute.

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 all'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 nel aumentare il danno tissutale indotto dall'ischemia attraverso un agente chimico.

Recentemente in uno studio randomizzato (54) 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 esiguo, non ci sono state differenze rilevanti nei due gruppi di controllo.

L'efficacia e gli effetti collaterali associati ai due trattamenti sono stati riportati diffusamente in più studi e articoli di *review* (55) evidenziando sia la risposta clinica, in particolare nei pazienti con NEN funzionante, sia 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 aspetto da non trascurare in pazienti sottoposti a TAE o TACE è la sindrome post-embolizzazione, caratterizzata da una transitoria insufficienza epatica, che può essere causata dalla necrosi indotta dal

trattamento, con effetti collaterali quali febbre, nausea, vomito e, in particolare dopo la TACE, il dolore che il paziente riferisce in sede epatica.

La sindrome post-embolizzazione ha una durata limitata nel tempo 24-48 ore e la terapia è basata su idratazione, antibiotici ad ampio spettro, antipiretici; in caso di sindrome da NET (flushing, crisi ipertensive etc.) è indicato un trattamento infusionale con SSA.

Controindicazioni a TAE e TACE sono la trombosi portale massiva e la insufficienza epatica

Un ulteriore trattamento con approccio vascolare analogo a quanto descritto per TAE e TACE è la radioembolizzazione delle metastasi epatiche (56,57), che può essere eseguita mediante infusione intrarteriosa di microsferi pre-caricate con Itrio90 (<sup>90</sup>Y), in pazienti con malattia epatica diffusa, non resecabile, già sottoposti a TAE e/o TACE.

L'efficacia della radiomembolizzazione sembra essere indipendente dal tessuto neoplastico d'origine trattato, ma 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 alto è 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 (56).

### Bibliografia

1. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011; 150: 75-82.
2. Lee LC, Grant CS, Salomao DR et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* 2012; 152: 965-974.
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. Norton JA, Kivlen M, Li M et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2003; 138: 859-866.
14. Kleine M, Schrem H, Vondran FW et al. Extended surgery for advanced pancreatic endocrine tumours. *Br J Surg* 2012; 99: 88-94.

15. 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.
16. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 223-229.
17. 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.
18. 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.
19. Bloomston M, Muscarella P, Shah MH et al. Cytoreduction results in high perioperative mortality and decreased survival in patients undergoing pancreatectomy for neuroendocrine tumors of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1361-1370.
20. Scigliano S, Lebtahi R, Maire F et al. Clinical and imaging follow-up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 977-990.
21. Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendon H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008; 32: 904-917.
22. Angst E, Hiatt JR, Gloor B et al. Laparoscopic surgery for cancer: a systematic review and a way forward. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 412-423.
23. Triponez F, Cadiot G. Non-functioning tumours of the pancreas in MEN1 patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 295-296.
24. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113: 1807-1843.
25. Partelli S, Boninsegna L, Salvia R et al. Middle-preserving pancreatectomy for multicentric body-sparing lesions of the pancreas. *Am J Surg* 2009; 198: e49-53.
26. Triponez F, Dosseh D, Goudet P et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2006; 243: 265-272.
27. Triponez F, Goudet P, Dosseh D et al. 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; 30: 654-662; discussion 663-654.
28. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2004; 240: 757-773.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 410-419.
33. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR et al. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 1994; 220: 320-328; discussion 328-330.
34. 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.
35. 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.
36. Stadil F, Bardram L, Gustafsen J, Efsen F. Surgical treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17: 463-467.
37. Melvin WS, Johnson JA, Sparks J et al. Long-term prognosis of Zollinger-Ellison syndrome in

- multiple endocrine neoplasia. *Surgery* 1993; 114: 1183-1188.
38. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2013; 257: 308-314.
  39. Carty SE, Helm AK, Amico JA et al. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998; 124: 1106-1113; discussion 1113-1104.
  40. Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK. Multiple endocrine neoplasia type 1 parathyroid adenoma development over time. *World J Surg* 2004; 28: 1139-1142.
  41. Malone JP, Srivastava A, Khardori R. Hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 715-736, viii.
  42. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 2005; 140: 374-382.
  43. Burgess JR, David R, Parameswaran V et al. The outcome of subtotal parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 1998; 133: 126-129.
  44. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G et al. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg* 2007; 246: 1075-1082.
  45. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35: 1993-2005.
  46. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2003; 134: 858-864; discussion 864-855.
  47. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg* 2001; 167: 173-178.
  48. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Primary hyperparathyroidism in MEN 1--how radical should surgery be? *Langenbecks Arch Surg* 2002; 386: 553-557.
  49. Dickson PV, Behrman SW. Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical Clinics of North America* 2013; 93: 675-691
  50. 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, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):47-62
  51. 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
  52. 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.
  53. Basuroy R, Sriarajaskanthan R, Ramage JK. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumor liver metastases. *International Journal of Hepatology* 2012; Vol 2012: 1-13
  54. 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
  55. O'Toole D, Ruzniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2005; 19 (4): 585-594
  56. Kennedy AS, Dezar 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
  57. 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

## 6. Piccolo intestino

### 6.1 Diagnostica biochimica (vedasi parte generale)

### 6.2 Diagnostica strumentale

#### 6.2.1 Diagnostica endoscopica (vedasi parte generale)

#### 6.2.2 Diagnostica radiologica (vedasi parte generale)

#### 6.2.3 Diagnostica funzionale (vedasi parte generale)

### 6.3 Stadiazione

#### 6.3.1 Locoregionale (vedasi anatomia patologica)

#### 6.3.1 A distanza (vedasi diagnostica)

### 6.4 Trattamento sistemico

#### 6.4.1 Chemioterapia nelle forme G1-G2

Numerosi analisi retrospettive ed alcuni studi di fase II, sono stati condotti negli anni, senza evidenza di chiara efficacia in queste forme (1-10).

Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno dimostrato, tassi di risposta oggettiva generalmente non superiori 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 *progression free survival* (PFS), in pazienti affetti da neoplasia neuroendocrina metastatico 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) (**Livello di evidenza 3**).

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) (**Livello di evidenza 3**).

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 risposte (RR) (PR+SD) del 78% RR e 20 mesi di mediana di tempo alla progressione (TTP) nella popolazione di basso grado, e 30% di RR e 4 mesi di TTP nella popolazione di alto grado (8) (**Livello di evidenza 3**). Nella popolazione 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 accord alla classificazione WHO del 2000 ma il Ki67 era disponibile solo in 4 pazienti. Globalmente è stato osservato un RR pari a 84%, una PFS 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.

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 dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti o oxalipaltino potrebbero essere proposti in pazienti con NEN del piccolo intestino G1-G2 localmente avanzate o metastatiche (6).	<b>Positiva debole</b>

### 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, Seregini 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.

#### 6.4.2 Analoghi della somatostatina (vedasi parte generale)

#### 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) **(Livello di evidenza 1+)**.

La PFS nel braccio sperimentale è stata di 16.4 mesi vs gli 11.3 mesi del braccio placebo ( $p = 0.026$ ). Tali dati si riferiscono alla revisione centralizzata delle immagini radiologiche, come previsto dallo studio, e sono chiaramente diversi da quelli derivati dalla revisione locale (12 vs 8.6 mesi;  $p = 0.018$ ). La mediana di PFS basata sulla revisione centralizzata, che era l'*endpoint* primario dello studio, non ha raggiunto la soglia statistica predefinita dagli autori di  $p = 0.024$ , per cui lo studio risulta statisticamente negativo pur evidenziando una efficacia del trattamento sul piano clinico. Non è emerso beneficio significativo in termini di *overall survival*, obiettivo secondario dello studio, probabilmente anche a causa del previsto cross-over, grazie al quale 124 su 213 pazienti del braccio di controllo hanno ricevuto everolimus a progressione tumorale.

Sulla base dei risultati dello studio RADIANT-2 everolimus potrebbe essere considerato in assenza di valida alternativa terapeutica per il trattamento di pazienti con NEN del piccolo intestino avanzata in progressione durante analogo della somatostatina. Non esistono, ad oggi, dati pubblicati di studi di fase III per NEN del piccolo intestino non associate a sindrome.

Tale popolazione 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. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di PFS valutato da un organo indipendente di radiologi, con risultati statisticamente positivi e significativamente migliori di quelli del braccio di controllo. I risultati verranno presentati al prossimo congresso ECCO/ESMO 2015 (European Society of Medical Oncology).

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 pancreaticca, 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 pancreaticci e del 73.8% in quelli non-pancreatici. Il lavoro dimostra che, nel *real-world setting* dei pazienti in progressione dopo precedenti trattamenti, Everolimus ha la stessa efficacia in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza complessiva, e risposta oggettiva nei pazienti con tumore a primitività pancreaticca e non-pancreatica (**Livello di evidenza 2++**).

#### **Bevacizumab**

Uno studio prospettico randomizzato di fase II, a due bracci ha randomizzato tra bevacizumab (BEV) 15 mg/kg ogni 3 settimane e interferone alfa 2b pegilato (alfa 2b) 0.5 mcg/kg sottocute una volta alla settimana, in pazienti con "carcinoide" avanzato in terapia con octreotide LAR.

I pazienti ricevevano BEV + octreotide LAR o PEG IFN + octreotide LAR per 18 settimane o fino a progressione tumorale e dopo tale evento ricevevano la combinazione dei 3 farmaci. I pazienti con NEN del piccolo intestino erano 13/22 nel braccio BEV e 10/22 nel braccio PEG IFN alfa 2b. Nella pubblicazione sono chiaramente descritti sia il disegno dello studio sia la modalità di randomizzazione. I due gruppi di trattamento erano ben bilanciati per caratteristiche.

Tra i 22 pazienti trattati con BEV si sono ottenute 18% di risposte parziali (PR) e 77% di stabilità di malattia (SD) mentre nel braccio PEG IFN alfa 2b il 68% SD senza alcuna PR. I dati di PFS calcolati a 18 settimane di trattamento, obiettivo secondario dello studio, sono risultati favorevoli a BEV (98% vs 68%  $p = 0.02$ ).

(6) (**Livello di evidenza 1+**).

All'ASCO 2015 sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato di fase III con BEV vs. IFN in pazienti con "carcinoide" a basso o intermedio grado di differenziazione, avanzato, trattati con octreotide LAR.

Nello studio sono stati arruolati 427 pazienti (un terzo con origine dal piccolo intestino) tra dicembre 2007 e settembre 2012. La mediana di PFS valutata mediante revisione centralizzata era 16.6 mesi (95% CI: 12.9 - 19.6) nel braccio con BEV e 15.4 mesi (95% CI: 9.6 - 18.6) nel braccio con INF (HR 0.93; 95% CI 0.73-1.18;  $P = 0.55$ ).

Bevacizumab non è risultato superiore ad INF in termini di PFS.

intestino

#### **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, Lebowitz D, Jehl V, Wolin EM, Oberg K, Van Cutsem E, Yao JC, RADIANT-2 Study Group: Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–2012.
3. 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, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charn-sangavej C, Yeung SC, Hess K, Ng C, Abbruzzese JL, Ajani JA: 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
5. Panzuto et al. Real world study of Everolimus in Advanced Progressive Neuroendocrine Tumors. *The Oncologist* 2014 Sep;19(9):966-74
6. James C. Yao, Katherine Guthrie, Cesar Moran et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127).

#### 6.4.4 Terapia radio recettoriale (vedasi parte generale)

Lo studio Netter-1 (NCT01578239) è il primo studio multicentrico di fase III, stratificato, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli, verso trattamento di controllo, per confrontare la terapia con  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  verso Octreotide LAR in pazienti con tumore carcinoidale (a primitività intestinale) inoperabile e progressivo dell'intestino medio, e con positività per i recettori della somatostatina. L'obiettivo primario dello studio è la sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS, in accordo ai criteri RECIST 1.1) valutata ogni 12 settimane fino a progressione, utilizzando un laboratorio centralizzato per l'analisi delle immagini TAC (o risonanza magnetica). I principali obiettivi secondari sono: tasso di risposta (Objective Response Rate, ORR), sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), tempo alla progressione (Time To Progression, TTP), sicurezza, tollerabilità e qualità della vita. In un sottogruppo di pazienti verranno inoltre effettuate valutazioni dosimetriche, farmacocinetiche ed ECG. Il trattamento con  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$  prevede 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; questo trattamento è stato confrontato con 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 dati di questo studio saranno prossimamente presentati al Congresso ESMO/ECCO 2015.

### 6.5 Trattamento loco-regionale

#### 6.5.1 Chirurgia

##### 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 linfadenectomia (1-3) (**Livello di evidenza 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) (**Livello di evidenza 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) (**Livello di evidenza 3**). 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'oclusione intestinale (4, 6) (**Livello di evidenza 3**). 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 complicanze locali del tumore primitivo (emorraggia, perforazione, occlusione) (7) (**Livello di evidenza 3**).

Risultati diversi sono stati riportati recentemente in una casistica (9), in cui la resezione del tumore primitivo in un contesto di metastasi epatiche sincrone non ha determinato un miglioramento della prognosi a lungo termine (**Livello di evidenza 3**).

#### 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. Norlen O, Hessman O, Stalberg P, et al: Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. *World Surg* 2010; 34: 1361–1367.
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. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. 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; 27(28):4656-63. Epub 2009 Aug 24.
9. 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. Epub 2009 Jan 28.

#### 6.5.1.2 Chirurgia delle metastasi

L'indicazione alla chirurgia epatica resettiva per le metastasi da NEN dovrebbe avere sempre un intento di radicalità oncologica, con la rimozione di tutta la malattia a livello epatico, mantenendo una quota sufficiente di parenchima funzionante. La possibilità di avere un margine libero dovrebbe essere determinata dal chirurgo e dal radiologo in base alle tecniche di *imaging* (TC e RMN). Il chirurgo deve stabilire qual è la quota di parenchima residuo, intesa come all'incirca un terzo del volume epatico, o l'equivalente di almeno 2 segmenti di fegato sano. Spesso la termoablazione intraoperatoria con radiofrequenza (TARF) viene associata alla chirurgia per il trattamento di lesioni profonde <4 cm e chirurgicamente poco accessibili, nel contesto di una malattia epatica plurinodulare. Quando fattibile la chirurgia resettiva rappresenta il *gold standard*, con una sopravvivenza del 60-80% a 5 anni, una mortalità postoperatoria bassa (0-5%) ed un tasso di complicanze chirurgiche accettabile (circa il 30%) (1, 2). I prerequisiti per una chirurgia oncologicamente radicale sono i seguenti: (1, 2) (**Livello di evidenza 2++**)

1. presenza di NET G1-G2 in accordo alla classificazione OMS 2010 (Bosman et al.);
2. assenza di insufficienza cardiaca destra (cardiopatía da carcinoide);
3. assenza di metastasi linfonodali ed extra addominali non resecabili;
4. assenza di carcinosi peritoneale diffusa;
5. tumore primitivo già resecato o resecabile.

La resezione di metastasi epatiche da NEN G3 non è generalmente raccomandata, ma può essere oggetto di trattamento individualizzato per lesioni singole resecabili (1, 2).

Infine, la chirurgia epatica di debulking associata o meno a terapie ablative può essere considerata in particolari circostanze in cui sia possibile l'asportazione di almeno il 90% della malattia a livello epatico (3) (**Livello di evidenza 4**).

#### Bibliografia

1. Saxena A, Chua TC, Perera M, Chu F, Morris DL. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review. *Surg Oncol*. 2012; 21(3):e131-41. doi: 10.1016/j.suronc.2012.05.001. Epub 2012 May 30. Review.
2. Bacchetti S, Bertozzi S, Londero AP, Uzzau A, Pasqual EM. Surgical treatment and survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Int J Hepatol*. 2013;2013:235040. doi: 10.1155/2013/235040. Epub 2013 Feb 20.
3. Sarmiento J, Que F: Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 231–242.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nelle NEN del piccolo intestino, G1-G2, localizzate o localmente avanzate, mono o multicentriche, la resezione del tumore primitivo + linfadenectomia +/- colecistectomia* dovrebbe essere proposta (1-2).	<b>Positiva debole</b>
<b>B</b>	Nelle NEN del piccolo intestino, G1-G2, avanzate, in assenza di carcinosi peritoneale e cardiopatia da carcinoide, la resezione delle metastasi epatiche dovrebbe essere proposta qualora si possa asportare tutta la malattia o il 90% di essa (1-2).	<b>Positiva debole</b>

\* in caso di prevenzione della calcolosi da terapia con analoghi della somatostatina a lento rilascio.

#### 6.5.2 Trattamento endoscopico (vedasi parte generale)

#### 6.5.3 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas - trattamento radiologico delle metastasi epatiche)

## 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  $\geq$  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 United 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)

### 7.2 Diagnostica strumentale

#### 7.2.1 Diagnostica endoscopica (vedasi parte generale)

#### 7.2.2 Diagnostica radiologica (vedasi parte generale)

#### 7.2.3 Diagnostica funzionale (vedasi parte generale)

### 7.3 Stadiazione

#### 7.3.1 Locoregionale (vedasi anatomia patologica)

#### 7.3.2 A distanza (vedasi diagnostica)

### 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 (1) (**Livello di evidenza 4**). 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) (**Livello di evidenza 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) (**Livello evidenza 3**). 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) (**Livello di evidenza 3**).

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 su un gruppo di NEN misto per primitivo, biologica, e pregressi trattamenti. E' stato osservato un tasso di risposte (RR) (PR+SD) del 78% e 20 mesi di mediana di tempo alla progressione (TTP) nella popolazione di basso grado, e 30% di RR e 4 mesi di TTP nella popolazione di alto grado (6) (**Livello di evidenza 3**).

## 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)

### 7.4.3 Farmaci a bersaglio molecolare

#### *Everolimus*

Attualmente in Italia nessun agente a bersaglio molecolare è registrato per la terapia delle NEN colon-rettali. Il RADIANT-2 è uno studio prospettico randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato che valuta l'efficacia di everolimus (EVE) 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 (1).

L'analisi del sottogruppo di pazienti con NEN del colon-retto è stata oggetto di una post hoc analisi pianificata di EVE in associazione ad octreotide LAR. I pazienti con NEN del colon-retto sono 39; lo studio ha evidenziato che i pazienti che ricevevano il trattamento di combinazione (EVE 10 mg+Octreotide LAR30) hanno una PFS più lunga dei pazienti trattati con placebo ed octreotide LAR (29.9 mesi; n = 19 verso 6.6 mesi; n = 20) (HR 0.34; CI 95% 0.13-0.89; p=0.011) (2) (**Livello di evidenza 1+**).

#### *Bevacizumab*

Il bevacizumab (BEV) è stato usato in pazienti con NEN intestinali nell'ambito di uno studio multicentrico italiano di fase II a singolo braccio, XELBEVOCT. Lo studio è stato condotto dal 2006 al 2009 in 5 centri e ha incluso 45 pazienti con NEN ben/moderatamente differenziate, localmente avanzate o metastatiche, di varia origine, parte dei quali mai pretrattato e parte in progressione a SSA o terapia radiorecettoriale. Il bevacizumab veniva somministrato al dosaggio di 5 mg/kg endovena ogni 2 settimane in associazione a octreotide LAR 20 mg ogni 4 settimane e capecitabina metronomica alla dose di 2000 mg al dì. Il BEV veniva proseguito fino a progressione di malattia (3) (**Livello di evidenza 3**).

L'obiettivo dello studio è chiaramente definito dagli autori. I pazienti con NEN ad origine intestinale erano 13 ma non è specificata l'esatta sede di origine del tumore primitivo.

E' stato osservato un tasso di risposte > al 40% (PR + SD) soprattutto nei pazienti con GEP NEN ma quando le risposte venivano analizzate per sede del tumore primitivo è stato osservato un più alto tasso di risposte

nei pazienti con NEN pancreatica rispetto a quelli con NEN extrapancreatica ma dati specifici sui pazienti con NEN colo-rettali non sono stati resi noti.

All'ASCO 2015 sono stati presentati i risultati di uno studio randomizzato di fase III con BEV vs. INF in pazienti con "carcinoide" a basso o intermedio grado di differenziazione, avanzato, trattati con octreotide LAR. Nello studio sono stati arruolati 427 pazienti (due terzi con origine dal colon-retto e stomaco) tra dicembre 2007 e settembre 2012.

La mediana di PFS valutata mediante revisione centralizzata era 16.6 mesi (95% CI: 12.9 – 19.6) nel braccio con BEV and 15.4 mesi (95% CI: 9.6 – 18.6) nel braccio con INF (HR 0.93; 95% CI 0.73-1.18; P = 0.55). Bevacizumab non è risultato superiore ad INF in termini di PFS (4).

#### 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.
3. 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.
4. James C. Yao, Katherine Guthrie, Cesar Moran et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127).

#### 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, mucosetomia 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) (**Livello di evidenza 3**).

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 1 e 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 prospettici 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 comunque 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 delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I NET del colon < 2 cm, in assenza di invasione locale, devono essere asportati endoscopicamente. I NEN > 2 cm, in presenza di invasione locale, o scarsamente differenziati (G3 sec. OMS 2010) devono essere trattati mediante resezione chirurgica (1, 2, 9).	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	I NET del retto < 1 cm devono essere asportati endoscopicamente; la resezione endoscopica è inadeguata se è presente invasione della muscolaris propria o alto indice mitotico o metastasi linfonodali (2, 4, 11, 17).	<b>Positiva forte</b>

## 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, Turet 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.

#### **7.5.1.2 Chirurgia delle metastasi (vedasi piccolo intestino)**

Per la chirurgia delle metastasi epatiche si rimanda al capitolo relativo alla chirurgia delle metastasi epatiche da GEP-NEN.

### **7.5.3 Trattamento radiologico delle metastasi epatiche (vedasi pancreas - trattamento radiologico delle metastasi epatiche)**

#### *7.5.3.1 trattamenti ablativi*

#### *7.5.3.2 trattamenti 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. Sebbene il termine NEN sia semanticamente più corretto, la dizione di tumori neuroendocrini (NET) può essere usata come sinonimo ed in modo intercambiabile per descrivere l'intero spettro di queste lesioni. 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). Altre terminologie usate nel passato non sono raccomandate, anzi andrebbero accuratamente evitate, in particolare l'uso del termine "carcinoma" per indicare collettivamente CT e CA o quello di carcinoide maligno, perché potrebbero indurre a inappropriati trattamenti terapeutici o non essere coerenti con i criteri classificativi.

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.

La diagnosi patologica di NEN dovrebbe essere presentata e discussa all'interno del gruppo specialistico multidisciplinare, perché possa essere integrata nel contesto clinico e rapportata alle decisioni terapeutiche. Questo diventa particolarmente importante nel caso di malattia metastatica, dove la precisa terminologia da usare diventa critica per la gestione clinica del paziente in funzione delle differenze terminologiche esistenti tra apparato respiratorio e tratto gastroenteropancreatico (GEP).

Dati epidemiologici supportano un aumento dell'incidenza di CT e CA dovuto sia a una migliore consapevolezza diagnostica che all'uso sistematico delle colorazioni immunohistochimiche, mentre gli SCLC appaiono in declino verosimilmente per la progressiva riduzione dell'abitudine tabagica (2). Dati epidemiologici sui LCNEC scarseggiano, ma essi appaiono sempre più frequentemente diagnosticati.

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). Nell'attuale classificazione non è accettato un sistema di "grading" a

tre livelli (G1, G2, G3), che è invece tautologicamente incluso nella classificazione morfologica OMS 2015. Dati epidemiologici, genetici, patologici e clinici supportano il concetto che i CT siano tumori maligni di basso grado, i CA tumori maligni di grado intermedio e LCNEC/SCLC tumori maligni di alto grado senza rimarchevoli differenze di sopravvivenza fra loro. In tal modo, uno spettro basato sull'identificazione di quattro differenti sottotipi istologici si traduce in uno schema prognostico clinico a tre livelli che, però, non è direttamente correlabile a un concetto di "grading" simile a quello dei tumori NE del tratto GEP in quanto già definito su base istologica, pur avendo precise implicazioni di "follow-up" e trattamento clinico (prevalentemente chirurgico nei CT, multimodale nei CA, 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 (G, 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 comprendono 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 a tumore NE di alto grado che si sviluppa da un tumore NE di grado minore (c.d. NET di alto grado di tipo secondario), come descritto in altre neoplasie, come i tumori cerebrali.

La stadiazione delle NEN, attualmente, segue il sistema TNM UICC/AJCC, 7<sup>a</sup> 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).

Anche se i CT sono in qualche modo correlati ai NET G1, i CA ai NET G2 e il gruppo LCNEC/SCLC ai NEC (G3) dell'attuale classificazione OMS 2010 dei tumori NE del tratto GEP, è bene stare molto attenti nel fare queste correlazioni, in quanto i criteri diagnostici e la terminologia sono completamente differenti in sede polmonare (basati largamente sulla caratterizzazione istologica) rispetto al tratto GEP (basati sull'uso di un sistema di "grading" che integra conta mitotica e valutazione del Ki-67-LI), come pure differente è l'associazione con fattori di rischio (in particolare modo il fumo) e la relativa proporzione dei singoli istotipi (nel polmone abbiamo una larga prevalenza di LCNEC/SCLC ed una sostanziale rarità di CT/CA, mentre il

contrario accade nell'apparato digerente) (4). In generale, qualunque correlazione tra NEN polmonari e di altri distretti anatomici è concettualmente non corretta, per le differenze comportamentali e cliniche secondo l'origine.

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

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) anche se il Ki-67 LI non ha un ruolo diagnostico nelle NEN polmonari, molti studi sono stati fatti su questo marcatore che hanno indicato un ruolo prognostico nella categoria dei CT e CA, oltre a orientare il clinico verso l'uno o l'altro estremo dello spettro clinico-patologico dei NET polmonari.

- Il ruolo del Ki-67 LI non è ancora ben codificato nelle NEN polmonari (7). Tuttavia, i suoi ambiti d'utilizzo 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 criterio diagnostico nei 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 in tale senso nei carcinomi NE scarsamente differenziati; d) non uniformità dei dati di letteratura sulle metodologie da seguire per calcolare il Ki-67 LI (7).

La caratterizzazione immunohistochimica per marcatori di differenziazione NE (cromogranina A, sinaptofisina e CD56/NCAM e, in casi selezionati, ormoni) può essere utile per confermare la natura NE della proliferazione neoplastica o l'origine della neoplasia, soprattutto nelle forme scarsamente differenziate o nel materiale diagnostico limitato (biopsie o citologia) dove la qualità NE della neoplasia può non essere immediatamente evidente (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) nei carcinomi NE scarsamente differenziati indipendentemente dalla sede anatomica d'origine. E' necessario rammentare che carcinomi della mammella o della prostata possono presentare differenziazione NE ed entrare nella diagnosi differenziale delle NEN polmonari quando metastatici a quest'organo.

- Iperplasia a cellule NE, tumorlet neuroendocrini, DIPNECH e tumori multipli dovrebbero essere attentamente documentati nella diagnosi patologica. In particolare, la DIPNECH è un'iperplasia a cellule NE, associata o meno a tumorlet neuroendocrini, che costituisce una lesione pre-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 carcinoma 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 influenzare la diagnosi differenziale.

- 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.

- Un cenno a parte merita la caratterizzazione delle NEN nei campioni diagnostici limitati come citologia e biopsie, per la trattazione della quale conviene analizzare separatamente CT e CA da un lato e LCNEC e SCLC dall'altro.

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  $\leq 25\%$  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 considerato di riferimento per operare tale diagnosi rispetto ai campioni biotipici 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 con 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 scarsamente differenziato (aggiungendo anche il valore del Ki-67 LI), che è sufficiente nella maggior parte dei casi a prendere le corrette decisioni terapeutiche (13).

Una sinossi delle caratteristiche clinico-patologiche delle NEN polmonari sono presentate nella tabella 1.

**Tabella 1. Caratteristiche clinico-patologiche delle NEN polmonari.**

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

CT: carcinoide tipico; CA: carcinoide atipico; LCNEC: carcinoma neuroendocrino a grandi cellule; SCLC: carcinoma neuroendocrino 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 sovrappongono a quelli delle NEN polmonari, con un approccio differente rispetto all'edizione del 2004 dove tutti i NET timici erano appellati come carcinomi, rispettivamente ben differenziati e scarsamente differenziati. La terminologia attuale identifica quindi tumori NE di basso grado corrispondenti ai CT e tumori NE di grado intermedio corrispondenti ai CA (entrambi esprimono bene le caratteristiche NE sia dal punto di vista morfologico che immunofenotipico) e carcinomi NE di alto grado con grandi cellule (carcinoma NE a grandi cellule o LCNEC) o con piccole cellule (carcinoma a piccole cellule o SCC), che possono perdere alcuni di questi caratteri differenziativi NE. La maggior parte delle NEN timiche appartiene alla categoria intermedia di CA. Le forme di LCNEC nel timo sono eccezionalmente rare.

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 l'attuale carcinoma NE ben differenziato per indicare CT e CA non è raccomandato, mentre il termine carcinoma NE scarsamente differenziato è considerato equivalente a LCNEC o SCC.

Il rischio di comportamento aggressivo aumenta in funzione del grado tumorale, che è definito istologicamente anche nel timo.

I CT e CA timici hanno una maggiore propensione alla recidiva locale, metastatizzazione e morte correlata al tumore maggiore rispetto alla controparte polmonare, verosimilmente dovute alla difficoltà di diagnosi precoce e alla maggiore frequenza di associazione con MEN1 (1).

Associazioni di NEN timiche fra loro o con timomi o carcinomi timici sono eccezionali: 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) e il ruolo della caratterizzazione immunohistochimica. Il significato clinico del KI-67 LI è ancor meno codificato nel timo che nel polmone (5).

Il referto patologico di NEN timica dovrebbe includere la terminologia più appropriata, il numero di mitosi per 2 mm<sup>2</sup>, 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 immunohistochimici 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 più 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 molto 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 e una associazione con MEN1 che è maggiore rispetto agli analoghi NET polmonari. Non vi è significativa relazione con il fumo e l'associazione con MEN1 si riscontra solo nei CT e CA che sono prevalenti nei maschi, mentre LCNEC e carcinomi a piccole cellule (SCC) non evidenziano né associazione con MEN1 né predilezione di genere, in contrapposizione con il polmone

Gli uomini risultano più 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 emerge 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 e 2 (MEN1 e MEN2) (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. Rekhrtman 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 literature *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 Neuroendocrine 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

La broncoscopia flessibile è una metodica fondamentale nella caratterizzazione isto-citologica delle neoplasie polmonari ed è indicata in ogni paziente con sospetto tumore delle vie aeree centrali (1).

Le diverse metodiche diagnostiche endoscopiche aggiuntive (EBUS – Ecografia Endobronchiale, TBNA – Agoaspirato Transbronchiale e le biopsie transbronchiali) permettono di ottenere in un' unica procedura la tipizzazione e la stadiazione istologica delle neoplasie polmonari.

La caratteristica endoscopica più frequente dei carcinoidi tipici sono le lesioni endoluminali ben delimitate, di superficie regolare, talvolta polipoide e facilmente sanguinanti.

I carcinoidi atipici hanno caratteristiche endoscopiche intermedie tra i carcinoidi tipici e il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC). Le lesioni sono frequentemente più estese, con variabile invasione della parete bronchiale e del parenchima polmonare.

Le NEN a grandi cellule spesso si presentano come lesioni invasive delle vie aeree, necrotiche, con evidente infiltrazione della parete bronchiale e, talvolta, delle strutture mediastiniche adiacenti.

I tumori coinvolgenti le vie aeree centrali, con lesioni endobronchiali visibili alla broncoscopia standard, possono essere diagnosticati istologicamente con le biopsie endobronchiali con l'utilizzo di pinze biotiche con elevata resa diagnostica (sensibilità 0.74) (2) (**Livello di evidenza 1+**).

Le lesioni centrali peribronchiali senza componente endoluminale possono essere diagnosticate con l'utilizzo dell'agoaspirato transbronchiale preferibilmente sotto guida ecografica (EBUS-TBNA).

L'EBUS-TBNA ha un'elevata sensibilità ed specificità specialmente se utilizzato con le metodiche di ottimizzazione del prelievo quali il ROSE (Rapid On Site Evaluation) - con l'analisi dell'adeguatezza del materiale prelevato in sala endoscopica da parte del citopatologo – e con l'impiego di una soluzione di conservazione del materiale (cell blocker) per il successivo trattamento come un prelievo istologico (3,4).

Il materiale ottenuto con l'EBUS-TBNA permette l'analisi immunocitochimica e la differenziazione tra i diversi tipi di NEN polmonari.

Le lesioni polmonari periferiche possono essere diagnosticate endoscopicamente con biopsie polmonari transbronchiali o, più raramente, con agoaspirato transbronchiale. La sensibilità diagnostica della broncoscopia nelle lesioni periferiche varia a seconda della morfologia e delle dimensioni della lesione (1).

La caratterizzazione istologica si può ottenere con biopsie polmonari transbronchiali sotto guida fluoroscopica e, più recentemente, con l'utilizzo di sonde ecografiche miniaturizzate (EBUS- Radial Probe) e della navigazione elettromagnetica.

L'utilizzo dell'EBUS - Radial Probe associato alla guida radiologica fluoroscopica aumenta la sensibilità e l'accuratezza diagnostica delle biopsie trans bronchiali soprattutto nei noduli polmonari periferici inferiori a 2 cm di diametro (5) (**Livello di evidenza 2-**).

Va sottolineato che il fattore fondamentale per un'elevata resa diagnostica delle biopsie transbronchiali è la presenza alla TC di un bronchiolo adiacente alla lesione da campionare ("the bronchial sign").

Un'altra metodica recentemente disponibile per la diagnosi endoscopica delle lesioni polmonari periferiche è la navigazione elettromagnetica (6) (**Livello di evidenza 3**).

Questa tecnica richiede un lungo tempo di impiego e preparazione e presenta elevati costi; inoltre non sono al momento disponibili studi randomizzati di confronto della sensibilità delle biopsie transbronchiali con quella di altre metodiche attualmente disponibili.

Le metodiche tradizionali complementari utilizzabili durante la broncoscopia flessibile sono il brushing ed il lavaggio broncoalveolare. Tali metodiche rivestono, attualmente, un ruolo marginale nella diagnosi delle NEN polmonari per le loro bassa sensibilità e specificità.

#### **Stadiazione mediastinica**

L'agoaspirato trans bronchiale sotto guida ecografica (EBUS-TBNA) viene oggi consigliato come procedura di prima scelta per la stadiazione mediastinica invasiva nelle neoplasie polmonari (7).

Tutte le stazioni linfonodali mediastiniche ed ilari (IASLC Lymph Node Map) possono essere biopsiate ad eccezione delle stazioni 5 e 6.

L'EBUS è l'unica metodica semi-invasiva che permette di raggiungere le stazioni mediastiniche ilari ed interlobari destre e sinistre.

Per le NEN la stadiazione mediastinica può avere un risvolto terapeutico nei casi di LCNEC, nei quali è indicato un trattamento chemioterapico neoadiuvante nei casi di conferma patologica N2. Nei carcinoidi tipici e atipici la conferma del parametro N non cambia la strategia terapeutica, in quanto la chirurgia radicale è sempre indicata se fattibile.

#### **Bibliografia**

1. Initial Diagnosis of Lung Cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition), Chest 2007;132:131S-148S.
2. Schreiber G, McCrory D. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. Chest 2003;123(suppl):115S-128S.
3. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. Eur Respir J 2009;33:1156-1164.
4. Nakajima T, Yasufuku K. How I do it – optimal methodology for multidirectional analysis of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples. J Thorac Oncol 2011;6:203-206.
5. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. Chest 2004;126:959-965.
6. Electromagnetic catheter navigation during bronchoscopy: validation of a novel method by conventional fluoroscopy. Hautmann H1, Schneider A, Pinkau T, Peltz F, Feussner H. Chest 2005;128(1):382-7.
7. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:7S-37S.

## **2.4 Imaging morfologico**

Nelle NEN toraciche le metodiche radiologiche sono fondamentali sia nello staging sia 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 carcinoido 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.

Per le lesioni solide sia mediastiniche che polmonari la tecnica preferibile per la diagnosi istologica è rappresentata dalla biopsia percutanea rigorosamente TC guidata. Infatti oltre a fornire materiale adeguato per una diagnosi istologica affidabile (5), il calibro dell'ago utilizzato per eseguire indagine citologica o istologica 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 (non-small-cell lung cancer), 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.

#### **Tecnica:**

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 parametrizzazione 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

La diagnostica medico-nucleare è una metodica di imaging molecolare e quindi strettamente correlata alle caratteristiche biologiche e funzionali dei tessuti in esame. Nel percorso diagnostico, agli esami morfologici convenzionali (TC, ecografia, RM) si associano quelli funzionale medico-nucleari basati, sulla valutazione del metabolismo glucidico (PET/CT con 18F-fluordesossiglucosio, o FDG) (1) e dell'espressione recettoriale (scintigrafia e PET/CT con analoghi della somatostatina radiomarcati) (2,3).

I carcinoidi tipici (CT) sono indolenti e hanno un basso turnover glucidico. Questo rende limitato l'impiego della PET con FDG nello studio di questi tumori (1), anche se alcuni studi ne hanno riportato una sensibilità del 50-70% (4,5). Una maggior captazione di FDG si osserva invece nei carcinoidi atipici (CA), e in misura ancora più elevata nel LGNEC e SCLC.

La maggior parte dei CT esprime un'alta densità di recettori della somatostatina (sstr). L'imaging medico-nucleare è in grado di rilevare questa elevata espressione recettoriale con analoghi della somatostatina (SSA) radiomarcati come <sup>111</sup>In-pentetreotide (Octreoscan®) in scintigrafia e SPECT oppure <sup>68</sup>Ga-DOTATOC/DOTANOC/DOTATATE in PET/CT (6). I vari SSA marcati (DOTATOC/DOTANOC/DOTATATE) impiegati nello studio delle NEN hanno alcune differenze di affinità per i sstr ma tali differenze non hanno alcun impatto clinico in termini di accuratezza diagnostica, che risulta sostanzialmente sovrapponibile (7,8).

Studi PET/CT di confronto con <sup>18</sup>F-FDG e <sup>68</sup>Ga-DOTATATE hanno evidenziato un'interessante correlazione con il tumor grade istologico (9). L'aumento del tumor grade comporta un decremento dell'espressione di sstr mentre il metabolismo glucidico aumenta. In sostanza, l'attività proliferativa è in relazione diretta con la captazione di FDG e inversa con la captazione degli analoghi della somatostatina marcati con <sup>111</sup>In o <sup>68</sup>Ga. La scelta dell'indagine preferibile in diagnostica e stadiazione dei carcinoidi deve tenere in considerazione questo dato.

Un recente studio (10) ha valutato il ruolo della <sup>68</sup>Ga-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. Il valore predittivo negativo della PET/CT del 90% nell'escludere una diagnosi di NEN, è superiore a quello riportato per la scintigrafia con octreotide (Octreoscan®), come anche la sensibilità. Va comunque precisato che la recente introduzione delle apparecchiature ibride SPECT/CT ha migliorato l'accuratezza della scintigrafia con Octreoscan® (11), anche se rimane inferiore a quella della PET/CT (12). Purtroppo la PET/CT con <sup>68</sup>Ga-SSA è disponibile in pochi centri in quanto ancora considerata metodica sperimentale, il che limita un suo normale uso in ambito clinico.

Alcuni autori suggeriscono l'uso della FDG-PET nella stadiazione preoperatoria dei carcinoidi tipici per valutare la presenza di eventuali focolai di differenziazione. Questo suggerimento va comunque preso con prudenza, in quanto sono possibili false positività FDG da polmonite ostruttiva secondaria a carcinoma endobronchiale (8).

I processi infiammatori possono essere causa di falsa positività anche della PET/CT con SSA radiomarcati, legata al fatto che anche i macrofagi esprimono i sstr sottotipo 2, anche se generalmente l'intensità di captazione del radiofarmaco è molto più marcata nelle localizzazioni di NEN. La <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT è superiore alla CT e alla scintigrafia ossea nella rilevazione di metastasi ossee da NEN (13). L'imaging medico-nucleare recettoriale (scintigrafia o, meglio, PET/CT con SSA radiomarcati) è comunque necessario nella scelta dei pazienti da sottoporre a PRRT con <sup>90</sup>Y o <sup>177</sup>Lu, e utile anche nella valutazione della risposta (14).

L'imaging radiorecettoriale è consigliato nella diagnosi, stadiazione, ricerca di recidive, valutazione della risposta alla terapia e scelta dei pazienti da sottoporre a PRRT. Quando disponibile, la PET/CT con <sup>68</sup>Ga-DOTA peptidi è preferibile alla scintigrafia con Octreoscan®.

## 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 (<sup>111</sup>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 <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-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 <sup>68</sup>Ga-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 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-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. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-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 <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-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 <sup>68</sup>Ga-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. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, et al. *J Nucl Med* 2009;50(8):1214-1221.
14. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. *J Nucl Med* 2009;50(9):1427-1434.

## 2.6 Terapia biologica

### 2.6.1 Analoghi della somatostatina (SSA)

Nelle NEN in generale gli SSA producono miglioramento della sintomatologia clinica in oltre il 60% dei casi, stabilizzazione della crescita tumorale nel 30-50% e solo in rari casi determinano una regressione parziale del tumore. Gli esperti raccomandano l'uso degli SSA nelle NEN con sindrome associata e in quelle a basso grado di malignità non sindromiche se evolutive (1). L'evidenza di effetto antiproliferativo degli SSA nelle NEN toraciche deriva per lo più da studi retrospettivi su NET enteropancreatici (2) o su carcinoidi polmonari (3) (Livello di evidenza 3), dai quali si evidenziano considerevoli percentuali di stabilizzazione di malattie in progressione. Altri dati vengono da studi retrospettivi monocentrici di NET del piccolo intestino (4) o ampie casistiche epidemiologiche su NET di tutte le sedi (5), dai quali sembra emergere anche un impatto sulla sopravvivenza. Non esistono studi prospettici con octreotide o lanreotide specifici per NEN

toraciche. L'unico studio in tal senso è lo studio LUNA, randomizzato di fase II, a tre bracci, che confronta pasireotide (SSA che si lega a 4 dei 5 sottotipi recettoriali della somatostatina) con everolimus e con everolimus + pasireotide. Lo studio è al momento in corso ed i risultati non sono disponibili.

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 (6,7).

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.

## 2.6.2 Agenti a bersaglio molecolare

### 2.6.2.1 Everolimus

Uno studio ha analizzato l'espressione di mTOR fosforilata (p-mTOR) e del suo downstream p70-S6K (p-S6K) e 4EBP1 (p-4EBP1) in un'ampia serie di 218 NEN polmonari reseccate. Vi erano 24 CT metastatici, 73 CA, 60 LCNEC e 61 SCLC. In immunohistochimica livelli maggiori di p-mTOR e di p-S6K sono stati rilevati nei CT e CA rispetto agli altri due istotipi ( $p < 0.001$ ). Inoltre p-mTOR risultava positivamente associata con l'espressione dei sstr (1).

In preclinica è stato riportato un effetto antiproliferativo di everolimus sui carcinoidi polmonari (2)

Sulla base dei supposti meccanismi di resistenza ad everolimus, quali riattivazione di mTOR tramite akt ed IGF-IGFR esiste un rationale per associare everolimus ad octreotide, noto per la sua azione inibitrice sia su akt sia su IGF1 (3,4).

Carcinoidi polmonari e timici sono stati trattati con everolimus in diversi studi di popolazioni di NEN miste. Nessuno di tali studi era quindi 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 mg al dì, ma anche di 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 (5).

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 tratta, tuttavia, della maggiore casistica di NET polmonari mai trattati in uno studio clinico finora. L'analisi retrospettiva a posteriori 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 risultato statisticamente significativo tale dato è da considerare in clinica (6) (**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 tratta, 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 (7). Questo studio ha creato le basi per uno studio prospettico, randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, di fase III, che include pazienti con NET non funzionante, non pancreatico, in progressione radiologica (RADIANT-4). Un certo numero di carcinoidi polmonari e/o timici è stato quindi incluso in questo studio, il cui arruolamento è stato completato, con 270 pazienti inclusi. I risultati non sono ancora disponibili (8). Nello studio sono stati inclusi 302 pazienti (il 30% con NEN polmonari), 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. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di PFS valutato da un organo indipendente di radiologi, con risultati statisticamente positivi e significativamente migliori di quelli del braccio di controllo. I risultati verranno presentati al prossimo congresso ECCO/ESMO 2015 (European Society of Medical Oncology).

L'unico studio prospettico specifico per carcinoidi polmonari e timici è lo studio LUNA, attualmente in corso di arruolamento (9).

### Bibliografia

1. Righi L, Volante M, Tavaglione M, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling activation patterns in neuroendocrine tumors of the lung. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Oct 29;17(4):977-87.
2. Zatelli MC, Minoia M, Martini C, et al. Everolimus as a new potential antiproliferative agent in aggressive human bronchial carcinoids. *Endocr Relat Cancer* 2011; 17: 719-729.
3. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al: mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 66:1500-1508, 2006.
4. 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* 9:889-891, 1989
5. 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.
6. 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 Sep 10. doi: 10.1378/chest.12-1108.
7. 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* 23 (Supplement 9): ix376-ix382, 2012.
8. Everolimus Plus Best Supportive Care vs Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors (GI or Lung Origin) (RADIANT-4) *Clinicaltrials.gov* NCT01524783.
9. 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.

### 8.6.2.2 Sunitinib e bevacizumab

Nello studio di fase II pubblicato da Kulke su JCO nel 2008 107 pazienti con NET di varia origine erano stati trattati con sunitinib 50 mg al dì 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 (1).

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 (2). I pazienti erano randomizzati a ricevere bevacizumab + octreotide LAR o  $\alpha$ IFN + 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, attualmente in corso, che confronta l'efficacia di bevacizumab + octreotide LAR versus interferone + octreotide LAR. Non è possibile trarre dati conclusivi per i carcinoidi polmonari.

### Bibliografia

1. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ et al: Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–3410.
2. 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.

## 2.7 Chemioterapia nelle NEN ad alto grado

### 2.7.1 SCLC – Limited disease, LD

Il trattamento standard dei pazienti con SCLC in stadio limitato (LD) è rappresentato dalla chemioterapia e dalla radioterapia, sulla scorta dei dati di meta-analisi pubblicate nei primi anni '90 che hanno dimostrato come l'impiego della radioterapia nella malattia limitata determina un significativo beneficio, non solo in termini di progressione di malattia locale, ma anche di sopravvivenza globale (1, 2) (**Livello di evidenza 1+**).

I farmaci attualmente ritenuti più attivi nel trattamento del SCLC sono il cisplatino e l'etoposide somministrati in combinazione, in base ad uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato la combinazione di cisplatino ed etoposide con quella a 3 farmaci (ciclofosfamide, epirubicina e vincristina). (3).

In tale studio, che prevedeva l'arruolamento di pazienti sia con malattia limitata che estesa, per un totale di 436 pazienti randomizzati, quasi la metà (n = 214) presentava LD, mentre i rimanenti 222 avevano extended disease, ED.

I pazienti randomizzati nel braccio con 2 farmaci ricevevano 5 cicli con cisplatino alla dose di 75 mg/m<sup>2</sup> in combinazione con etoposide alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa al giorno 1, seguiti da etoposide alla dose di 200 mg/m<sup>2</sup> per via orale nei giorni 2-4, ogni 3 settimane.

Mentre i pazienti randomizzati nel braccio a 3 farmaci ricevevano 5 cicli di epirubicina alla dose di 50 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamide alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> e vincristina alla dose di 2 mg/m<sup>2</sup>, al giorno 1, ogni 3 settimane.

Inoltre era previsto che i pazienti con LD avviassero radioterapia concomitante a partire dal terzo ciclo di chemioterapia e che, al termine di tale trattamento, in caso di evidenza di risposta completa, venisse avviato trattamento radioterapico encefalico profilattico (vedasi "ruolo dell'irradiazione profilattica dell'encefalo nel SCLC).

I dati emersi dallo studio hanno mostrato una maggior efficacia per la combinazione di cisplatino ed etoposide, più evidente nel sottogruppo di pazienti con LD; infatti la percentuale di sopravvivenza a 2 e 5

anni è stata rispettivamente del 14% e del 5% per la combinazione a 2 farmaci versus il 6% e il 2% di quella a 3 farmaci ( $p=0.0004$ ), mentre l'analisi di sottogruppo ha mostrato una sopravvivenza globale mediana statisticamente significativa per i pazienti con LD (14.5 mesi per la combinazione a 2 farmaci versus 9.7 mesi per quella a 3 farmaci,  $p=0.001$ ), non evidenziata nel sottogruppo di pazienti con ED ( $p=0.21$ ) (**Livello di evidenza 1++**).

Altro studio randomizzato per pazienti con SCLC con LD è stato quello di Turrisi, in cui i pazienti venivano randomizzati ad eseguire il trattamento radioterapico concomitante alla chemioterapia o in una o in due somministrazioni quotidiane, dove lo schema di chemioterapia prevedeva la combinazione di cisplatino alla dose di 60 mg/m<sup>2</sup> al giorno 1 ed etoposide alla dose di 120 mg/m<sup>2</sup> ai giorni 1, 2, e 3 per 4 cicli ogni 3 settimane (4) (**Livello di evidenza 1++**).

Lo schema di Sundstrom e lo schema di Turrisi sono ad oggi considerati regimi standard per i pazienti con SCLC e LD.

Circa il trattamento standard in pazienti anziani con stadio LD, uno studio condotto sul gruppo di pazienti anziani randomizzati ad eseguire un trattamento di chemioterapia e radioterapia concomitante secondo schedula giornaliera singola o doppia, ha mostrato pari efficacia sia in termini di sopravvivenza (16% per i pazienti anziani con età > di 70 anni versus 22% dei pazienti d'età < 70 anni,  $p = 0.051$ ) che di controllo locale di malattia, a svantaggio di una maggiore tossicità soprattutto ematologica per i pazienti anziani. Nonostante ciò non vi è evidenza a sfavore di un trattamento standard nell'anziano con buon performance status (PS) (5) (**Livello di evidenza 1+**). Per quanto concerne i pazienti con PS > 2, uno studio di fase III condotto su questa popolazione di pazienti sia con malattia limitata che estesa, ha messo a confronto il trattamento standard cisplatino ed etoposide con il trattamento con carboplatino e gemcitabina, dove la combinazione con carboplatino e gemcitabina ha mostrato pari efficacia con un vantaggio in termini di tossicità rispetto al trattamento standard (6) (**Livello di evidenza 1-**).

Pertanto anche i pazienti con PS 2 possono giovare di un trattamento a base di platino potendo essere il SCLC particolarmente chemio-responsivo.

#### Bibliografia

1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1618-1624.
2. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10:890-895.
3. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
4. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999; 340:265-271.
5. Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89:1953-1960.
6. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax* 2009; 64:75-80.

### Ruolo dell'irradiazione profilattica dell'encefalo nel SCLC

L'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) rappresenta uno standard di trattamento per pazienti con SCLC sia in stadio limitato che esteso in risposta completa o parziale dopo chemio-radioterapia o solo chemioterapia.

Per quanto concerne lo stadio limitato, una meta-analisi su circa 950 pazienti con risposta completa al trattamento ha dimostrato che la PCI comporta un significativo incremento delle probabilità di sopravvivenza (20.7% versus 15.3%, HR 0.84,  $p < 0.001$ ) associata ad una riduzione del 25.3% del rischio di sviluppare metastasi cerebrali a tre anni (33.3% nei pazienti trattati con PCI versus il 58.6% nei non trattati, HR 0.46,  $p < 0.001$ ) e ad un incremento della probabilità di sopravvivenza libera da malattia in sede cerebrale, DFS (HR 0.75,  $p < 0.001$ ) (1) **(Livello di evidenza 1++)**.

Per quanto concerne lo stadio esteso, in uno studio randomizzato su 286 pazienti, la PCI ha dimostrato incrementare sia la DFS (14.7 versus 12 settimane) che la OS (6.7 versus 5.4 mesi) con una sopravvivenza ad 1 anno del 27.1% versus 13.3% (2) **(Livello di evidenza 1++)**.

Circa invece il "timing" di avvio della PCI, è stato dimostrato che l'avvio della PCI a meno di 4 mesi dall'inizio della terapia (HR 0.27,  $p < 0.0001$ ) o tra 4 e 6 mesi (HR 0.50,  $p = 0.0002$ ) diminuisce significativamente il rischio di sviluppare metastasi encefaliche, mentre l'avvio della PCI in un tempo maggiore di 6 mesi riduce tale vantaggio, pur ritardando il tempo di comparsa delle metastasi (HR 0.69,  $p = 0.01$ ) (3) **(Livello di evidenza 1++)**.

Per quanto concerne le dosi ed i frazionamenti di dose, il rischio di sviluppare metastasi encefaliche è inversamente proporzionale all'aumento della dose di PCI ( $p = 0.02$ ), dove maggiore è la dose minore è il rischio di sviluppare metastasi (8 Gy: HR 0.76;  $p = 0.6$ ; 25 Gy: HR 0.52;  $p < 0.00001$ ; 36 Gy: HR 0.27;  $p = 0.00001$ ).

In uno studio su 720 pazienti con malattia limitata in remissione completa, randomizzati a ricevere PCI alla dose di 25 Gy (2,5 Gy fx x 10 fx) oppure alla dose di 36 Gy (2 Gy fx/ 18 fx o 1,5 Gy /fx b.i.d./ x 16 giorni), la sopravvivenza a 2 anni è stata significativamente migliore nel gruppo trattato con la dose di 25 Gy in assenza di una differenza in incidenza di metastasi cerebrali a 2 anni tra i due gruppi (29% nel gruppo trattato con 25 Gy e 23% nel gruppo con 36 Gy) e dove una dose maggiore ha dimostrato comportare un maggior deterioramento delle funzioni cognitive e neurologiche (4) **(Livello di evidenza 1++)**.

Per tale ragione la PCI alla dose di 25 Gy rappresenta ad oggi il trattamento standard nel SCLC (5).

Circa il timing tra PCI e chemioterapia, la PCI non va eseguita in concomitanza con la chemioterapia perché ha dimostrato provocare un incremento della neurotossicità (6).

### Bibliografia

1. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341:476-484.
2. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 371:664-672
3. Suwinski R, Lee SP, Withers HR. Dose-response relationship for prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:797-806.
4. Johnson BE, Patronas N, Hayes W, et al. Neurologic, computed cranial tomographic, and magnetic resonance imaging abnormalities in patients with small-cell lung cancer: further follow-up of 6- to 13-year survivors. *J Clin Oncol* 1990; 8:48-56.
5. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial

irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:467-474.

6. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology: small-cell lung cancer. Available at <http://www.nccn.org> Accessed on Oct 30, 2009.

### 2.7.2 SCLC -Chemioterapia adiuvante e neoadiuvante

Per quanto concerne lo SCLC “very” LD, grande interesse è stato riscontrato fin dagli anni '80 circa il ruolo della chirurgia rispetto alla sola chemioterapia per i pazienti operati con diagnosi intraoperatoria o patologica di SCLC T1-2 N0.

In uno studio di Shields et al. sono stati valutati 148 pazienti con SCLC-LD operati, di cui 80 avevano ricevuto a seguire chemioterapia adiuvante, mentre 68 sola chirurgia resettiva.

La sopravvivenza globale è risultata del 23% a 5 anni, con una maggior vantaggio per lo stadio I (60% a 5 anni) e un minor vantaggio in caso di interessamento linfonodale (N1) (1) (**Livello di evidenza 1+**).

In seguito ulteriori dati in letteratura hanno confermato la maggior efficacia in termini di sopravvivenza della chemioterapia adiuvante negli stadi precoci di malattia (2-4) (**Livello di evidenza 1+**).

Per quanto concerne il ruolo della chemioterapia neoadiuvante, uno studio randomizzato prospettico condotto dal Lung Cancer Study Group ha valutato pazienti con SCLC e stadio T1-T2 N1 (erano esclusi pazienti allo stadio I) tutti trattati con 5 cicli di chemioterapia secondo lo schema CAV (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina) e successivamente, i pazienti che presentavano risposta clinico-radiologica, venivano randomizzati a chirurgia versus sola chemioterapia (tutti ricevevano inoltre un trattamento radioterapico toracico ed encefalico).

I dati ricavati da questo studio non hanno mostrato differenze in termini di sopravvivenza tra i due gruppi, con una sopravvivenza mediana di 15 mesi ed un tasso di sopravvivenza a 2 anni pari al 20% (5) (**Livello di evidenza 1-**).

### Bibliografia

1. Shields TW, Higgins GA Jr, Matthews MJ, et al. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:481-488.
2. Miyazawa N, Tsuchiya R, Naruke T, et al. A clinicopathological study of surgical treatment for small cell carcinoma of the lung. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16:297-307.
3. Lucchi M, Mussi A, Chella A, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:689-693.

4. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, et al. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer: the University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:385–393.
5. Lad T, Piantadosi S, Thomas P, et al. A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest* 1994; 106:320S–323S.

## 2.7.4 SCLC - extended disease, ED

### 2.7.4.1 Terapia di prima linea

Per quanto concerne la malattia estesa (ED), lo standard di trattamento è rappresentato dalla chemioterapia contenente platino, come dimostra lo studio randomizzato di fase III di Sundstrom su pazienti con malattia sia limitata che estesa, in cui la combinazione di cisplatino ed etoposide ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto alla combinazione a 3 farmaci (ciclofosfamide, epirubicina e vincristina), pur rilevando un maggior vantaggio per lo stadio LD (1) (**Livello di evidenza 1++**).

Uno studio giapponese randomizzato di fase III (2) (**Livello di evidenza 1+**) ha confrontato la combinazione standard di cisplatino ed etoposide con la doppietta sperimentale cisplatino ed irinotecan, dove il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo ( $p=0.002$ ) per la combinazione di cisplatino ed irinotecan in termini di sopravvivenza globale (12.8 mesi versus 9.4 mesi), con un tasso di sopravvivenza ad 1 anno del 58.4% versus il 37.7% ed un HR del 0.60 (95% CI 0.43 - 0.83), dati non confermati successivamente da due studi americani (3, 4) (**livello di evidenza 1+**) con disegno simile, in cui la combinazione di cisplatino ed irinotecan non ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza rispetto alla combinazione standard. Tali dati contrastanti sono stati successivamente raccolti in una meta-analisi di confronto tra lo standard platino ed etoposide versus il trattamento sperimentale platino ed irinotecan, per un totale di 2027 pazienti, in cui non sono emerse differenze tra i due trattamenti fatta eccezione per un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza per il braccio con irinotecan (HR 0.81, intervallo di confidenza al 95% 0.71-0.93;  $p = 0,003$ ) ed in termini di tossicità, dove la combinazione con l'etoposide si è dimostrata più mielotossica, mentre quella con l'irinotecan ha mostrato una maggiore tossicità gastro-intestinale (5) (**Livello di evidenza 1++**).

In considerazione dei dati confondenti ad oggi presenti in letteratura, la combinazione di cisplatino ed irinotecan non può ad oggi essere considerata un'alternativa al trattamento standard con cisplatino ed etoposide.

Per quanto concerne l'uso del carboplatino in sostituzione del cisplatino, non abbiamo al momento studi di confronto tra i due farmaci, specie per quanto riguarda i pazienti con LD, e dai dati estratti dalla letteratura emerge solo una differenza in termini di tossicità con risultati sovrapponibili in termini di efficacia.

Una meta-analisi degli studi randomizzati di confronto tra regimi con cisplatino e carboplatino presenti in letteratura, su un totale di 663 pazienti, non ha mostrato alcun vantaggio di un regime rispetto all'altro sia in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio [HR] 1.08, intervallo di confidenza al 95% 0.92-1.27;  $p = 0.37$ ) e sopravvivenza libera da progressione (HR 1.10, intervallo di confidenza al 95% 0.94-1.29;  $p = 0.25$ ), mentre è stata evidenziata differenza in termini di tossicità con maggiore mielotossicità per i regimi contenenti carboplatino e tossicità non ematologica per quelli contenenti cisplatino (6) (**Livello di evidenza 1++**).

Nessuna differenza è stata riscontrata in base al sesso, allo stadio, all'età e al performance status.

Concludendo, la scelta del sale di platino da adoperare deve essere basata sul profilo di tossicità e sulle patologie concomitanti del paziente, preferendo la combinazione di carboplatino ed etoposide come trattamento standard in pazienti anziani o con PS2.

#### Bibliografia

1. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20:4665-4672.
2. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
3. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2038-2043.
4. Lara PN, Natale RB, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol* 2009; 27:2530-2535.
5. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:470-472.
6. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012 May 10;30(14):1692-8.

#### 2.7.4.4 Terapia di seconda linea

In gran parte dei pazienti con SCLC la malattia tende a recidivare anche dopo una risposta al trattamento di prima linea ed in base al tempo di recidiva i pazienti possono essere classificati in “sensibili”, quando la malattia recidiva dopo un lungo tempo dalla fine del trattamento di prima linea; “resistenti”, quando la malattia recidiva in meno di 3 mesi dal termine della terapia di prima linea; “refrattari” quando la progressione avviene durante il trattamento stesso di prima linea.

Alla luce di ciò la probabilità di risposta ad un trattamento di seconda linea può essere desunta dalla risposta e dalla durata della risposta stessa al trattamento di prima linea.

Pertanto i pazienti “resistenti” o “refrattari” hanno una scarsa probabilità di risposta ad un trattamento di seconda linea, mentre quelli “sensibili”, specie qualora la malattia sia recidivata dopo un periodo di tempo > 6 mesi, potrebbero giovare del rechallenge della stessa chemioterapia di prima linea, anche se tale pratica non è supportata da forti evidenze in letteratura.

Il primo studio di fase III condotto su 211 pazienti con SCLC con un'iniziale risposta al trattamento di prima linea e recidiva dopo almeno 60 giorni dal trattamento stesso, randomizzava i pazienti a ricevere o un trattamento con topotecan endovena somministrato alla dose di 1.5 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni ogni 3 settimane o una combinazione a 3 farmaci (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina, CAV).

I dati emersi dallo studio hanno evidenziato un vantaggio in termini di percentuale di risposte obiettive per il braccio con topotecan versus il braccio con la combinazione a 3 farmaci (OR 24.3% versus il 18.3% rispettivamente), risultato tuttavia non statisticamente significativo ( $p=0.285$ ), mentre non sono emerse differenze significative tra i due bracci di trattamento in termini di tempo mediano alla progressione (13.3 versus 12.3 settimane, rispettivamente) e sopravvivenza globale (25 versus 24.7 settimane, rispettivamente).

Unica differenza significativa tra i due bracci di trattamento riguardava la tossicità, lì dove è stata evidenziata una maggior incidenza di neutropenia G4 nel braccio con la combinazione a 3 farmaci e di anemia e piastrinopenia G3-4 nel braccio con il topotecan.

Dal punto di vista della remissione dei sintomi, il topotecan ha dimostrato un'efficacia maggiore statisticamente significativa rispetto alla polichemioterapia per quanto concerne la dispnea, l'astenia, l'anoressia e la disfonia (1) (**Livello di evidenza 1+**).

In un altro studio randomizzato di fase III, che confrontava il trattamento con topotecan orale, alla dose di 2.3 mg/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni ogni 3 settimane, con la sola terapia di supporto in 141 pazienti progredienti dopo la terapia di prima linea, il braccio di trattamento con topotecan orale ha dimostrato di incrementare significativamente, rispetto alla sola terapia di supporto, la sopravvivenza globale (25.9 versus 13.9 settimane,  $p = 0.0104$ ), con un maggior controllo dei sintomi, nonostante una maggiore tossicità ematologica (2) (**Livello di evidenza 1-**).

In un ulteriore studio di fase III, di confronto tra la formulazione endovena ed orale di topotecan, su 309 pazienti con SCLC recidivato ed un tempo libero da progressione di almeno 90 giorni, non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra la formulazione orale e quella endovenosa (32 settimane versus 35 settimane, rispettivamente), mentre in termini di tossicità la formulazione orale ha mostrato una maggior incidenza di piastrinopenia e diarrea, mentre quella endovenosa una maggior incidenza di anemia (3) (**Livello di evidenza 1+**).

Altro farmaco sperimentato nel trattamento di II linea del SCLC è stata l'amrubicina, un'antraciclina sintetica, sulla quale sono stati condotti diversi studi, ma la maggior parte su pazienti asiatici.

In uno studio di fase III randomizzato, condotto su 673 pazienti occidentali con SCLC in progressione dopo un trattamento di I linea, che confrontava il trattamento con l'amrubicina versus quello con topotecan, non è stata dimostrata alcuna differenza tra i due bracci in termini di sopravvivenza, con solo un maggior tasso di risposte a vantaggio dell'amrubicina (31% versus 17%) (4) (**Livello di evidenza 1+**).

Pertanto, ad oggi, l'unico farmaco registrato per il trattamento di seconda linea del SCLC è il topotecan sia nella formulazione endovenosa che in quella orale.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con SCLC in progressione dopo un trattamento di prima linea, con performance status 0-2 (ECOG), potrebbero ricevere un trattamento di seconda linea con topotecan a scopo sintomatico (1).	Positiva debole

## Bibliografia

1. Von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:658–667.

2. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with elapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5441-5447.
3. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2086-2092.
4. Jotte R, Pawel JV, Spigel DR, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan (Topo) as second-line treatment for small-cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol* 2011; 29(15S):453s (abstr 7000).

## 2.7.4 LCNEC

### 2.7.4.1 LCNEC LD ed ED

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 sia nello stadio limitato che nella malattia estesa.

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)**.

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)**.

Per quanto riguarda la chemioterapia adiuvante, 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% (3) **(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 ( $P < 0,0444$ ) (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 forti sull'approccio chirurgico-chemioterapico nei pazienti con LCNEC in stadio limitato.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I pazienti con LCNEC con malattia limitata ed avanzata e buone condizioni cliniche potrebbero essere trattati con una chemioterapia di prima linea con sali di platino ed etoposide (1, 2).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	I pazienti con LCNEC localmente avanzato resecato radicalmente potrebbero essere trattati con terapia adiuvante contenente cisplatino o carboplatino + etoposide (3,4).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	I pazienti con LCNEC localmente avanzato resecabile radicalmente non dovrebbero ricevere un trattamento di induzione con sali di platino ed etoposide (5,6).	<b>Negativa debole</b>

#### 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. 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.
4. 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.
5. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected 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.

### 2.7.5.2 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 delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I pazienti con LCNEC e malattia avanzata potrebbero essere trattati con una chemioterapia di seconda linea basata su regimi validi per il trattamento del SCLC (1).	<b>Positiva debole</b>

#### Bibliografia

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

## 2.8 Chemioterapia nelle NEN a basso grado

### 2.8.1 Terapia adiuvante

Il carcinoma 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 carcinoma tipico, il trattamento chemioterapico adiuvante è sconsigliato.

Nel paziente affetto da carcinoma atipico polmonare radicalmente resecato, invece, la sopravvivenza globale a 5 anni è del 44-78%. Recentemente è stato evidenziato che l'interessamento linfonodale influenza profondamente e in maniera negativa la prognosi, con sopravvivenze a 5 anni di 78.8% nei casi N1 e di 22.2% nei casi N2 (1) (**Livello di evidenza 3**). Pertanto in questi ultimi potrebbe essere ipotizzato un trattamento chemioterapico adiuvante, ma al momento non vi sono studi che ci consentano di dirimere quali pazienti trattare e quale tipo di chemioterapico somministrare. Non vi sono inoltre dati che suggeriscano che la chemioterapia adiuvante possa determinare un incremento della sopravvivenza o dell'intervallo libero da malattia.

### 2.8.2 Malattia avanzata

Il trattamento medico sistemico è riservato ai casi di malattia inoperabile ed è lo standard di cura qualora vi siano metastasi. 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).

Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno dimostrato, tassi di risposta obiettiva generalmente non superiori al 20%, pertanto si tende a riservare una mono-chemioterapia a pazienti pretrattati o a pazienti con scarso performance status o comorbidità di rilievo. Dal 1968 in poi sono stati pubblicati studi di fase 2 o 3, caratterizzati da casistiche non omogenee e da criteri di valutazione della risposta alle volte non ben definiti. I farmaci utilizzati in monochemioterapia sono stati il 5-fluorouracile, il cisplatino, il carboplatino, l'irinotecan, la temozolomide, la gemcitabina, l'etoposide, la doxorubicina, la streptozotocina, la dacarbazina, il paclitaxel, il docetaxel, il pemetrexed.

I regimi di polichemioterapia hanno mostrato maggiore attività, come emerge da analisi retrospettive e studi di fase II e pertanto sono da preferire, in assenza di controindicazioni. La polichemioterapia è in grado di determinare risposte parziali radiologiche solo nel 5%-10%, ma le stabilità di malattia raggiungono il 30%-50%, con risposte sintomatiche nel 40%-60% dei casi. Tuttavia non dobbiamo dimenticare che tali risultati sono estrapolati da studi condotti su pazienti affetti da NEN di qualsiasi sede anatomica e in cui sono inseriti anche i pazienti con carcinoidi bronchiali e timici. Questo ovviamente ci porta a dover ridurre i livelli di evidenza degli studi, anche per i trial ben condotti e con bassa probabilità di bias.

### 2.8.3 Chemioterapia concomitante a terapia con gli analoghi della somatostatina

La somministrazione concomitante di chemioterapia e terapia biologica con gli analoghi della somatostatina, rimane controversa. Il razionale 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 2, 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. È stato osservato un tasso di risposte del 17.8% e l'intervallo mediano libero da progressione di malattia è stato di 17.8 mesi (13) (**Livello di evidenza 3**). Altri studi clinici di fase 2, sembrerebbero supportare l'associazione di chemioterapia e terapia biologica, ma al momento mancano studi randomizzati disegnati per rispondere a tale quesito.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
-----------------------------	-------------------------	-----------------------------

		clinica
<b>D</b>	Nei pazienti con carcinoidi del polmone e del timo localmente avanzati o metastatici una chemioterapia contenente streptozotocina* potrebbe essere considerata (3).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Nei pazienti con carcinoidi del polmone e del timo localmente avanzati o metastatici una chemioterapia con temozolomide potrebbe essere considerata (4,5).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Nei pazienti con carcinoidi del polmone e del timo localmente avanzati o metastatici una chemioterapia con oxaliplatino e fluoropirimidine potrebbe essere considerata (11).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	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 considerato (13).	<b>Positiva debole</b>

\*La streptozotocina non è in commercio in Italia

### Bibliografia

- Cardillo G, Sera F, Di Martino M, Graziano P, Giunti R, Carbone L, Facciolo F, Martelli M. Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after resection. *Ann Thorac Surg*, 2004 77(5): 1781-1785.
- Lim E, Goldstraw P, Nicholson G, Travis WD, Jett JR, Ferolla P, Bomaji J, Rusch VW, Asamura H, Skogseid B, Baudin EE, Caplin M, Kwekkwboom D, Brambilla E, Crowley J. Proceedings of the IASLC International Workshop on Advances in Pulmonary Neuroendocrine Tumors 2007. *J Thorac Oncol*. 2008;3: 1194–1201.
- Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG; 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 Aug 1;23(22):4897-904.
- Eklebad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, 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 13(10): 2986-2991.
- Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Oberg K, Granberg D. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 2013 98(2): 151-155.
- Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clarke JW, Bhargava P, Miksad R, Blaszkowsky L, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Zheng H, Fuchs CS, Kulke MH. Prospective study of Bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced Neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012 30: 2024: 2963-2968.
- 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.
- 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.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

## 2.9 Chirurgia

### 2.9.1 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 sternotoracomici 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 retrospettivo 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 retrospettivamente 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 reseccabile, puo' essere indicato un re-intervento resettivo. Lo studio condotto da Economopoulos (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 soggetti 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'esiguità del numero ed il carattere retrospettivo della serie, per quanto pluricentrica, ne costituiscono fattore di potenziale confondimento (8,9) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	I pazienti con carcinoide tipico o atipico del timo localizzato o localmente avanzato resecabile, devono essere sottoposti a chirurgia radicale del tumore primitivo e a linfadenectomia radicale (1, 2).	<b>Positiva forte</b>

## 2.9.2 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 ultimi 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 retrospettivo 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 linfonodale metastatico (12) (**Livello di evidenza 4**).

Pazienti affetti da carcinoidi atipici necessitano di una chirurgia oncologicamente radicale. In questa 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 paranchimale (sleeve lobectomy) risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella della lobectomia e, pertanto, le procedure di broncoplastica, laddove necessarie, appaiono da preferirsi a più estese procedure demolitive quali la pneumonectomia (13) (**Livello di evidenza 3**).

In uno studio retrospettivo 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 metastasi sono stati indicati come i principali fattori prognostici. Machuca et al hanno condotto un review retrospettivo 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 (14) **(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 (15) Si tratta di uno studio multicentrico spagnolo i cui dati sono stati raccolti retrospettivamente dal 1980 al 1997 e prospettivamente dal 1998 al 2002; su un totale di 569 carcinoidi 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 (16); 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 microcitoma resecabile, osservando, con un follow up di 10 anni, una sopravvivenza complessiva nel braccio radioterapia 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 sopravvissuto a 10 anni è stato osservato nella serie chirurgica mentre tre sopravvissuti sono stati evidenziati nella serie radioterapica; la sopravvivenza media nella serie chirurgica è stata di 199 giorni mentre in quella radioterapica di 300 con un riscontro di differenza statisticamente significativa (17) **(Livello di evidenza 1++)**.

Vi sono, tuttavia, alcuni scenari in cui la chirurgia può 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 (18).

Tutti i pazienti che vengono candidati a chirurgia con diagnosi di microcitoma devono avere uno staging pre operatorio del mediastino eseguito con broncoscopia con biopsia linfonodale transbronchiale o mediastinoscopia (19).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I pazienti con carcinoide tipico o atipico del polmone localizzato o localmente avanzato resecabile, devono essere sottoposti a chirurgia radicale del tumore primitivo con massima preservazione del parenchima polmonare e linfadenectomia radicale (13, 14)	<b>Positiva forte</b>

## 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 carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 *J Intern Med* 1998;243:501-5.
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 prognostic 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 neuroendocrine 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. Machica TN et al Surgical treatment of bronchial carcinoid tumors: a single-center experience *Lung Cancer* 2010;70(2):158-162.
15. 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.
16. Leighl NB et al Small cell lung cancer in: Patterson GA, ed. *Pearson's Thoracic and esophageal surgery* 3rd Edition, Philadelphia: Churchill Livingstone –Elsevier;2008:825-840.
17. Fox W et al Medical Research Council comparative Trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. Ten year follow up *Lancet* 1973;2(7820):63-65.
18. Spaggiari et al Small cell lung cancer *ESTS Textbook*, Chapter 63, in press.
19. Inoue et al Results of preoperative mediastinoscopy for small cell lung cancer *Ann Thorac Surg* 2000; 70(5):1620-1623.

## 2.10 Aspetti endoscopici terapeutici

### 2.10.1 Broncoscopia rigida

Le NEN polmonari spesso si presentano con il coinvolgimento delle vie aeree centrali in lesioni singole per i CT o più diffuse nei casi di CA e LCNEC.

La presenza delle lesioni endoluminali singole o l'invasione delle vie aeree centrali possono condizionare ostruzione bronchiale con conseguente dispnea e/o emottisi severa.

Tali lesioni possono essere trattate tramite la broncoscopia rigida per l'emostasi, per la disostruzione palliativa definitiva o quale trattamento neoadiuvante al successivo trattamento chirurgico radicale.

Nelle lesioni neoplastiche con coinvolgimento bronchiale bulky, la disostruzione meccanica laser assistita 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**).

Il successo della disostruzione broncoscopica dipende della pervietà della 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 pedunculata 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 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 delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La broncoscopia rigida potrebbe avere un ruolo terapeutico in casi di infiltrazione delle vie aeree condizionante ostruzione (1-5).	<b>Positiva debole</b>

#### 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.

## 2.11 Terapia radiorecettoriale (vedasi parte generale)

### 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 <sup>68</sup>Ga-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).

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 sicuramente 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
<b>Waldherr</b>	2001	<sup>90</sup> Y-DOTATOC	41 7	Mista Polm.	2 15	22 15	12 nd	49 70	15 0
<b>Waldherr</b>	2002	<sup>90</sup> Y-DOTATOC	39 3	Mista Polm.	5 0	18 0	nd nd	65 100	11 0
<b>Valkema</b>	2006	<sup>90</sup> Y-DOTATOC	58	GEP	0	9	12	61	19
<b>Kwekkeboom</b>	2008	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	310	GEP	2	28	16	35	20
<b>Bodei</b>	2011	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	51 5	Mista Polm.	2 0	27 40	26 40	27 20	18 0
<b>Filice</b>	2012	<sup>90</sup> Y/ <sup>177</sup> Lu-DOTATOC	59 13	Mista Polm.	2 0	40 62	Nd nd	40 23	18 15
<b>Mariniello</b>	2015	<sup>90</sup> Y/ <sup>177</sup> Lu-DOTATOC	117	Polm.	nd	nd	nd	nd	nd

#### Bibliografia

1. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Ann Oncol 2001;12(7):941-945.
2. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. J Nucl Med 2002;43:610-616.

3. 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. Valkema R, Pauwels SA, Kvoles LK, et al. *J Nucl Med* 2005;46:83S-91S.
4. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
5. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(12):2125-2135.
6. Radiolabeled somatostatin analogues therapy in advanced neuroendocrine tumors: a single experience. Filice A, Fraternali A, Frasoldati A, et al. *J Oncol* 2012;2012:320198. doi: 10.1155/2012/320198.
7. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
8. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2416-2423.
9. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. *J Clin Oncol* 2004;22:2724-2729.

### 3 Carcinoma a cellule di Merkel

#### 3.1 Note introduttive

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC, *Merkel cell carcinoma*), precedentemente denominato carcinoma trabecolare, fu descritto per la prima volta da Toker nel 1972. Nasce dalle cellule neuroendocrine cutanee ed ha tendenza alla metastatizzazione regionale e a distanza. Colpisce più spesso i soggetti anziani, il distretto testa-collo, il genere femminile. L'etiologia 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 (1). 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 (2,3). E' stata osservata forte correlazione della presenza del virus con stati di alterata risposta immunitaria cellulo-mediata (4,5).

#### Bibliografia

1. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2013;39:232-8.
2. 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.
3. 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 with higher viral abundance and better clinical outcome. *Int J Cancer* 2010;127:1493-6.
4. Robak E, Biernat W, Krykowski E, Jeziorski A, Robak T. Merkel cell carcinoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab. *Leuk Lymphoma* 2005;46:909-14.
5. Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, Landgren O, Barchana M, Polliack A. Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma – a population based study of 335 cases with neuroendocrine skin tumour. *Br J Haematol* 2012;157:457-62.

### 3.2 Diagnostica

Clinicamente è possibile solo una diagnosi presuntiva di MCC. E' stato coniato a tal proposito l'acronimo AEIOU, che sta per *asymptomatic/lack of tenderness, expanding rapidly, immune suppression, older than age 50, and UV-exposed site on a person with fair skin* (1).

#### 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.

#### 3.2.1 Diagnostica anatomico-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, trasecolare e diffusa. Il loro significato prognostico ha uno scarso livello di evidenza (1).

Le cellule tumorali esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini.

Citocheratine ad ampio spettro ( AE1/AE3, CAM5.2) e citocheratina 20 (CK 20) sono espresse in forme morfologicamente diverse ( dot-like-paranucleare, cap-like paranucleare o citoplasmatica diffusa).

I marcatori neuroendocrini sono sempre espressi (sinaptofisina, cromogranina A, CD 56 e altri ).

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. I marcatori che maggiormente contribuiscono alla diagnosi differenziale sono la CK20 e il TTF1 (12). CK 20 è raramente espressa nello SCLC mentre lo è intensamente nel MCC; al contrario TTF1 è presente nella maggior parte degli SCLC del polmone come pure nel 40% di localizzazioni extrapolmonari di SCLC (2,3).

L'espressione di TTF1 non si osserva nei MCC anche se recentemente Ishida et al. hanno riportato un singolo caso di MCC con positività per TTF1 (4).

Occorre poi tenere presente che esistono MCC negativi per CK20 e TTF1 (5)

Recentemente Filtenborg-Barnkob e Bzorek hanno riportato che la proteina di fusione ALK è costantemente espressa nei MCC e assente negli SCLC (6). La specificità dell'espressione di ALK (clone D5F3) per i MCC è prossima al 100%.

La presenza di espressione di neuro filamenti in forma di dot-like structures paranucleari nei MCC è ampiamente nota sin dagli anni 80, è più specifica della CK20, tuttavia è ampiamente sotto utilizzata nella maggior parte dei laboratori di istopatologia (7).

ISL1 un marcatore neuroendocrino molto espresso nei tumori pancreatici ben differenziati, è presente nel 90% dei MCC. Tuttavia esso colora intensamente i citoplasmi degli SCLC, dei carcinomi midollari della tiroide, dei feocromocitomi e dei neuroblastomi (7).

Si riportano di seguito marcatori non neuroendocrini frequentemente espressi nel MCC che possono essere per sostenere la diagnosi, ma non sono specifici per MCC.

- a) KOC-IMP3 (K homology domain-containing protein overexpressed in cancer) è presente nel 90% dei MCC soprattutto nei casi biologicamente più aggressivi (8).
- b) PAX8 (paired box gene 8). L'espressione di PAX8 è utile nel discriminare tumori neuroendocrini ben differenziati pancreatici (primitivi o secondari) da quelli che si sviluppano in sede extrapancreatica ( ileo, polmone, duodeno ecc) (9). I carcinomi neuroendocrini di alto grado esprimono PAX8 a prescindere dalla sede e MCC è positivo nel 90% dei casi (10).
- c) MCC esprime anche marcatori della linea linfoide B come, ad esempio PAX5 (paired box gene 5) nella quasi totalità dei casi (11) e TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) tra il 53 al 78% negli studi riportati (12, 13). Queste osservazioni portarono alla recente formulazione della teoria che MCC sia una neoplasia ad origine dalle cellule linfoidi B (11).

MCPyV potrebbe cioè trasformare linfociti pro/pre-B in cellule del MCC.

d) VDR (Vitamin D receptor) è presente in tutti i MCC studiati (14).

#### 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 cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology* 2005;46:622–34.
2. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell 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. Extrapulmonary small cell carcinoma: a clinicopathological study with identification of potential diagnostic mimics. *Histopathology* 2012;61:454–64.
4. Ishida M, Okabe H. Merkel cell carcinoma concurrent with Bowen's disease: two cases, 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. 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. *Mod Pathol* 2013;26:995–1003.
9. Pryor JG, Simon RA, Bourne PA, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. Merkel cell carcinoma expresses K homology domain-containing protein overexpressed in cancer similar to other high-grade neuroendocrine carcinomas. *Hum Pathol* 2009;40:238–43.
10. Haynes CM, Sangoi AR, Pai RK. PAX8 is expressed in pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors and in extrapancreatic poorly differentiated neuroendocrine carcinomas in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathol* 2011;119:193–201.
11. Sangoi AR, Cassarino DS. PAX-8 expression in primary and metastatic Merkel cell carcinoma: an immunohistochemical analysis. *Am J Dermatopathol* 2013;35:448–51.
12. Zur Hausen A, Rennspiess D, Winnepenninckx V, Speel EJ, Kurz AK. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res* Q62013
13. Sur M, Al Ardani H, Ross C, Alowami S. TdT expression in Merkel cell carcinoma: potential diagnostic pitfall with blastic hematological malignancies and expanded immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 2007;20:1113–20
14. Kolhe R, Reid MD, Lee JR, Cohen C, Ramalingam P. Immunohistochemical expression of PAX5 and TdT by Merkel cell carcinoma and pulmonary small cell carcinoma: a potential diagnostic pitfall but useful discriminatory marker. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:142–7.

### 3.2.2 Diagnostica strumentale radiologica (vedasi parte generale)

### 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 soprattutto nel carcinoma mammario e nel melanoma, ma con esperienze di rilievo 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 immunohistochimico 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.

### 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., nel 2010, su 18 pazienti riporta una modifica dello staging nel 33% dei casi e nel management nel 43% (6). Questi dati vengono confermati da Maury G. nel 2011 su 15 pazienti (cambio di management nel 46% dei casi) (7).

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. Durante la 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 (8).

In un recente lavoro retrospettivo in cui sono stati analizzati 66 pazienti dello 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 (9).

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 recettori della somatostatina, soprattutto il sottotipo 2, che possono essere evidenziati in vivo mediante peptidi analoghi della somatostatina radiomarcati. 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 (10).

Recentemente, la disponibilità della PET/CT con DOTA-peptidi marcati con 68Ga, rivelatasi più sensibile della scintigrafia nello studio delle neoplasie neuroendocrine esprimenti i recettori della somatostatina, 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”. È 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 (11).

#### 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. 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
7. 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.
8. 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*. 2013 Apr;68(4):592-9.

9. 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.
10. 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.
11. 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 dell' American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM system 2010 (1).

#### Categorie T

TX: Il tumore primitivo non è valutabile

T0: Nessuna evidenza di tumore primitivo. (per esempio il tumore è stato trovato nei linfonodi, ma il tumore principale non è stato trovato)

Tis: Carcinoma in situ: il tumore è confinato all'epidermide, lo strato più esterno della cute. (questo è estremamente raro per il MCC)

T1: il tumore è  $\leq$  2 cm di diametro

T2: il tumore è  $>$  2 cm di diametro ma  $<$  5 cm

T3: il tumore è  $>$  5 cm di diametro

T4: il tumore infiltra i tessuti adiacenti, come fascia muscolare, muscolo, osso, cartilagine.

#### Categorie N

NX: i linfonodi regionali non sono valutabili

N0: i linfonodi regionali non sono interessati dal tumore

cN0: i linfonodi regionali non sembrano interessati dal tumore (obiettivamente ed agli esami strumentali), ma non sono stati sottoposti a biopsia

pN0: i linfonodi regionali non sono interessati dal tumore all'esame istologico

N1a: i linfonodi regionali sono interessati microscopicamente dal tumore all'esame istologico, micrometastasi

N1b: i linfonodi regionali sono interessati macroscopicamente dal tumore all'esame istologico, macrometastasi.

N2: il tumore si è diffuso verso i linfonodi regionali senza raggiungerli, in forma di localizzazioni dermiche, ipodermiche o sottocutanee: metastasi in transit

#### Categorie M

M0: nessuna diffusione metastatica agli organi a distanza

M1a: il tumore si è diffuso ad altre aree cutanee, ai tessuti sottocutanei, o ai linfonodi a distanza

M1b: metastasi polmonari

M1c: metastasi extrapolmonari

#### Stadi

Stadio 0

	Tis, N0, M0
Stage IA	T1, pN0, M0
Stage IB	T1, cN0, M0:
Stage IIA	T2 or T3, pN0, M0
Stage IIB	T2 or T3, cN0, M0
Stage IIC	T4, N0, M0
Stage IIIA	qualsiasi T, N1a, M0
Stage IIIB	qualsiasi T, N1b o N2, M0
Stage IV	qualsiasi T, qualsiasi N, M1(a, b, o c)

### Bibliografia

1. American Joint Committee on Cancer, "Merkel cell carcinoma," in *AJCC Cancer Staging Handbook*, pp. 377–386, Springer, New York, NY, USA, 2010.

## 3.4 Trattamento locoregionale

### 3.4.1.3 Chirurgia

#### 3.4.1.2 Chirurgia della lesione primitiva

La chirurgia è il trattamento primario del carcinoma di Merkel.

Il trattamento del MCC localizzato (stadio TNM I e II) cioè in assenza di metastasi linfonodali regionali o a distanza richiede la resezione chirurgica ampia, 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 di casi 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.

Alcuni autori hanno proposto una tecnica di chirurgia micrografica chiamata tecnica 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**).

### 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.1.2007. <http://www.nccn.org>).

### 3.4.1.3 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).

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  $\leq 1,0$  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 clico 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 dovrebbe essere eseguita in concomitanza all'exeresi 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 meta-analisi 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 meta-analisi (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 immunistochemica 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 carcinoma di Merkel, la biopsia del linfonodo sentinella ha permesso di identificare la presenza di micrometastasi in un terzo dei casi. La recidiva loco-regionale è emersa nel 56% dei pazienti con linfonodo sentinella positivo e nel 39% dei pazienti con linfonodo sentinella negativo (17). L'analisi immunohistochimica 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 linfonodo sentinella (18, 19).

Come per altre malattie, l'affidabilità della biopsia del linfonodo sentinella 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.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Il MCC in stadio I e II dovrebbe essere trattato con ampia resezione chirurgica con margini negativi e conservazione funzionale oppure con biopsia del LS (1,5,15).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Il MCC in stadio III (stadio IIIA con BLS positiva e stadio IIIB) deve essere trattato con ampia resezione chirurgica con margini negativi e conservazione funzionale e linfadenectomia (CLND e ELND, per gli stadi IIIA e IIIB rispettivamente) (7,14,21).	<b>Positiva debole</b>

#### Bibliografia

- Tai P. A practical update of surgical management of merkel cell carcinoma of the skin. ISRN Surg 2013; 2013: 850797.
- 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.
- 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.
- O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma. Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. Dermatol Surg 1997; 23: 929-933.
- 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.
- 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.
- 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  $\leq 1.0$  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; 110(1):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.

### 3.4.2 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. 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 (1) **(Livello di evidenza 2+)**.

Le linee guida NCCN version 1.2013, propongono nel caso di malattia macroscopica residua o non resecabile dosi superiori, di 60-66 Gy (2) **(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 un 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 (3) (**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 (4) (**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 (5) (**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 un numero di pazienti triplo rispetto a quello analizzato, per poter dare una rilevanza statistica al dato.

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 (6,7,8) (**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 (9); 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.

Nel caso invece di LS negativo va considerata con cautela l'irradiazione con dosi di 46-50 Gy nel caso di pazienti con MCC del distretto testa-collo ove è possibile un'alterazione delle vie di drenaggio linfatico, mentre non è consigliabile irradiare i linfonodi ascellari ed inguinali (vedi NCCN Version 1.2013) nel caso di LS negativo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	La RT sulla sede del tumore primitivo non resecabile dovrebbe essere proposta.	<b>Positiva debole</b>
<b>B</b>	La RT adiuvante sui linfonodi regionali dovrebbe essere proposta in caso di pN+ o di LS+ (6-8).	<b>Positiva debole</b>
<b>B</b>	La RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo dovrebbe essere proposta (4,5).	<b>Positiva debole</b>

## Bibliografia

- 1 The role of radiotherapy alone in patients with Merkel cell carcinoma: reporting the Australian experience of 43 patients. Veness M, Foote M, GebSKI BA et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78 (3): 703-709, 2010.
- 2 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Merkel Cell carcinoma (Version 1.2013).
- 3 Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. Jouary T, Layral C, Dreno B et al; *Annals of Oncology*; 23:1074-1080, 2012.
- 4 Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Medina-Franco. *Annals Surgical Oncology*; 8 (3) 204-208, 2001.
- 5 Adjuvant local irradiation for Merkel cell carcinoma. Lewis KG, Weinstock MA, Weaver AL et al. *Arch Dermatol* ; 142: 693-700, 2006.
- 6 Merkel cell carcinoma: epidemiology, target and therapy. Hughes MP, Hardee ME, Cornelius LA et al. *Curr Derm Rep*; 3: 46-53, 2014.
- 7 Radiotherapy for metastatic Merkel cell carcinoma: a Review of the literature. Khan L, Barnes EA. *Journal of Skin Cancer*; ID 654981, 2012.
- 8 Radiotherapy is associated with significant improvement in local and regional control in Merkel cell carcinoma. Kang SH, Haydu LE, Yeong Hong Goh R et al. *Radiation Oncology*; 7: 171, 2012.
- 9 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. Jabbour J, Cumming R, Scolyer RA et al. *Annals of Surgical Oncology*; 14 (6): 1943-1952, 2006.

## 3.5 Trattamento sistemico

### Chemioterapia

Tradizionalmente la chemioterapia nel MCC viene utilizzata con intento palliativo nel *setting* avanzato, III stadio secondo la Classificazione 2005 (1) e per gli stadi IIIb e IV secondo la Classificazione 2010 (2). Per la similitudine clinico-biologica del MCC con il microcitoma polmonare i chemioterapici più usati nel MCC sono per lo più quelli utilizzati nel microcitoma, quali 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.

In un'analisi retrospettiva di studi di chemioterapia nel MCC dal 1980 al 1995, la chemioterapia ha mostrato in 107 pazienti totali tassi di attività percentuali progressivamente in diminuzione in prima, seconda e terza linea, rispettivamente del 61%, 45%, e del 20%. La percentuale di risposta è stata del 57% nei pazienti metastatici e del 69% nei pazienti con malattia localmente avanzata. La durata della risposta andava da 3.5 a 15 mesi. E' descritta una elevata percentuale di morti tossiche (7.7%) (3) (**Livello di evidenza 4**). La sopravvivenza globale a 3 anni è stata pari al 17% nei pazienti metastatici e al 35% in quelli con malattia localmente avanzata. In sostanza il MCC appare come una neoplasia chemio-sensibile, ma non curabile con la chemioterapia.

Un'altra analisi retrospettiva di letteratura ha considerato 204 casi totali di MCC; in 47 è stata utilizzata l'associazione ciclofosfamide/doxorubicina (o epirubicina)/vincristina +/- prednisone, con una risposta complessiva pari al 75.7% (35.1% risposte complete); in altri 27 casi è stata invece utilizzata l'associazione cisplatino/carboplatino + etoposide con una risposta complessiva del 60% (36% risposte complete). Sono stati descritti sette casi di decesso (3.4%) per tossicità da farmaci (4) (**Livello di evidenza 4**).

Per quanto riguarda lo stadio localmente avanzato, l'uso della chemioterapia adiuvante è stato associato ad una ridotta sopravvivenza all'analisi univariata, in uno studio monocentrico retrospettivo di 251 pazienti, tra

il 1970 ed il 2002. Ventotto (12%) di 237 pazienti con stadio localizzato o, più spesso, localmente avanzato (N+) hanno ricevuto chemioterapia adiuvante (vari regimi, più spesso carboplatino/etoposide). Specificamente nel gruppo N+ i 23 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante hanno avuto una sopravvivenza inferiore ai 53 pazienti che non l'hanno ricevuta (5) (**Livello di evidenza 3**).

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 tra il 1996 ed il 2001. L'alto rischio era definito da uno o più dei seguenti fattori: ricorrenza dopo terapia iniziale, N+, T > 1 cm, malattia residua macroscopica dopo chirurgia resettiva, tumore primitivo ignoto. La RT veniva rilasciata su T e su N per 50 Gy in 25 frazioni in 5 settimane. La chemioterapia veniva somministrata concomitantemente e consisteva di carboplatino AUC 4.5 giorni 1 + etoposide 80 mg/m<sup>2</sup>/die giorni 1-3, e ripetuta nelle settimane 1,4, 7 e 10. Nel 62% dei casi lo stadio tumorale era II. Il 72% dei pazienti ha ricevuto chemio-radioterapia come trattamento adiuvante ed il 28% come trattamento definitivo. Con un follow-up di 48 mesi la sopravvivenza totale, il controllo locoregionale ed il controllo a distanza sono stati rispettivamente di 76%, 75% e 76%. In analisi multivariata l'N+ è risultato il principale fattore predittivo di sopravvivenza totale. Si è verificata tossicità cutanea di grado 3-4 nel 64% dei pazienti, neutropenia G3-4 nel 53% e neutropenia febbrile nel 35%. Non si sono verificate morti tossiche. Questo studio suggerisce che la chemio-radioterapia concomitante può influire positivamente sul controllo locoregionale e sulla sopravvivenza globale in un'apopolazione di pazienti con MCC localmente avanzato ad alto rischio, in quanto i risultati emersi sono superiori se confrontati storicamente con quelli di letteratura (5) (**Livello di evidenza 2+**).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	MCC in stadio localmente avanzato non resecabile o metastatico potrebbe essere trattato con regimi chemioterapici simili a quelli proposti nel microcitoma polmonare (3,4).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	La chemioterapia adiuvante non dovrebbe essere proposta nel MCC radicalmente resecato (5).	<b>Negativa debole</b>
<b>D</b>	MCC in stadio localmente avanzato ad alto rischio o recidiva locoregionale potrebbe essere trattato con carboplatino/etoposide associato a radioterapia (6).	<b>Positiva debole</b>

L'infiltrazione locale di IFN  $\alpha$ -2b (6), l'utilizzo di Tumor Necrosis Factor (TNF) (7), l'ipertermia associata a basse dosi di Radioterapia (8), la radioterapia associata a TNF- $\alpha$ , IFN  $\gamma$  e melphalan (9), e l'elettrochemioterapia (10) hanno mostrato aneddoticamente remissioni di malattia con una sopravvivenza libera da progressione relativamente lunga.

Fra le molecole con attività immunomodulante, imiquimod in associazione a radioterapia è stato utilizzato in un caso di MCC localizzato alla testa con una risposta completa durata 7 mesi (11).

### Analoghi della somatostatina

Riguardo al trattamento con analoghi della somatostatina (SSA), i dati di letteratura sono scarsi ed eterogenei. In un caso di MCC metastatico, il trattamento con octreotide ha mostrato una rapida risposta obiettiva con l'uso di una dose modesta di farmaco (1 mg/die sottocute), in assenza di significativi effetti

tossici e una sopravvivenza di oltre 10 mesi dall'inizio della terapia (12). In un altro caso di MCC localmente avanzato della testa in recidiva locoregionale, il trattamento con lanreotide alla dose di 15 mg intramuscolo ogni 2 settimane ha mostrato una favorevole risposta durata 17 mesi (13). In un altro caso di MCC trattato con octreotide si è osservata una risposta fino a 3 anni con una buona qualità di vita (14). Non esiste, quindi, evidenza concreta che gli SSA siano attivi nel MCC, considerando le aneddotiche segnalazioni. Tuttavia, in assenza di alternative terapeutiche, in MCC a decorso indolente, con espressione di recettori per la somatostatina, gli SSA potrebbero essere presi in considerazione.

### Inibitori di tirosin-chinasi

La co-espressione di c-KIT in un'alta percentuale di MCC ne suggerisce un ruolo importante nella trasformazione neoplastica della cellula di Merkel (15). Su tale base ci sono state esperienze cliniche con inibitori di c-Kit nel MCC (16-18). In uno studio di fase II condotto dallo SWOG (Southwest Oncology Group) 23 pazienti con MCC metastatico con espressione di c-KIT sono stati trattati con imatinib 400 mg al giorno per via orale continuativamente. La tollerabilità è stata accettabile. In un paziente (4%) è stata osservata una risposta parziale. La mediana di PFS è stata di 1 mese e la mediana di sopravvivenza globale di 5 mesi (19). Sporadiche segnalazioni hanno riportato chiare risposte di MCC ad imatinib (20-22).

Risposta completa sul tumore primitivo e risposta parziale sulle metastasi polmonari sono state riportate in un paziente con MCC del cuoio capelluto con l'utilizzo di pazopanib (23).

### Bibliografia

1. P. J. Allen, W. B. Bowne, D. P. Jaques, M. F. Brennan, K. Busam, and D. G. Coit, "Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution," *JCO*, 2005; 23 (10) 2300–2309.
2. AJCC Cancer Staging Manual, TNM Staging Classification for Merkel Cell Carcinoma, 7<sup>th</sup> Edition 2010
3. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2589-2595.
4. Tai PT, Yu E, Winkquist E, Hammond A, Stitt L, Tonita J, Gilchrist J. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. *J Clin Oncol* 2000; 18 (12): 2493-2499.
5. P. J. Allen, W. B. Bowne, D. P. Jaques, M. F. Brennan, K. Busam, and D. G. Coit, "Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 10, pp. 2300–2309, 2005.
6. 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.
7. Durand JM, Weiller C, Richard MA, Portal I, Mongin M. Treatment of Merkel cell tumour with interferon -  $\alpha$  - 2b (letter). *Br J Dermatol* 1991; 124: 509.
8. Hata Y, Matsuka K, Ito O et al. Two cases of Merkel cell carcinoma cured by intratumor injection of natural human tumor necrosis factor. *Plastic Reconstructive Surgery* 1997; 99 (1): 547-553.
9. Knox SJ, Kapp DS. Hyperthermia and radiation therapy in the treatment of recurrent Merkel cell tumors. *Cancer* 1998; 62: 1479-1486.
10. 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.
11. 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, doi: 10.2478/raon-2013-0059, eCollection.
12. Balducci M, De Bari B, Manfrida S, D'Agostino GR, Valentini V. Treatment of Merkel cell carcinoma

- with radiotherapy and imiquimod (Aldara): a case report. *Tumori* 2010; 96 (3): 508-511.
13. Cirillo F, Filippini L, Lima GF, Caresana G, Alquati P. Tumore a cellule di Merkel: segnalazione di un caso e trattamento con octreotide. *Min Chir* 1997; 52: 1359-1365.
  14. Fakiha M, Letertre P, Vuillez JP, Lebeau J. Remission of Merkel cell tumor after somatostatin analog treatment. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2010; 6 (3): 382-384.
  15. Grosse Perdekamp MT, Zarrabi MH. Treatment of metastatic Merkel cell tumor with Octreotide: Report of two cases and review of the literature. *ASCO Annual Meeting* 20, abstr 235, 2001.
  16. Krasagakis K, Krüger-Krasagakis S, Eberle J, Tsatsakis A, Tosca AD, Stathopoulos EN. Co-expression of KIT receptor and its ligand stem cell factor in merkel cell carcinoma. *Dermatology* 2008; 218 (1): 37-43.
  17. Kondapalli L, Soltani K, Lacouture ME. The promise of molecular targeted therapies: protein kinase inhibitors in the treatment of cutaneous malignancies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 53 (2): 291-302.
  18. Krasagakis K, Fragiadaki I, Metaxari M et al. KIT receptor activation by autocrine and paracrine stem cell factor stimulates growth of merkel cell carcinoma in vitro. *Journal of Cellular Physiology* 2011; 226 (4): 1099-1109.
  19. Desch L, Kunstfeld R. Merkel cell carcinoma: chemotherapy and emerging new therapeutic options. *Journal of Skin Cancer* 2013; 327150, doi: 10.1155/2013/327150.
  20. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ, Heinrich MC, Balzer-Haas NS, Merl SA, DeConti RC, Thompson JA, Witter MT, Flaherty LE, Sondak VK. A phase II trial of imatinib mesylate in merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): A Southwest Oncology Group study (S0331). *Am J Clin Oncol* 2010; 33 (5): 495-9, doi: 10.1097/COC.0b013e3181b9cf04.
  21. Loader DE, Feldmann R, Baumgartner Breier MF, Schrama D, Becker JC, Steiner A. Clinical remission of Merkel cell carcinoma after treatment with imatinib. *Journal of American Academy of Dermatology (Letter)* 2013; 69 (4): e181-3, doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.042
  22. Peuvrel L, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ, Dréno B. Treatment of a multicentric Merkel cell carcinoma using imatinib. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (6): 1009-10 doi: 10.1684/ejd.2011.1527.
  23. Davids MS, Charlton A, Ng SS, Chong ML, Laubscher K, Dar M et al. Response to a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor pazopanib in metastatic Merkel cell carcinoma. *J Clin Oncol [Case Reports]* 2009; 27 (26): e97-100.

### Terapia radiorecettoriale

Nei pazienti che presentano una positività alla PET/CT con analoghi della somatostatina radiomarcata, può essere valutata la possibilità della PRRT con <sup>90Y</sup>/177Lu DOTATOC/DOTATATE di cui sono riportate al momento solo sporadiche esperienze in base alle quali, al momento, non è possibile esprimere un giudizio definitivo (1-2).

### Bibliografia

1. (68)Ga-DotaTATE PET-CT followed by Peptide Receptor Radiotherapy in combination with capecitabine in two patients with Merkel Cell Carcinoma. Schmidt MC, Uhrhan K, Markiefka B, Hasselbring L, Schlaak M, Cremer B, Kunze S, Baum RP, Dietlein M. *Int J Clin Exp Med*. 2012;5(4):363-6.
2. 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. Salavati A, Prasad V, Schneider CP, Herbst R, Baum RP. *Ann Nucl Med*. 2012 May;26(4):365-9.

## 4 Terapia delle sindromi

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%), in cui il quadro clinico è variabile, per la varietà di sostanze bioattive secrete (serotonina, tachichinine, calcicrine e prostaglandine).

**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'iperomotilità 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 **cardiopatía 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. È 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 delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	I pazienti che presentano sindrome da carcinoide devono essere trattati con analoghi della somatostatina (7, 8)	<b>Positiva forte</b>

### 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 l'octreotide endovena in via profilattica nel periodo preoperatorio (50-150 microgrammi/ora).

Allo stesso modo si può intervenire profilatticamente in pazienti che debbano sottoporsi a procedure interventistiche, quali l'embolizzazione epatica trans arteriosa (TAE) o interventi chirurgici (13, 14).

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 lenta somministrazione di octreotide endovena (10, 13).

### **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 (15-17), la PRRT, la TACE/TAE o la chirurgia citoriduttiva.

Sul piano sperimentale si stanno studiando SSA ad ampio spettro, quali il pasireotide, o farmaci che intervengono sul metabolismo del triptofano, quali il telotristat.

### ***Pasireotide (PAS)***

È 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 (18). 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 una 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 (19).

### ***Telotristat***

Un farmaco attualmente in studio per il controllo della SC e il telotristat etiprate (TE), inibitore orale dell'enzima triptofanoidrossilasi (TPH) che riduce la produzione di serotonina. Sulla base di favorevoli risultati di studi di fase II è attualmente in corso un trial clinico di fase III, in confronto con placebo, per studiare l'effetto del TE a 250 e 500 mg e i cui risultati verranno presentati al prossimo congresso ECCO/ESMO 2015 (European Society of Medical Oncology). Il TE è un pro-farmaco disegnato specificamente per ottenerne una maggiore esposizione sistemica senza attraversare la barriera ematoencefalica e allo scopo di estenderne il potenziale utilizzo a tutte quelle condizioni cliniche in cui l'iperserotoninemia possa esserne la causa, come nella SC. In studi di Fase 2 TE ha dimostrato di fornire un beneficio clinico per i pazienti con NEN funzionante SC. Nello specifico, i tumori carcinoidi sono per lo più derivati da cellule enterocromaffini (EC) del piccolo intestino, e spesso producono e rilasciano grandi quantità di serotonina che è ritenuta essere responsabile della grave diarrea ed eventuale danno cardiaco valvolare e fibrosi mesenteriche nei pazienti con SC. L'inibizione della TPH dovrebbe portare ad una riduzione dei livelli periferici di serotonina nei pazienti che sono affetti da SC e quindi ad un complessivo miglioramento della sintomatologia. Un inibitore periferico della TPH, come il TE, dovrebbe alleviare i sintomi dovuti ad un eccesso di serotonina senza effetti collaterali a livello del sistema nervoso centrale. Come detto sopra gli SSA rappresentano lo standard di trattamento per i pazienti affetti da SC.

Tuttavia tali farmaci possono indurre un meccanismo di tachifilassi con conseguente ricorrenza dei sintomi. Pertanto il TE potrebbe risultare efficace nei pazienti con SC non più controllata dall'SSA o controllarla *ab initio* meglio che con l'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, Filsoofi 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. 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.
16. Caron P. Somatuline Autogel, a new formulation of lanreotide for the treatment of acromegalic patients. *Ann Endocrinol* 2002; 63 (2 pt3): 2S19-24.
17. Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. *Adv Ther* 2011; 28: 825-41.
18. 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.
19. 33. Wolin, ASCO 2013, Poster discussion session, Abstract 4031

### 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 per diagnosi di 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. 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-Gallio DOTANOC ed 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 raccomandata 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

### ***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). L'obiettivo della terapia non è l'acloridria, ma un output acido basale (BAO) compreso tra 1 e 10 mmol/h.

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'iperparatiroidismo 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 o di qualsiasi effetto collaterale dose-relato. L'unico effetto collaterale potenzialmente importante è lo sviluppo di una carenza sierica di vitamina B12 che eventualmente può essere supplementata.

### 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 (7,14-15).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da ZES sporadica non associata a MEN-1 la rimozione chirurgica del tumore primitivo è raccomandata in caso di malattia localizzata (7)	Positiva forte
A	L'utilizzo degli analoghi della somatostatina e degli inibitori della secrezione acida gastrica devono essere nel trattamento dei pazienti con ZES (7, 11,12)	Positiva forte

Michela Cinquini 27/9/y 12:41

**Commenta [1]:** Se essenziali inserire il livello di evidenza nel testo

Francesca Spada 27/9/y 12:41

**Commenta [2]:** Fatto)

### Bibliografia

- Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. 1955. *CA Cancer J Clin* 1989; 39(4):231-247.
- Zollinger RM, Ayres H.P. The Zollinger-Ellison syndrome. In: Nyhus L.M., Wastell C., Donahue Ph.E., editors. *Surgery of the Esophagus, Stomach and Small Intestine*. 1987: 491-513.
- Isenberg JI, Walsh JH, Grossman MI. Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1973; 65(1):140-165.
- Ellison EC, Wilson SD. The Zollinger-Ellison syndrome: re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann Surg* 1964; 160:512-530.
- Stage JG, Stadil F. The clinical diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1979; 53:79-91.
- Norton JA, Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., editors. *Cancer Principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997: 1723-1729.
- Jensen RT, Gardner J.D. Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation, pathology, diagnosis and treatment. In: Zakim D., Dannenberg A.J., editors. *Peptic ulcer disease and other acid-related disorders*. New York: Academic Research Associates, 1991: 117-246.
- 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.
- Mignon M., Cadiot G., Rigaud D et al. Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type I. Mignon M., Jensen R.T., editors. *Endocrine tumors of the pancreas: Recent advances in research and management*. Karger 1995. *Frontiers of Gastrointestinal Research*. Modlin I.M., Rozen P., and Scarpignato C. pp342-359
- Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16:363-371.
- Shepherd JJ. The natural history of multiple endocrine neoplasia type I. Highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 1991; 126(8):935-952.
- Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40(1):52-62.
- Thomson AB. Are the orally administered proton pump inhibitor equivalent? a comparison of lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2(6):482-493
- Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38(3):430-438.
- Jensen RT. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis,

localization, and treatment. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4):368-377.

### 4.3 Sindrome di Cushing

E' una condizione clinica rara dovuta all'eccesso cronico di cortisolo e caratterizzata da elevata morbidity e mortalità. Nella maggior parte dei casi è causata da tumori ipofisari (malattia di Cushing), altre volte surrenalici ed in casi più rari da tumori ectopici anche di tipo neuroendocrino ed i segni e i sintomi clinici esordiscono prima della diagnosi della neoplasia (1). I tumori neuroendocrini più frequentemente responsabili della sindrome da secrezione ectopica di ACTH sono i carcinoidi bronchiali o timici, il microcitoma polmonare, i tumori delle isole pancreatiche, il carcinoma midollare della tiroide ed il feocromocitoma. Più raramente, la sindrome può essere attribuita a carcinoidi dell'apparato gastroenteropancreatico oppure a isole di tessuto tumorale come "*pulmonary tumorlets*". Oltre ai tumori neuroendocrini propriamente detti, la sindrome di secrezione ectopica di ACTH può essere dovuta alla differenziazione neuroendocrina di un tumore maligno di organi non propriamente neuroendocrini, come il rene o l'osso. In questi casi, si presume che la presenza di cellule neoplastiche neuroendocrine rappresenti l'amplificazione di proprietà istologiche intrinseche della popolazione cellulare come conseguenza della degenerazione neoplastica. E' noto, infatti, come quasi tutti gli organi non endocrini alberghino cellule neuroendocrine che producono, in condizioni fisiologiche, solo piccole quantità di precursori peptidici per lo più inattivi. La loro trasformazione neoplastica porterebbe per contro alla produzione ed al rilascio di maggiori quantità di ormoni, con la possibilità di indurre una sindrome paraneoplastica. Sono stati descritti pazienti affetti da sindrome da secrezione ectopica di ACTH dovuta a neoplasie prostatiche, epatiche, mammarie, ovariche, appendicolari, della corteccia surrenalica, del pancreas esocrino ed addirittura dei seni paranasali.

Le caratteristiche cliniche sono per lo più condizionate dai livelli della cortisolemia piuttosto che dalla durata. Sono caratterizzate da astenia, miopatia degli arti soprattutto inferiori, assottigliamento ed iperpigmentazione della cute, ecchimosi, ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo glucidico, psicosi ed aumento di peso con distribuzione adiposa centrale, evento quest'ultimo meno comune rispetto alla sindrome di Cushing non paraneoplastica, infezioni locali e sistemiche, osteopenia e osteoporosi (2).

Al quadro clinico caratteristico, si associano valori elevati di cortisolo plasmatico, urinario e salivare. Elemento distintivo è tradizionalmente rappresentato dagli elevati valori di ACTH e dall'ipokaliemia, comune a circa il 70% di pazienti.

L'orientamento terapeutico viene determinato dalla stadiazione della neoplasia e dalla gravità dell'ipercortisolismo. Il primo approccio al tumore neuroendocrino è solitamente chirurgico, specie nelle forme ben differenziate. Se l'exeresi della neoplasia ha avuto successo, i livelli di ACTH si abbasseranno subito dopo l'intervento causando un quadro di iposurrenalismo che va compensato con un'adeguata terapia steroidea sostitutiva. Il monitoraggio dei livelli di ACTH può servire nel follow-up del paziente per riconoscere lo sviluppo di metastasi o eventuali recidive. Se la massa tumorale è estesa oppure la presenza di metastasi diffuse preclude l'intervento chirurgico, la strategia terapeutica dovrà ripiegare sul trattamento antitumorale eventualmente associato ad interferone e/o analoghi della somatostatina a lunga durata d'azione, sulla chemoembolizzazione delle arterie epatiche o, come proposto con successo in tempi recenti, sulla terapia radiometabolica con analoghi marcati della somatostatina.

Se il tumore neuroendocrino è occulto oppure l'ipercortisolismo compromette gravemente le condizioni cliniche del paziente, si deve procedere alla correzione dell'ipercortisolismo prima di rimuovere il tumore. In alternativa, si può procedere ad una *surrenectomia farmacologica* utilizzando farmaci ad azione rapida come l'etomidato oppure ricorrere all'antagonista del recettore per i glicocorticoidi, il mifepristone. La surrenectomia bilaterale trova anche indicazione in presenza di un tumore neuroendocrino occulto o comunque non asportabile, anche se il quadro di ipercortisolismo non presenta particolare gravità, non essendo pensabile di impostare un trattamento permanente con inibitori della steroidogenesi.

La terapia medica si avvale anche e soprattutto del ketoconazolo, antimitotico imidazolico, che ha la sua capacità di inibire direttamente e rapidamente la steroidogenesi surrenalica ed è il farmaco più comunemente utilizzato nel trattamento medico dell'ipercortisolismo indipendentemente dalla sua eziologia (3) (**Livello di evidenza 4**).

Il ketoconazolo trova indicazione in tutte le forme di ipercortisolismo ACTH-dipendenti (forme ipofisarie e ectopiche). Anche se recentemente l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) hanno raccomandato di sospendere l'uso come antimicotico per la potenziale epatotossicità, il ketoconazolo è, nella pratica clinica, il farmaco più utilizzato per il controllo dell'ipercortisolismo sia in Europa che negli USA. Nel corso degli anni sono stati pubblicati molti studi a supporto del suo utilizzo nella sindrome di Cushing ed il farmaco ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile. Alla luce di quanto sopra, nel gennaio 2012 l'EMA ha riconosciuto il ketoconazolo come farmaco orfano per il trattamento della sindrome di Cushing (4). Si consiglia di iniziare con una dose di 200 mg una volta al giorno aumentando la dose gradualmente fino a 600-800 mg/die, monitorando la funzione epatica. E' noto, inoltre, come quest farmaco abbia notevoli ed importanti interazioni farmacologiche con altri farmaci (antibiotici, antiaritmici) anche a scopo antineoplastico (everolimus). In particolare, gli enzimi epatici andranno controllati prima dell'inizio della terapia e successivamente dopo una, due, quattro ed otto settimane. Anche il Mitotane, farmaco per uso orale - capsule da 500 mg importato dall'estero - trova indicazione in tutte le forme di ipercortisolismo ma la sua azione è meno rapida; rispetto il ketoconazolo il suo impiego è limitato da importanti effetti collaterali, tra cui l'insufficienza surrenalica e pertanto va associata una terapia ormonale cortisonica sostitutiva. In conclusione, nei pazienti con Sindrome di Cushing che richiedono trattamento medico, si ritiene che il bilancio rischio/beneficio sia a favore dell'utilizzo del Ketoconazolo.

In conclusione, la sindrome da secrezione ectopica di ACTH è una patologia complessa che riconosce diverse eziologie, un iter diagnostico spesso laborioso ed un approccio terapeutico non sempre soddisfacente. Grande pertanto è l'interesse e la necessità di un avanzamento delle conoscenze per questa patologia, al fine migliorare la prognosi di questi pazienti.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	Pazienti con S. di Cushing paraneoplastica potrebbero essere trattati con ketoconazolo (4).	<b>Positiva debole</b>

#### Bibliografia

- Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord 2010, 11: 117-26.
- Eloso LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2010, 85: 838-54.
- Trainer PJ. New options for the medical treatment of Cushing's syndrome. Indian J Endocrinol Metab 2013, 17: 245-8.
- Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. Eur J Endocrinol 2008, 158: 91-9.

### 4.3 Inappropriata secrezione di ADH

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, iponatremia è presente nel 15-30% di 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 volumico 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 ( $\text{Na} < 135 \text{ mmol/L}$ ), diminuzione dell'osmolarità plasmatica ( $< 275 \text{ mOsm/k}$ ) non accompagnata da edema, elevata osmolarità urinaria ( $> 100 \text{ mOsm/kg}$ ), escrezione urinaria di sodio  $> 20 \text{ mEq/L}$ , è presente una condizione clinica di euvoolemia 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) (**Livello evidenza 1+**) (6).

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’iponatremia, 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 uno costante e continuo monitoraggio della natriemia e volemia ed il paziente deve essere ospedalizzato.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
A	Pazienti con SIADH paraneoplastica dovrebbero essere trattati con Tolvaptan (6).	Positiva debole

## Bibliografia

1. Adrogue 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-hyponatremia: 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.

#### 4.4 Ipoglicemia paraneoplastica

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 50 mg/dL. Negli individui sani i livelli di glucosio nel sangue, a digiuno, generalmente non scendono al di sotto dei 70 mg/dL. 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 da almeno tre meccanismi fisiopatologici: l'iperinsulinismo conseguente a produzione di sostanze insulino-simili; l'aumentata deplezione conseguente ad eccessivo consumo di glucosio da parte del tumore; l'ipoglicemia da stimolazione o reattiva (1).

Nel siero di pazienti con ipoglicemia paraneoplastica da aumentata deplezione, conseguente ad eccessivo consumo di glucosio da parte del tumore, sono stati riscontrati diversi peptidi ad alto e basso peso molecolare, detti insulino-simili (Insulin-like Growth Factor). Tali peptidi hanno una notevole omologia con l'insulina ed esplicano la loro attività biologica legandosi a specifici recettori e, tra questi, è in causa l'eccessiva produzione dell'IGF-II che provoca l'insorgenza dell'ipoglicemia nei pazienti affetti da neoplasie di grosse dimensioni. La maggioranza (60%) è rappresentata da tumori mesenchimali (mesotelioma, fibrosarcoma, neurofibrosarcoma), epatocarcinoma (20%), carcinomi del surrene (6%), carcinomi del tratto gastroenterico (5%) e carcinomi anaplastici ad origine sconosciuta (2).

L'ingestione orale di glucosio in genere è sufficiente a risolvere la sintomatologia adrenergica acuta e le manifestazioni precoci a carico del sistema nervoso centrale. La terapia dell'ipoglicemia neoplastica, ove è possibile, è costituita dalla rimozione chirurgica della lesione. Se il tumore non è reseccabile completamente, è voluminoso ed a lento accrescimento, il trattamento è palliativo e può basarsi in varie modalità terapeutiche quali: debulking chirurgico, radioterapia e chemioterapia. La produzione di IGF-II da parte del tumore può essere ridotta tramite gli analoghi della somatostatina quali l'octreotide LAR ed i Lanreotide autogel, che hanno un'azione simile ma una durata d'azione prolungata.

Poiché inibiscono le secrezioni endocrine dello stomaco, dell'intestino e del pancreas (gastrina, glucagone, VIP ed insulina), gli analoghi della somatostatina hanno un effetto sintomatico benefico anche nei pazienti con ipoglicemia da carcinoide e raramente negli insulinomi. Un altro farmaco che viene utilizzato per controllare l'iperinsulinemia nei pazienti con tumori pancreatici insulino-secerenti è il diazossido, che inibisce direttamente la secrezione di insulina attraverso la stimolazione dei recettori adrenergici.

Il diazossido viene somministrato, per via orale alla posologia di 3-8 mg/ kg/die in 2-3 dosi uguali q 8-12 h) in associazione a un natriuretico (2) (**Livello di evidenza 3**).

Alternativamente, possono essere impiegati corticosteroidi, glucagone e somatostatina. Negli insulinomi maligni è utilizzato l'everolimus (3).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	Pazienti con ipoglicemia paraneoplastica potrebbero essere trattati con diazossido (2).	<b>Positiva debole</b>

1. 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.
2. Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review- *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(3):713-722.
3. Fiebich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH, et al. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist*. 2011;16(6):783-7

#### 4.5 Ipercalcemia paraneoplastica

L'ipercalcemia si manifesta in circa il 10% dei pazienti con NEN in stadio avanzato e spesso rappresenta un fattore prognostico sfavorevole. È 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 osteoclasto-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  $1,25(\text{OH})_2$  colecalciferolo; tale condizione è stata descritta in associazione a certi linfomi.
4. Produzione metastatica di citochine con attività osteoclastogena 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 con NEN gastroenteropancreatici, 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 carcinomate 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 forme 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, iperfosfatemia, ipercalcemia 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, 11,12).

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).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	Pazienti con ipercalcemia paraneoplastica dovrebbero essere trattati con terapia reidratante (soluzione salina), pamidronato o zoledronato (13). √Recentemente il denosumab ha dimostrato efficacia nel trattamento (14,15).	<b>Positiva debole</b>

## 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.

## 4.6 Acromegalia

Una causa rara, < 0.5%, è la secrezione ectopica di GHRH ed in letteratura sono riportati 70 casi (1). La causa più frequente è la secrezione di GHRH da parte dei carcinoidi polmonari, seguiti da quelli gastrointestinali e pancreatici e tra questi si segnalano l'insulinoma ed i gastrinoma che sono caratterizzati da iperplasia delle cellule somatotrope ipofisarie e potrebbero presentarsi con i segni clinici dell'acromegalia. In caso di presenza di iperparatiroidismo va eseguita una valutazione genetica per la MEN1.

La terapia si avvale anche forme ectopiche degli 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 (2) 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) (2) (**Livello di evidenza 4**).

Sono in corso studi clinici con il nuovo analogo, 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, sst3, sst5) e con affinità maggiore per sst-5. Tali studi hanno lo scopo di dimostrare l'attività e l'efficacia di questa nuova molecola (3).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	Pazienti con acromegalia paraneoplastica potrebbero essere trattati con analoghi della somatostatina (2)	<b>Positiva debole</b>

#### Bibliografia

1. Agha, Farrell L, Downey P, Keeling P, Leen E, Sreenan S. Acromegaly secondary to growth hormone releasing hormone secretion. *Ir J Med Sci.* 2004;173:215-216.
2. Cozzi R, Attanasio R. Octreotide LAR for acromegaly. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012, 5: 125-43.
3. 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.

## 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 sustentacolari**, 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 architettrali, tondeggianti, denominate *zellballen*, che appaiono separate da setti fibrosi ipervascolarizzati, e costituite 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<sup>5</sup>.

#### **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 intracitoplasmatici ialini (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 ipercromasia, 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)

1. Marcatori generali neuroendocrini, Sinaptofisina e Cromogranina-A.
2. Marcatori epiteliali, citocheratine: presenti in **Feo** assenti in **PG**.
3. Marcatori mesenchimali, vimentina: costante in **PG**, incostante in **Feo**.
4. Marcatori melanocitari, HMB-45, incostante, comunque prevalente nei **Feo**.
5. Prodotti di secrezione: Calcitonina, Serotonina, Somatostatina, ACTH; incostante espressione in **Feo** e **PG**, non correlabile ad eventuali manifestazioni sindromiche.
6. 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 neoplasie 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 fuse 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 zellballen 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 ialini 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<sup>9</sup>, **nelle lesioni maligne le figure mitotiche sono francamente atipiche** (24).
  - H. **Necrosi** intra tumorale è definita come picnosi (necrosi delle singole cellule), focale e confluyente 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 sustentacolari (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 sustentacolari.
- 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 gasgastroenteropancreatico (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<sup>24</sup>. 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 altre 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 Adrenal 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 confluyente 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  $\geq 4$  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 va 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 immunostochimiche 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 pheochromocytoma 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 pheochromocytoma 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. Philadelphia: 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. Pheochromocytoma 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 pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;**63**:5615-5621.
27. Letouze E, Martinelli C, Lorient C et al. Sdh mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell* 2013;**23**:739-752.
28. Lorient 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.

## TABELLE

**Tabella 1 Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)**  
(tratta da referenza 24)

Feature	Score if present (no. of points assigned)
Large nests or diffuse growth (>10% of tumor)	2

<b>volume)</b>	
<b>Central (middle of large nests) or confluent tumor necrosis (not degenerative change)</b>	<b>2</b>
<b>High cellularity</b>	<b>2</b>
<b>Cellular monotony</b>	<b>2</b>
<b>Tumor cel spindling (even iffocal)</b>	<b>2</b>
<b>Mitotic figures &gt;3/10 HPF</b>	<b>2</b>
<b>Atypical mitotic figure(s)</b>	<b>2</b>
<b>Extension into adipose tissue</b>	
<b>Vascular invasion</b>	<b>1</b>
<b>Capsular invasion</b>	<b>1</b>
<b>profound nuclear pleomorphism</b>	<b>1</b>
<b>Nuclear hyperchromasia</b>	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>20</b>

**HPF=high power field.**

**Tabella 2 Scoring Scale and Histological Types of Pheochromocytoma tratta da referenza 15**

	Point	Well	Moderate	Poor
<b>Pattern</b>				
Zellballen	0	X	X	

Large and irregular-sized nest	1		X		X
Pseudorosette-forming (even focally)	1		X		X
<b>Cellularity</b>					
Low (less than 150/62.5 mm <sup>2</sup> )	0	X			
Moderate (150–250/62.5 mm <sup>2</sup> )	1		X		
High (more than 250/62.5 mm <sup>2</sup> )	2		X		
<b>Coagulation necrosis</b>					
Presence	2				X
Absence	0	X	X		
<b>Vascular/capsular invasion</b>					
Presence	1	X	X		X
Absence	0	X	X		X
<b>Ki-67 immunoreactivity</b>					
More than 3% or 50 cells/MPF	2				X
More than 1% or 20 cells/MPF	1		X		
Few cells	0	X			
<b>Types of catecholamine</b>					
Norepinephrine	1	X	X		X
Epinephrine	0	X	X		

Non-functioning	0	X	X	X
<b>Total (maximun score)</b>		<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>

Histological grading: WD:1-2, MD: 3-6; PD: 7-10.

## 5.2 Aspetti biochimici (in corso)

## 5.3 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 effettuare, 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 è molto variabile, potendo essere più o meno eterogeneo con componenti solide o cistiche complesse, con calcificazioni di vario tipo e con possibile quota 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).

Queste lesioni sono dotate di ricca irrorazione e di vivace enhancement contrasto grafico (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 multiestrato 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 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 feocromocitomi 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<sup>[5]</sup>. 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 ipocogene 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, Reznick 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, Zucchetto 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 Leung I, Michael Stamm I, Asim Raja I, and Gavin Low I
6. Penˆ a CS, Boland GWL, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) 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 MA I, 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 pheochromocytoma 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 pheochromocytoma. *Frontiers of Hormone Research Basel Karger*, 31 107-120

## 5.4 Aspetti medico-nucleari

### 5.4.1 Applicazioni diagnostiche

Il contributo delle metodiche medico-nucleari si esplica, in fase di diagnosi, stadiazione, valutazione di recidiva, selezione dei pazienti per terapia “target” (MIBG o PRRT) e valutazione della risposta al trattamento.

Le applicazioni riguardano sia la diagnostica tradizionale (scintigrafia con Metaiodobenzilguanidina – MIBG- marcata con I131 o I123) che la PET (18F-FDG e 68Ga-DOTA-peptidi analoghi della somatostatina).

#### 131/123MIBG (Scintigrafia, SPECT, SPECT/CT)

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 alcuni 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 rilevazioni a 20-24 ore. E’ preferibile la rilevazione total-body completata, se possibile da SPECT o SPECT/CT.

La MIBG conserva tuttora un grande significato nello studio del feocromocitoma/paraganglioma per la sua specificità tissutale, la buona sensibilità e la sua ampia disponibilità.

Una review sistematica di Rufini V. et al (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 (periodo 1992-2012), dei quali solo 11 studi sono prospettici (514 pazienti). Viene riportata una sensibilità globale alta (77-90%).

L’introduzione di nuovi traccianti (123I-MIBG) e apparecchiature (SPECT e/o SPECT/CT) ha contribuito ad un ulteriore miglioramento della sensibilità diagnostica ( 88-96%) (4). Un grande vantaggio della scintigrafia con MIBG è la rilevazione total body che permette di identificare la presenza di lesioni sia surrenaliche che extra-surrenaliche (anche scarsamente secernenti) e la presenza di metastasi. E’ indicata anche nella valutazione di forme familiari.( 5-8)

Uno studio multicentrico prospettico su 150 pazienti sottoposti a scintigrafia con 123I-MIBG, riporta una sensibilità globale di 84% e una specificità di 73%; in particolare, rispettivamente 84% e 73% per il feocromocitoma, 75% e 100% per paraganglioma e 83% (sensibilità) per malattia metastatica. (9)

Questi dati sulla 123I-MIBG sono confermati da una metanalisi su 15 studi clinici controllati che riporta un calcolo di 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.

#### 18FDG-PET/CT

Il ruolo della FDG-PET/CT nella stadiazione e caratterizzazione funzionale del feocromocitoma/paraganglioma è stato valutato in vari lavori ma uno dei più completi è uno studio prospettico su 216 pazienti(13) in cui la FDG-PET/CT è stata comparata con 123I-MIBG e CT/MRI, entrambi considerati gold standard. Rispetto alla 123I-MIBG, la FDG PET/CT aveva 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%)

#### **18F DOPA-PET/CT**

Vari studi hanno valutato l'utilità della 18F-diidrossifenilalanina (18F-DOPA), riportando risultati interessanti. Purtroppo si tratta di solito di pochi pazienti in studi retrospettivi. Uno studio prospettico su 52 pazienti (14) per la localizzazione di feocromocitoma e paraganglioma riporta nel paraganglioma non metastatico 81% versus 78% della 123I-MIBG mentre nel metastatico era 45% DOPA versus 57% MIBG.

#### **68Ga-DOTA peptidi PET/CT (DOTATOC/NOC/TATE)**

In una elevata percentuale di casi il feocromocitoma/paraganglioma esprime i recettori della somatostatina, soprattutto il sottotipo 2, che possono essere evidenziati in vivo mediante peptidi analoghi della somatostatina radiomarcati. In letteratura è disponibile un limitato numero di casi studiati PET/CT con DOTA-peptidi marcati con 68Ga, ma molto spesso si è rivelata più sensibile della scintigrafia con 123I-MIBG (15)

Naswa et al ha pubblicato uno studio prospettico su 35 pazienti con 68Ga-DOTATOC riportando elevate sensibilità e specificità, superiori alla 131I-MIBG, soprattutto nelle localizzazioni extra-surrenaliche (16).

Il potenziale impiego della PET/CT con analoghi della somatostatina radiomarcati può essere nella scelta dei pazienti per eventuale Terapia Radiorecettoriale.

#### **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 pheochromocytoma 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. Review.
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 pheochromocytoma? *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. Taieb 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. Taieb 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
14. 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. doi: 10.1210/jc.2009-1248. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19864450
15. 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. doi: 10.1007/s00259-014-2892-6. Epub 2014 Aug 19. PubMed PMID: 25134670.
16. Naswa N1, Sharma P, Nazar AH, et al Prospective evaluation of <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET-CT in pheochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study. *Eur Radiol.* 2012 Mar;22(3):710-9. doi: 10.1007/s00330-011-2289-x. Epub 2011 Oct 5.

### 5.5 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, più o meno clinicamente manifesta, 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 feocromocitoma/paraganglioma.

#### I geni coinvolti

Sono stati sin qui 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 O<sub>2</sub>, 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 ubiquitina 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  $\alpha$ -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 2 $\alpha$  che ostacolano l'azione di PHD e VHL e la conseguente degradazione ubiquitina 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 tirosina chinasi), 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

Non esistono molti dati in letteratura che considerino in modo specifico le modalità di prima presentazione clinica in pazienti non selezionati affetti da Feo/Pgl, in particolare sotto il profilo del riscontro di 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 numerose e classicamente 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 patologiche di mutazione.

Le forme con presentazione familiare non sindromica possono in alcuni casi essere spiegate dalla metacronia nella comparsa delle diverse componenti sindromiche, ma sono anche espressione del fatto che le mutazioni di alcuni geni condizionano esclusivamente (o quasi) la predisposizione allo sviluppo di Feo/Pgl.

È questo il 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 di tali geni 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: la più banale è che la raccolta dei dati clinici (anamnesi familiare, esame obiettivo) da parte del medico può risultare non sufficientemente accurata, ovvero oggettivamente difficoltosa per la scarsa collaborazione offerta dal paziente che non ricorda le condizioni morbose dei familiari. Un'altra possibile spiegazione è che 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. Una terza evenienza, di cui le più recenti tecnologie di analisi genetica stanno rivelando la frequenza, è ovviamente legata alla 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 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 extrasurrenali, 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.

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 di ciascun 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 le mutazioni 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.**

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

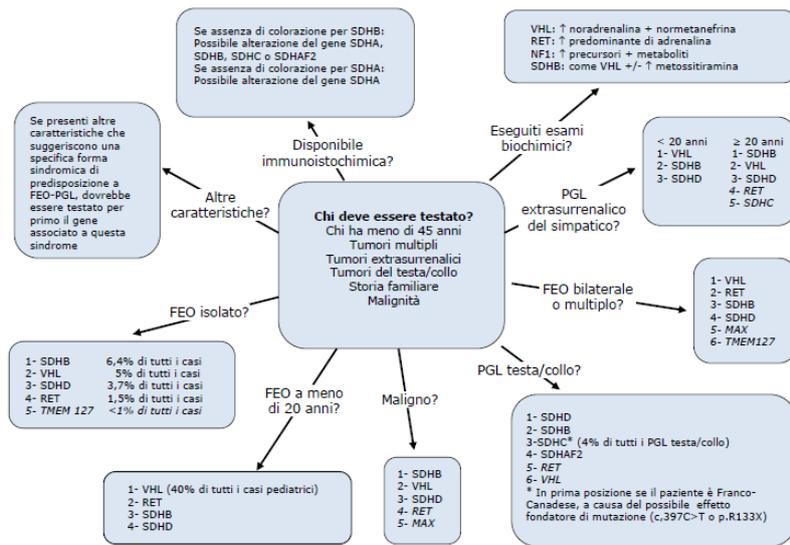


Figura 1: protocollo di screening genetico basato sulle caratteristiche fenotipiche (pannello centrale). la numerazione progressiva indica la sequenza nella valutazione dei diversi geni, dove il numero 1 rappresenta il candidato più probabile, da testare per primo. Il protocollo è tratto da [2] e si 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.

## 5.6 Applicazioni terapeutiche

### 5.6.1 Chemioterapia

La chemioterapia è una possibile arma terapeutica nella gestione multidisciplinare del paziente affetto da feocromocitoma/paraganglioma 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 vi è dimostrazione di efficacia della chemioterapia sulla base di dati provenienti da studi prospettici randomizzati, inoltre una quota di pazienti affetti da feocromocitoma/paraganglioma 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 équipe multidisciplinare con esperienza nella gestione di questi pazienti.

Elementi che orientano i clinici a propendere per un trattamento chemioterapico sono la presenza di chiari segni di rapida progressione, malattia sintomatica non controllabile con farmaci anti-adrenergici, l'assenza di indicazione a terapia radio recettoriale sulla base di una scarsa captazione basale, la presenza di notevole carico di malattia e/o ossea secondaria estesa, buon performance status, adeguata riserva midollare e buona funzionalità epatica e renale (1).

Gli schemi chemioterapici più frequentemente utilizzati in pazienti con feocromocitoma/paraganglioma 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 OS mediana era risultata 6.4 anni (95% [CI], 5.2-16.4 anni). Inoltre tra i pazienti che avevano metastasi sincrone e che avevano avuto una risposta positiva dopo un anno dall'inizio della chemioterapia, si osservava una tendenza verso una più lunga OS (log-rank test;  $p=0.095$ ). All'analisi multivariata si osservava un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza variata con HR 0.22; 95% CI, interval: 0.05-1.0;  $P=0.05$ ). Tutti i pazienti responsivi al trattamento avevano ricevuto dacarbazina e ciclofosfamide mentre solo 14 pazienti avevano ricevuto anche vincristina e 12 doxorubicina. Quindi gli autori concludono che la chemioterapia potrebbe avere attività in pazienti affetti da feocromocitoma/paraganglioma e facilitare la riduzione dei livelli di pressione arteriosa in circa il 33% dei pazienti con un trend statisticamente significativo anche in termini di sopravvivenza (1).

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 delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
<b>D</b>	I pazienti con paraganglioma/feocromocitoma 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, dovrebbero essere trattati con chemioterapia (1).	<b>Positiva debole</b>

## 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.

### 5.6.2 Terapia biologica

La recente disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare ha fornito nuove opportunità di cura estremamente promettenti. Studi biologici dimostrano come anche nei feocromocitomi/paragangliomi (FCM/PGL) siano espressi differenti target molecolari. Dieci geni sono stati sino a oggi identificati nella patogenesi dei feocromocitomi/paragangliomi. Ai geni 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 codificherebbe per una proteina di membrana di 238 aminoacidi che partecipa alla trasmissione di segnali tra membrana, Golgi e liposomi (1-4).

Le mutazioni a carico di questi geni si associano all'insorgenza più di frequente, di queste rare neoplasie. 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 feocromocitoma/paraganglioma sia sporadico sia ereditario. Lo stato pseudo-ipossico indotto dalla mutazione a carico di *SDHB*, infatti, causa un'umentata espressione di fattori pro-angiogenetici e fattori di crescita attraverso la cosiddetta "*hypoxia-inducibile pathway*".

La valutazione delle mutazioni di *SDHB* è pertanto indicata in tutti feocromocitomi/ paragangliomi 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).

L'interesse per la caratterizzazione bio-molecolare di queste neoplasie avvenuta nello scorso decennio è di notevole importanza, grazie alla capacità di selezionare i pazienti in (cluster 1, cluster 2) attraverso il profilo genetico. La sfida della prossima decade sarà certamente quella di identificare terapie sempre più mirate ed efficaci grazie anche al miglioramento del supporto diagnostico combinato alla ricerca di markers prognostici e predittivi di risposta ai trattamenti (8).

**Tabella 1 – Geni coinvolti nel processo di genesi tumorale**

GENI COINVOLTI	CLUSTER 1: geni correlati ipossia	CLUSTER 2: geni correlati con recettori e vie metaboliche tirosinchinasici indipendenti
Succinate dehydrogenase subunit (SDHB) A/B/C/D genes	X	

Gene associated with Von Hippel-Lindau disease (VHL)	X	
“Rearranged during transfection” gene associated with MEN-2 (RET)		X
Neurofibrin 1 gene (NF1)		X
Transmembrane protein 127 gene (TMEM127)		X
MYC associated factor X gene (MAX)		X

Di fatto, ad oggi, queste valutazioni biologiche non sono ancora entrate routinariamente nella pratica clinica e sono ancora in fase investigazionale, così come è ancora oggetto di studio il loro ruolo predittivo di risposta nei confronti di terapie biologiche a bersaglio molecolare.

Si potrebbe pertanto ipotizzare che, 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).

Di fatto ad oggi, sono assenti dati relativi all'utilizzo di terapie biologiche nell'ambito di studi clinici prospettici, ed è estremamente limitata anche la disponibilità di trial investigazionali reclutanti pazienti affetti da FMC/PGL avanzati, volti a chiarire l'impatto delle terapie biologiche sull'outcome clinico di questi pazienti.

Le poche segnalazioni in letteratura sul trattamento biologico in questi pazienti sono relativi all'utilizzo di Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib ed Everolimus esclusivamente nell'ambito di singoli report o serie di limitati di casi clinici di tipo retrospettivo (9-13).

Nonostante la scelta di trattamenti target aventi come bersaglio molecolare la pathway dell'angiogenesi sia stata quella maggiormente perseguita, in particolare nei pazienti “cluster1”, ove i recettori VEGF appaiono sovra espressi, non sempre l'esperienza clinica è stata positiva ed ha coinciso con le aspettative (14).

Segnalazioni deludenti su case report sono state registrate con l'impiego di Bevacizumab, mentre più incoraggianti sono state quelle con l'utilizzo di Sunitinib (9, 11-13). Sunitinib è un agente tirosin-chinasico, inibitore di VEGF-R con attività anti angiogenica e nel controllo di crescita tumorale.

La pubblicazione di un recente studio retrospettivo evidenzia come l'utilizzo del Sunitinib in pazienti affetti da FMC/PGL avanzato, pluritrattato, abbia coinciso con un complessivo miglioramento dell'outcome clinico sia in termini di risposte obiettive, sintomatiche e biochimiche, riportando una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 4,1 mesi (15) (**Livello di evidenza 3**).

Da ciò il razionale al disegno di studi prospettici multicentrici/monocentrici, Internazionale/Nazionale, nati negli ultimi anni sia negli USA/Europa ed in Italia (SUTNET Trial, studio spontaneo, prospettico, non randomizzato, fase II in corso presso la fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano), attualmente tutti in fase di reclutamento, volti a valutare l'attività di questa molecola nel paziente con FMC/PGL avanzato.

Recentemente anche Everolimus, inibitore di mTOR è stato valutato nei FMC/PGL avanzati. L'iperattivazione costitutiva di mTOR, stimola la crescita, proliferazione cellulare e neoangiogenesi tumorale, ed è implicato al pari di altre molteplici neoplasie come mammella, ovaio, endometrio, prostata, tumori del distretto gastroenterico, epatocarcinoma, polmone, tiroide, tumori neuroendocrini (NET) compresi i FCT/PGL, nei processi di cancerogenesi tumorale (10).

Nei FMC/PGL, alterazioni biomolecolari note a carico della pathway PI3K/AKT sono correlate a mutazioni del gene RET, dell'oncosoppressore TMEM127, associato alla “down regulation” di mTORC1, ed alla sintesi e fosforilazione di pS6K.

L'attivazione di pS6K, ad opera di mTOR riveste un ruolo fondamentale nei processi di cancerogenesi, modulando costitutivamente i processi di crescita e proliferazione del ciclo cellulare e attraverso la disregolazione nella sintesi proteica di HIF1- $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor) inducente neovascolarizzazione tumorale (4, 16).

Un recente studio prospettico di fase II ha valutato l'attività di Everolimus in monoterapia in pazienti affetti da tumore neuroendocrino non funzionante o feocromocitoma/paraganglioma, riportando in questo sottogruppo una mediana di PFS di 15,3 mesi (17) (**Livello di evidenza 3**).

Concludendo, possiamo affermare che ad oggi, non abbiamo a supporto livelli di evidenza tali da poter permettere di raccomandare l'uso del biologico nei pazienti affetti da FCT/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, al fine di proporre l'arruolamento del paziente nell'ambito di progetti di ricerca, tali da permettere di far luce sul reale impatto in termini di *activity* ed *efficacy* di tali trattamenti.

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con feocromocitoma/paraganglioma in fase avanzata potrebbero essere trattati con Sunitinib in monoterapia. (15)	Positiva debole
D	I pazienti con feocromocitoma/paraganglioma in fase in fase avanzata potrebbero essere trattati con Everolimus in monoterapia. (17)	Positiva debole

### 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 Clin 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 Krijger 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-Lindau 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, Baldrige 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, Chougnat 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 Nov;97(11):4040-50
16. Santarpia L, Habra 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

### 5.6.3 Terapia radiorecettoriale

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

#### 131I-MIBG

La terapia con <sup>131</sup>I-MIBG nei pazienti con feocromocitoma/paraganglioma maligno, positivi alla scintigrafia con <sup>131</sup>I-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 <sup>131</sup>I-MIBG (2).

Nel 2010 è stata pubblicata una review sistematica sulla terapia medico-nucleare dei tumori neuroendocrini dove comunque la terapia con <sup>131</sup>I-MIBG era impiegata, oltre al feocromocitoma/paraganglioma, prevalentemente nel neuroblastoma. Gli autori riportano un giudizio di efficacia ma con non trascurabile tossicità ematologica e rischio di seconda neoplasia (3).

Nel 2014 viene pubblicata la prima review sistematica e metanalisi specificamente sulla terapia con <sup>131</sup>I-MIBG nel feocromocitoma/paraganglioma 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) (**Livello di evidenza 1+**).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti con feocromocitoma/paraganglioma metastatico	Positiva forte

	positivo alla scintigrafia con 123/131-MIBG devono essere trattati con terapia con 131I-MIBG (4).	
--	---	--

### 5.6.3 Terapia radiorecettoriale (PRRT)

Feocromocitoma e paraganglioma esprimono spesso i recettori della somatostatina.

Nei pazienti che risultano negativi alla scintigrafia con 123/131-MIBG ma presentano una positività alla PET/CT con DOTA-peptidi analoghi della somatostatina radiomarcata, 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 (5-8) (**Livello di evidenza 3**).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I pazienti con feocromocitoma/paraganglioma metastatico negativo alla scintigrafia con 123/131-MIBG ma positivo alla PET/CT con 68Ga-DOTA peptidi potrebbero essere trattati con terapia con terapia radio recettoriale con 90Y/177Lu DOTATOC/DOTATATE (5-8).	<b>Positiva debole</b>

### 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 (131I-MIBG) 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. (131I)-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: 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]

### 5.6.4 Terapia di supporto

La terapia di scelta per il feocromocitoma/paraganglioma è l'asportazione chirurgica del tumore, mentre la terapia medica di supporto riveste un ruolo fondamentale nelle seguenti condizioni:

preparazione del paziente all'intervento chirurgico;  
gestione delle complicanze intra-operatorie e delle emergenze ipertensive;  
trattamento dell'ipertensione e delle complicanze legate all'eccessiva secrezione di catecolamine in caso di tumore non operabile o maligno.

#### 5.6.4.1 Terapia medica pre-operatoria

La terapia medica pre-operatoria ha permesso di ridurre le complicanze cardiovascolari intra-operatorie, con una drastica riduzione della mortalità operatoria che è passata da percentuali elevate, sino al 50% negli anni '50, prima dell'introduzione degli alfa-bloccanti, a percentuali comprese tra 0 e 3% nelle casistiche più recenti (1, 2).

Consensus di esperti (3, 4) e le recenti linee guida dell'Endocrine Society (5) raccomandano che tutti i pazienti con FEO/PGL funzionante, specie se ipertesi o con complicanze cardiovascolari, prima dell'intervento chirurgico siano trattati con farmaci in grado di controllare gli effetti dell'ipersecrezione catecolaminergica (**Livello di evidenza 4**). Non c'è unanime consenso sul regime terapeutico ottimale da utilizzare (**Tabella 1**).

**Gli alfa-bloccanti** sono il cardine della terapia medica e sono raccomandati come farmaci di prima scelta (5-7) (**Livello di evidenza 3**).

Gli alfa-bloccanti non interferiscono sul rilascio delle catecolamine tumorali, ma ne limitano gli effetti periferici inibendo l'azione delle catecolamine sui recettori vascolari alfa-adrenergici che mediano la vasocostrizione. Gli alfa-antagonisti sono pertanto in grado di indurre una vasodilatazione e una conseguente normalizzazione della pressione arteriosa prima dell'intervento chirurgico (8). Essi permettono inoltre una espansione del volume circolante, che risulta ridotto nei pazienti con feocromocitoma, riducendo il rischio di gravi crisi ipotensive, talora irreversibili, che possono seguire all'asportazione del tumore (8).

Fra gli alfa-bloccanti si distinguono quelli non selettivi, che agiscono bloccando i recettori vascolari post-sinaptici (alfa 1) e pre-sinaptici (alfa-2), e quelli selettivi, che agiscono solo sui recettori alfa-1. Al primo gruppo appartiene la fenossibenzamina, al secondo gruppo appartengono la doxazosina, la prazosina, la terazosina. La **fenossibenzamina** è un inibitore non competitivo, somministrabile per os, in grado di determinare un blocco irreversibile dei recettori alfa. Può essere più efficace rispetto agli alfa bloccanti selettivi nel ridurre le crisi ipertensive intraoperatorie, ma può anche esporre il paziente a maggior rischio di ipotensione intra-operatoria, appena asportato il tumore (9). I principali effetti collaterali sono: ipotensione ortostatica, tachicardia riflessa, vertigini, cefalea, e congestione nasale. Attualmente la fenossibenzamina non è in commercio in Italia, ed è usata soprattutto negli USA. La **doxazosina**, il più utilizzato tra gli alfa 1 selettivi, è un inibitore competitivo, reversibile e per questo, pur avendo emivita simile a quella della fenossibenzamina (circa 20-24 ore), può essere spiazzata dai recettori da alti livelli circolanti di catecolamine tumorali. Ne consegue che è raccomandabile somministrare il farmaco in più dosi giornaliere. Secondo alcuni autori, la doxazosina rispetto alla fenossibenzamina avrebbe minor effetti collaterali e il vantaggio di causare meno crisi ipotensive nel post-operatorio. Gli studi di confronto tra le due classi di alfa-bloccanti sono tuttavia retrospettivi, di piccole dimensioni e non permettono conclusioni definitive (9, 10, 11).

**Calcioantagonisti (nicardardipina, nifedipina, amlodipina)**. Causano vasodilatazione a livello periferico e coronarico, inibendo l'ingresso calcio-mediato della noradrenalina a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi (9, 12). Nel trattamento del feocromocitoma possono essere utilizzati: 1) in associazione ai farmaci alfa-antagonisti per ottenere un miglior controllo pressorio in casi di ipertensione resistente; 2) nei pazienti che non tollerano gli alfa-antagonisti; 3) nei pazienti normotesi con sporadici occasionali parossismi. (12). Questi farmaci infatti non causano ipotensione ortostatica, sono ben tollerati e possono essere utilizzati anche nel trattamento pre-intervento, per prevenire spasmi coronarici in pazienti a rischio (7). Alcuni autori suggeriscono anche il loro impiego come prima opzione nel trattamento dell'ipertensione sostenuta da Feocromocitoma/paraganglioma (1) (**Livello di evidenza 4**).

**Beta-bloccanti (atenololo, propranololo, e metoprololo)**. Sono utilizzati solo in caso di tachicardia e/o aritmia indotte dall'eccessiva secrezione di catecolamine o in caso di tachicardia secondaria alla terapia con

alfa-bloccanti. Non devono mai essere somministrati prima un adeguato trattamento con alfa-bloccanti. Infatti il blocco dei beta-recettori, senza un adeguato blocco degli alfa-recettori adrenergici, porta ad una eccessiva ed incontrastata stimolazione degli alfa-recettori con conseguente vasocostrizione e crisi ipertensive (1, 5). Al momento sono preferibili i betabloccanti beta1-selettivi (metoprololo e atenololo) rispetto ai betabloccanti non selettivi (propranololo), ma non ci sono evidenze a riguardo (12) (**Livello di evidenza 4**).

**Alfa e beta bloccanti (labetalolo, carvedilolo).** Non dovrebbero essere utilizzati come farmaci iniziali ma, se necessari, dovrebbero essere somministrati sempre dopo un adeguato blocco degli alfa recettori, perché hanno un'attività prevalente sui recettori beta. Al pari dei betabloccanti, potrebbero quindi indurre ipertensione paradossa o crisi ipertensive se usati impropriamente (1)

Inibitori della sintesi delle catecolamine (**l'alfa-metil-paratirosina o metirosina**). Il farmaco riduce la sintesi delle catecolamine attraverso una inibizione competitiva con la tirosino-idrossilasi, che è l'enzima limitante la sintesi delle catecolamine. I risultati clinici sono buoni, ma a spese di effetti collaterali importanti, come l'ipotensione ortostatica, poiché l'inibizione della sintesi non avviene solo a livello del tessuto cromaffine neoplastico, ma anche a livello dei neuroni simpatici (12, 13).

Pur mancando al momento studi evidence-based di confronto tra i diversi schemi terapeutici utilizzati in fase di preparazione all'intervento e, nonostante alcuni autori abbiano recentemente messo in discussione la necessità di una terapia antiipertensiva in tutti i pazienti (7), la maggior parte degli esperti raccomanda l'impiego di alfa-bloccanti e/o calcioantagonisti per almeno 7-14 giorni prima dell'intervento di asportazione di un feocromocitoma/paraganglioma (5) (**Livello di evidenza 4**).

La preparazione dovrebbe prevedere anche un'assunzione libera di sodio e liquidi (1, 5). Le recenti linee guida dell'Endocrine Society, sempre sulla base di studi retrospettivi, raccomandano di iniziare una dieta ricca di sodio pochi giorni dopo l'avvio della terapia con alfa-bloccanti, allo scopo di controbilanciare la riduzione del volume plasmatico mediata dall'eccesso di catecolamine, di prevenire l'ipotensione ortostatica prima dell'intervento e di ridurre il rischio di significativa ipotensione dopo l'intervento (5, 12) (**Livello di evidenza 4**). La sera prima dell'intervento viene anche raccomandata l'infusione endovenosa in continuo di soluzione salina (1-2 litri). Una particolare attenzione alla somministrazione di liquidi va posta nei casi di insufficienza cardiaca e renale (5).

L'obiettivo della terapia medica è raggiungere un adeguato controllo dei livelli tensivi (PA target <130/80mmHg con paziente seduto), evitando una significativa ipotensione ortostatica (PA sistolica < 90 mmHg in ortostatismo); target della frequenza cardiaca è di 60-70 bpm (5). (Livello di evidenza 4). Gli obiettivi pressori devono naturalmente essere personalizzati, tenendo conto dell'età e delle coesistenti complicanze cardiovascolari (5)

La terapia medica dovrebbe essere iniziata sempre con dosi minime del farmaco, seguite da un graduale aumento della posologia sino a raggiungere i target desiderati. Nei pazienti con cardiomiopatia, IMA e danno vascolare causato dall'ipersecrezione di catecolamine, la preparazione medica all'intervento andrebbe protratta per un periodo di tempo più lungo (1).

#### 5.6.4.2 Gestione delle complicanze intra-operatorie e delle emergenze ipertensive

La terapia medica pre-operatoria, anche se condotta in modo ottimale, non è in grado di azzerare le complicanze cardiovascolari intraoperatorie (5). L'intervento può essere complicato da instabilità emodinamica con crisi ipertensive, tachiaritmie e spasmi coronarici che vengono favoriti dal brusco rilascio di catecolamine in corso di stress, durante la fase di induzione dell'anestesia, dell'incisione chirurgica e della manipolazione della massa tumorale (9). Fattori di rischio per l'instabilità emodinamica intra-operatoria includono: dimensioni del tumore (> 4 cm), valori elevati di catecolamine, ipertensione non controllata ed ipotensione ortostatica pre-intervento (14).

La gestione delle crisi ipertensive si avvale della somministrazione endovenosa di farmaci ad azione alfa-bloccante (**fentolamina o urapidil**, quest'ultimo maggiormente usato in Europa), ma anche di vasodilatatori (**nitroprussiato, nitroglicerina, nicardipina**) (15, 16) (**Tabella 2**).

Alcuni autori suggeriscono l'uso di **magnesio solfato** durante la crisi ipertensiva sostenuta da un feocromocitoma (10, 16) e numerosi case reports riportano l'efficacia del farmaco nella stabilizzazione di pazienti affetti con encefalopatia ipertensiva e cardiomiopatia indotta da ipersecrezione di catecolamine. Il farmaco può agire non solo nel controllo dell'ipertensione ma anche nel prevenire aritmie fatali (16)

In caso di aritmia possono venire impiegati la **lidocaina o l'esmololo**. Tra i betabloccanti ad uso endovenoso, **l'esmololo** è quello raccomandato, (10, 16) nella gestione di tachicardie e tachiaritmie intraoperatorie in corso di intervento per feocromocitoma, poiché è un betabloccante ad azione ultra-rapida (agisce già dopo 1 minuto dalla somministrazione ev), e possiede un'emivita molto breve (durata d'azione: 10-20 minuti); il suo metabolismo inoltre non è dipendente dalla funzione epatica o renale (7). (**Livello di evidenza 4**).

#### 5.6.4.3 Trattamento dell'ipertensione e delle complicanze legate all'eccessiva secrezione di catecolamine in caso di tumore non operabile o maligno

Nei pazienti con feocromocitoma/paraganglioma metastatico e nei pazienti con feocromocitoma/paraganglioma benigno, ma non operabile per gravi patologie concomitanti, la terapia medica è finalizzata a limitare gli effetti dannosi delle catecolamine sul sistema cardiovascolare. La **sopravvivenza** dei pazienti con feocromocitoma/paraganglioma maligno, metastatico è variabile. Alcuni di questi pazienti, generalmente quelli che presentano solo metastasi ossee o linfonodali, possono sopravvivere anche per molti anni, perché la progressione delle lesioni è lenta, e la prognosi è pertanto fortemente condizionata dagli effetti dannosi delle catecolamine. Ne consegue che la terapia medica finalizzata a ridurre gli effetti delle catecolamine riveste un'importanza primaria nella gestione di questi pazienti. La terapia medica si avvale degli stessi farmaci utilizzati nella fase di preparazione del paziente all'intervento chirurgico e pertanto si basa sull'impiego degli alfa-bloccanti. Calcioantagonisti, sartani e betabloccanti sono stati utilizzati in associazioni agli alfa bloccanti per controllare la pressione nel lungo termine, ma qualsiasi altro farmaco antipertensivo può essere impiegato, fatta eccezione per i diuretici. Anche gli inibitori della sintesi delle catecolamine (l'alfa-metil-para-tirosina), poco utilizzati nella fase pre-operatoria per gli effetti collaterali, possono trovare indicazione in caso di malattia estesa con ipertensione resistente, sostenuta da una elevata secrezione di catecolamine (10) (**Livello di evidenza 4**).

La terapia medica a lungo termine andrebbe effettuata non solo nel paziente con ipertensione stabile o accessoria, ma anche nel paziente normoteso, per prevenire eventuali crisi ipertensive, che possono essere spontanee o indotte da numerosi "fattori scatenanti". A questo proposito va ricordato che non solo l'intervento chirurgico, ma anche numerose manovre diagnostiche (angiografie, biopsie, endoscopie) e trattamenti medici (chemioterapie, terapie a bersaglio molecolare, trattamenti radio-metabolici e terapie con radiofrequenze) possono scatenare bruschi rilasci di catecolamine e mettere a repentaglio la vita del paziente (12, 17).

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	I pazienti con feocromocitoma/paraganglioma funzionante, prima dell'intervento chirurgico, dovrebbero essere trattati con farmaci in grado di bloccare gli effetti dell'ipersecrezione delle catecolamine, al fine di prevenire le complicanze cardiovascolari intraoperatorie (3-5).	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	Il trattamento medico pre-operatorio dovrebbe iniziare 7-14 giorni prima dell'intervento, fino a normalizzazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. La terapia dovrebbe includere anche una dieta ipersodica e l'assunzione di liquidi per ridurre il rischio di ipotensione post-intervento (1-5).	<b>Positiva debole</b>

<b>D</b>	Gli alfa-bloccanti sono considerati i farmaci di prima scelta per controllare gli effetti dell'ipersecrezione di catecolamine (5)	<b>Positiva debole</b>
<b>D</b>	I beta-bloccanti non devono essere somministrati prima di aver iniziato un trattamento con alfa-bloccanti, per il potenziale rischio di indurre crisi ipertensive (1-5).	<b>Negativa forte</b>

**Tabella 1. Farmaci per os comunemente usati nella terapia pre-operatoria del paziente con feocromocitoma/paraganglioma.**

FARMACO	AZIONE	DOSE (per os)
Fenossibenzamina	Alfa-bloccante non selettivo (alfa 1 e 2)	10 mg x 2-3 /die (dose massima 100 mg/die)
Doxazosina	Alfa-bloccante selettivo (alfa 1)	2-4 mg x 2-3 /die (dose massima 16-20 mg/die)
Nifedipina	Calcioantagonista diidropiridinico	30-120 mg/ die
Amlodipina	Calcioantagonista diidropiridinico	5-10 mg/die (dose massima 20 mg/die)
Verapamil	Calcioantagonista Non- diidropiridinico	120-240 mg/die
Propranololo	Beta -bloccante non selettivo	10 mg x 4 /die (dose massima 240 mg /die)
Metoprololo	Beta-bloccante Cardio-selettivo	50 mg x 2-3 /die (dose massima 200-300 mg/die)
Atenololo	Beta-bloccante Cardio-selettivo	25-100 mg /die
Labetalolo	Alfa 1 e beta bloccante non selettivo	100- 200 mg x2 / die

**Tabella 2 Farmaci ad uso endovenoso comunemente usati nella terapia delle crisi ipertensive e aritmiche del paziente con feocromocitoma/paraganglioma**

FARMACO	AZIONE	DOSE (ev)
Fentolamina	Alfa-bloccante non selettivo	Boli 2.5- 5 mg ev(1mg/min); infusione: 10-40 mg/h
Urapidil	Alfa-bloccante selettivo (alfa-1)	Boli 25 mg ev infusione: 50-100 mcg/kg/min
Nitroprussiato di sodio	Vasodilatatore	Infusione: 0.5- 5 mcg/kg/min
Magnesio solfato	Elettrolita; azione antiaritmica e vasodilatante	Bolo 2-4 g ev; infusione 1-2 g/h
Esmololo (in caso di aritmia)	Betabloccante Cardio-selettivo	Dose d'attacco: 500 mcg/kg ev in 1 minuto, poi 50 mcg/kg min per 4 minuti. Infusione: 50-200 mcg/kg/min

**Bibliografia**

1. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr Hypertens Rep.* 2014; 16(7):442. doi: 10.1007/s11906-014-0442-z.
2. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G et al. Mortality associated with pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2013;45(2):154-8. doi: 10.1055/s-0032-1331217. Epub 2013 Jan 15
3. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS 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):775-83. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0
4. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(2): 92-102.
5. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498
6. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology.* 2010;76(2):508.
7. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A et al. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):365-73. doi: 10.1530/EJE-11-0162. Epub 2011 Jun 6.
8. Mannelli M, Dralle H, Lenders JW. Perioperative management of pheochromocytoma/paraganglioma: is there a state of the art? *Horm Metab Res.* 2012; 44(5):373-8. doi: 10.1055/s-0032-1306275. Epub 2012 Apr 19.
9. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens.* 2013;15(6):428-34. doi: 10.1111/jch.12084. Epub 2013 Mar 15.
10. Därr R, Lenders JW, Hofbauer LC et al. Pheochromocytoma-update on disease management. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(1):11-26. doi: 10.1177/2042018812437356.
11. Van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: A review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med.* 2014; 72(4):190-201.
12. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(11):4069-79.
13. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, et al. Metyrosina and pheochromocytoma. *Arch Int Med* 1997; 157: 901-6.
14. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2):678-8. doi: 10.1210/jc.2009-1051. Epub 2009 Dec 4.
15. Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens.* 2011;29(11):2049-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4ce9.
16. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG et al. Pheochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80(1):13-22. doi: 10.1111/cen.12324. Epub 2013 Oct 17.
17. Baudin E, Habra M, Deschamps F, Cote G et al. Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Jun 2. pii: EJE-14-0113. [Epub ahead of print]

### 5.6.5 Chirurgia del feocromocitoma

#### Tecnica chirurgica: laparotomica o 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. Molti studi prospettici e retrospettivi hanno confermato 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 (2,3, 1-7, 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**), (13) (**Livello di evidenza 2+**); 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.***

È 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 delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	I pazienti con feocromocitoma di dimensione fino a 6-8 cm devono essere sottoposti a chirurgia laparoscopica con asportazione della ghiandola e dei tessuti linfo-adipo-connettivali circostanti (1-13).	<b>Positiva forte</b>
C	I pazienti con feocromocitoma di dimensione superiore a 6-8 cm devono essere sottoposti a chirurgia laparotomica con asportazione della ghiandola e dei tessuti linfo-adipo-connettivali circostanti (1-13).	<b>Positiva forte</b>

### ***Surrenectomia parziale di risparmio corticale***

Il moderno concetto di surrenectomia parziale (19) ha lo scopo 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 chirurghi 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.

### **Aspetti tecnici della surrenectomia per feocromocitoma**

#### ***Pneumoperitoneo***

Lo pneumoperitoneo con CO<sub>2</sub> 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 neofornata rende i risvolti emodinamici intraoperatori dipendenti dalla sola manipolazione del tumore.

#### **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 pheochromocytoma: 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: Laparoscopic 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 pheochromocytoma. *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 adrenalectomy. *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 adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 648-655.