

Consensus NETs Gastroenteropancreatici Cremona 2013

Le Linee Guida tra
appropriatezza, tempistica,
risorse, sostenibilità

13-14 settembre 2013
Hotel Continental, Cremona

Atti del Corso*

* **Nota per il Lettore:** Per la trascrizione degli Atti è stata utilizzata la traccia audio originale. E' stata in parte modificata la forma lessicale per renderla più aderente ad un testo scritto. In qualche caso è stato necessario sintetizzare alcune affermazioni per favorire la comprensione del testo letterario rispettando pensiero e idee dell'Autore. Le immagini a commento sono quelle originali: per queste è stata operata una scelta arbitraria sia per numero che per tipologia. La cronologia delle relazioni riportate è differente rispetto all'originale. La scelta è stata operata per dare maggiore linearità e omogeneità a tutto il lavoro.

Razionale del Corso

I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici sono stati per lungo tempo considerati di interesse prevalentemente elitario e speculativo, caratteristico per le malattie di nicchia a bassa incidenza. Negli ultimi anni, la sintesi di importanti molecole per la terapia medica, lo sviluppo di nuove metodiche di indagine insieme ad un incremento della incidenza nosologica, hanno rinnovato un interesse per questa patologia che sembrava essersi sopito.

La nascita di Task Force spontanee, dedicate allo studio della malattia e alla gestione dei pazienti, ha contribuito a creare una nuova cultura che non solo sottende il bisogno di un percorso condiviso adattato alle linee guida più recenti, ma anche - e forse più - la necessità di completare un processo che non tenga solo in conto le potenzialità e le opportunità diagnostiche e terapeutiche, ma le concrete possibilità legate al territorio e alle sue risorse.

Impegnarsi in un settore difficile come quello dei tumori rari corrisponde, oggi come ieri, ad una scelta per certi versi coraggiosa. La bassa incidenza di queste neoplasie le caratterizza infatti in modo diverso rispetto ai tumori più comuni, anche in termini di investimenti. Per gli stessi motivi, questi tumori non si prestano

all'utilizzo di comuni indicatori per il loro monitoraggio, e per la scarsa numerosità di casi risulta storicamente problematico avvalersi di dati con valore statistico da utilizzare per la loro gestione.

Ma il dato che emerge con più viva forza è la necessità di una verifica trasparente su quello che stiamo facendo per la gestione di questi tumori: se cioè, quello che oggi riteniamo indispensabile per il corretto management dei tumori neuroendocrini digestivi non solo sia appropriato, ma concretamente fattibile, con quale tempistica e con quali costi compresi quelli sociali che nel loro insieme certificano la concreta sostenibilità di un processo finito.

Il Polo Tumori Ormonali Rari degli Istituti Ospitalieri di Cremona è attivo da oltre 20 anni. La Task Force ospedaliera, rappresentata dalle principali specialità che sono chiamate a gestire le neoplasie neuroendocrine, è diventata modello per altre istituzioni. Il Polo Tumori Ormonali Rari promuove da anni un diverso approccio al tumore raro con la consapevolezza che altri indicatori, come appropriatezza, risorse territoriali, tempistica, sostenibilità, customer satisfaction e informazione al paziente rappresentino nel loro insieme un utile con un prezzo non spendibile in modo convenzionale ma determinante per la qualità di vita del paziente.

Questi i motivi del Corso che ha come obiettivo la rivisitazione dei percorsi che oggi siamo abituati a condividere per la gestione dei pazienti affetti da tumore neuroendocrino digestivo con lo scopo di adattarli alle reali risorse che oggi, in tempo di spending review, ci sono consegnate, ma anche alle concrete opportunità che il territorio ci può offrire.

Introduzione al Corso

Se negli anni scorsi ci siamo sforzati di capire cosa fossero i NETs e quale fosse lo spazio a loro riservato nel nostro quotidiano professionale, in tempi più recenti ci siamo preoccupati di capire quali fossero le strategie più adatte per la loro gestione.

La tecnologia è venuta incontro al Clinico per rendere più semplice l'approccio alla malattia: così è stato per la diagnosi patologica, che fornendo nuove metodiche sempre più innovative ci ha permesso di studiare e di capire la biologia dei NETs; così per l'*imaging* - e in particolare quello Medico Nucleare - che ha coniugato diagnosi funzionale con terapia recettoriale, completando una operazione solo qualche tempo prima frutto di ardite fantasie scientifiche; così per la sintesi di molti farmaci, e per primi gli analoghi della somatostatina, che dopo aver creato una vera e propria rivoluzione nell'approccio terapeutico ai NETs sono oggi considerati un caposaldo irrinunciabile per la loro gestione. Infine il futuro, che si chiama *tailored*, una terapia tagliata su misura per ogni tipo di tumore in relazione alle sue differenti caratterizzazioni biologiche.

Un concetto che forse non è emerso mai abbastanza con chiarezza è che la tecnologia, per quanto utile, non potrà mai sostituirsi al Clinico nelle dinamiche delle indagini e nelle scelte terapeutiche: non sarà mai possibile delegare ogni genere di strategia alla tecnica. Al contrario, tutta la tecnologia a disposizione potrà solo confermarci che le scelte pensate per il nostro paziente sono quelle giuste.

Una cosa che ancora non avevamo considerato a fondo è il *setting* di tutte queste ghiotte risorse: l'avevamo lasciato in ostaggio alle Linee Guida - di cui abbiamo condiviso il ruolo - in uno spazio spesso di mera elencazione. Conosciamo le dotazioni di tutte le risorse a nostra disposizione ma, in più di una occasione, ci troviamo ancora oggi in difficoltà perché non sappiamo dove impiegarle e quando utilizzarle.

Talvolta colpevole è la mancanza di risorse che ci costringe a chiedere in prestito quella tecnologia che non abbiamo a disposizione. Ma si tratta di un prestito oneroso perché in molti casi il tragitto che separa il

paziente dalla speranza di una guarigione è lungo chilometri, e il costo di questa tratta si chiama sostenibilità: ma chi e come “sostiene” le aspettative del malato? E, quando manca il sostegno, il paziente con la sua famiglia paga un prezzo troppo alto per la cura.

Talvolta sono le risorse culturali a mancare: abbiamo in mano un giocattolo troppo bello che non sappiamo come utilizzare. Una indigestione di tecnologia ma con pochi riscontri pratici: le stesse frustrazioni del bambino che con quel gioco non è riuscito a divertirsi. L'*expertise* è questione di pratica. L'*expertise* non ha un domicilio preconstituito: la cerchiamo nelle eccellenze o nei Centri ad alto volume, ma l'*expertise* non è solo questione di quantità e di tecnologia. Al contrario, troviamo con sorpresa *expertise* nelle periferie della nostra sanità dove la curiosità e la passione raccolgono idee e motivazioni che nel loro insieme possono talvolta sostituire parte della tecnologia - (forse quella) non indispensabile - permettendoci di risparmiare tempo e denaro.

Nulla è indispensabile, ma ci sono tante cose che possiamo definire convenienti e, in senso traslato, appropriate. L'appropriatezza in un certo senso “certifica” il grado di beneficio recato al paziente da una procedura o una terapia. Ma nel termine appropriatezza sono contenute due importanti e distinte variabili che sono il costo - da qui il vaglio per risorse ragionate - e il *setting*, che va nella direzione del *timing*.

In una parola, l'appropriatezza deve tenere conto delle competenze tecniche e di tutte quelle risorse necessarie alla realizzazione di un processo con la garanzia di uno standard sufficientemente elevato, e con modalità accettate dal paziente adeguatamente informato (<https://www.gov.uk/government/organisations/department-of-health>).

La soddisfazione percepita dal paziente diviene dunque un indicatore importante e strategico e l'informazione un utile che non ha e non può avere un valore convenzionale, ma è senz'altro un utile determinante per la qualità di vita del malato.

Dopo anni di clinica e di ricerca è venuto dunque il momento per una verifica: se cioè, il corretto management di questi tumori non solo sia appropriato, ma concretamente fattibile, con quali risorse e con quali costi compresi quelli sociali. Un impegno diverso, tuttavia oggi del tutto indispensabile e irrinunciabile.

La Diagnosi dei NETs Digestivi

Il Laboratorio dei NETs

Ettore Seregni (Milano)

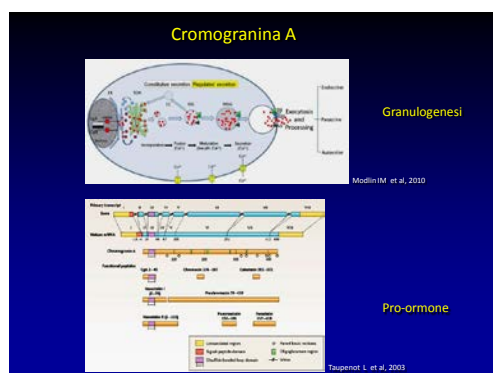
La diagnostica di laboratorio applicata alla valutazione delle neoplasie neuroendocrine del tratto gastro-entero-pancreatico possiede caratteristiche peculiari dovute alla bassa incidenza di queste neoplasie ed alla loro attitudine a sintetizzare ed a rilasciare nel circolo sanguigno molecole dotate di attività biologica. Lo sviluppo delle tecniche di dosaggio immunometrico ha reso possibile la valutazione routinaria della maggior parte dei prodotti di secrezione di queste neoplasie. Tali analiti possono essere misurati nel sangue od in altri fluidi biologici, in condizioni basali o, meno frequentemente, in condizioni dinamiche attraverso

l'esecuzione di specifici test di stimolo o di inibizione. Il dosaggio di questi analiti può fornire informazioni aggiuntive utili per l'inquadramento diagnostico e prognostico della malattia.

La diagnostica di laboratorio di queste neoplasie può avvalersi del riconoscimento degli elementi caratterizzanti la specifica sindrome ormonale (ad esempio, iperinsulinemia ed ipoglicemia nell'insulinoma) oppure può ricorrere alla dimostrazione di elementi comuni alle singole manifestazioni sindromiche, legate quindi alla loro propensione ipersecretiva. Il dosaggio della Cromogranina A (CgA) rappresenta, come subito discusso, tale comune denominatore.

Aspetti strutturali e funzionali: CgA rappresenta la molecola meglio definita e più studiata della famiglia delle granine, gruppo di proteine acide, solubili in acqua che si rinvencono all'interno dei granuli densi di secrezione delle cellule endocrine e neuroendocrine. Questa famiglia di proteine si caratterizza per la composizione aminoacidica, l'aggregazione a basso pH e per un'elevata capacità di legare calcio ioni. La funzione biologica delle cromogranine in generale e della CgA non è completamente definita. Evidenze suggeriscono che la CgA possa essere coinvolta nel processo di "granulo-genesi" associata alla maturazione dei prodotti di secrezione presenti nei granuli stessi e, soprattutto, che possa rappresentare un precursore (pro-ormone) per molecole a più basso peso molecolare dotate di peculiari attività biologiche.

Sotto il profilo biochimico la CgA è costituita da 439 aminoacidi, con peso molecolare di 48 kDa, e nel corso



dei processi di maturazione post-traduzionali subisce reazioni di carbossimetilazione, glicosilazione, fosforilazione e solfatazione. Il gene, posto sulla regione 14q32.12, è costituito da 8 esoni che danno origine ad un trascritto di circa 2000 nucleotidi. Un ruolo importante nel controllo trascrizionale di tale gene è esercitato dagli ormoni steroidei che ne possono regolare, sia positivamente che negativamente, l'espressione. Oltre agli steroidi, altri messaggeri intracellulari, come il calcio, la protein-chinasi A e la protein-chinasi C, possono regolare la biosintesi della CgA. Una volta sintetizzata la molecola viene trasportata

nel reticolo endoplasmatico rugoso e quindi nell'apparato di Golgi. A livello del trans-Golgi la CgA si accumula, in associazione ad ormoni e a neurotrasmettitori, nei granuli densi di secrezione. E' importante sottolineare che in questa fase la CgA può essere clivata in peptidi a diverso peso molecolare per azione di enzimi proteolitici che frammentano la molecola a livello di sequenze mono o dibasiche presenti nella sequenza della stessa CgA. Altrettanto importante è il fatto che questa proteolisi controllata assume un discreto grado di tessuto specificità. Il contenuto dei granuli viene riversato all'esterno dell'ambiente cellulare attraverso un processo di esocitosi che può avvenire con due differenti modalità, una in forma costitutiva, cioè continua, e l'altra in forma regolata, cioè posta sotto il controllo di stimoli adeguati. Evidenze sperimentali indicano che la CgA svolge un ruolo importante nel determinare il secondo di tipo di secrezione comportando una precipitazione pH e calcio-mediata dei prodotti di secrezione all'interno dei granuli.

Come menzionato, la CgA costituisce anche il precursore per diversi ormoni peptici. I più definiti sono la pancreastatina (CgA 272-319), la vasostatina 1 (CgA 1-76), la vasostatina 2 (CgA 1-113), la parastatina (CgA 357-428), la catestatina (CgA 352-372), la cromostatina (CgA 124-143) (6-8). La CgA non si rinviene alle medesime concentrazioni in tutti i tessuti endocrini e neuroendocrini: le più alte concentrazioni sono a livello dei granuli cromaffini della midollare surrenalica e dei granuli densi dei nervi simpatici. Inoltre,

quantità progressivamente decrescenti di CgA si rinvencono a carico dell'ipofisi > pancreas > stomaco > piccolo intestino > paratiroide > tiroide.

Essendo, come descritto, un prodotto della cellula endocrina/neuroendocrina, la CgA può essere utilizzata con finalità diagnostiche per definire questo gruppo di neoplasie. A livello immunoistochimico il riconoscimento della CgA è ampiamente utilizzato per riconoscere la natura e l'origine neuroendocrina di una neoplasia, mentre la CgA circolante rappresenta il marcatore tumorale che viene determinato con maggior affidabilità e semplicità nei pazienti portatori di neoplasie neuroendocrine.

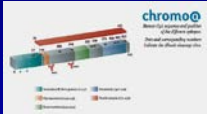
Metodi di dosaggio della CgA

Metodo ELISA

- DAKO A/S (Glostrup, Denmark)
- Anticorpi policlonali contro il frammento C-terminale di 23 kDa
- Concentrazioni espresse in U/L
- Valore soglia 37 U/L

Metodo IRMA

- CIS Bio Intern (Gif sur Yvette, France)
- Anticorpi monoclonali contro epitopi nella regione 145-197 e 198-245
- Concentrazioni espresse in ng/mL
- Valore soglia 100 ng/mL

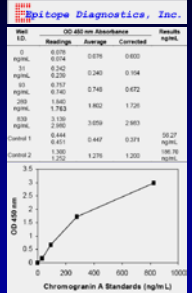



La CgA viene normalmente misurata nel siero o plasma utilizzando tecniche immunometriche. Sono al momento disponibili differenti metodi di dosaggio della CgA. E' importante ricordare che tali metodi, oltre a differenziarsi per l'impiego di differenti traccianti (radioattivo, enzimatico, luminescente) si discostano tra loro anche per l'impiego dei reagenti anticorpali utilizzati che possono

riconoscere porzioni differenti della molecola della CgA. Da ciò si ricava come nella pratica clinica sia fondamentale utilizzare sempre lo stesso metodo per monitorare il singolo paziente con neoplasia neuroendocrina. Inoltre, anche nel singolo individuo la CgA presenta un elevato grado di variabilità biologica (fino al 25%) per cui è raccomandabile che il prelievo venga sempre eseguito in condizioni standardizzate (raccomandabile, al mattino e a digiuno). Il dosaggio della CgA è stato proposto in diversi momenti diagnostici:

- 1) diagnosi di neoplasia neuroendocrina in paziente portatore di sintomatologia potenzialmente suggestiva per tale neoplasia;
- 2) bilancio di malattia nel paziente con diagnosi accertata di neoplasia neuroendocrina;
- 3) sorveglianza del follow-up;
- 4) monitoraggio delle terapie.

Metodi di dosaggio della CgA

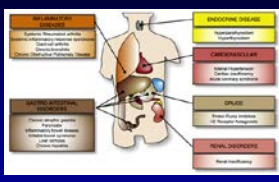




E' importante ricordare e sottolineare come l'utilizzo del dosaggio della CgA per la diagnosi di tumore neuroendocrino debba essere rigorosamente evitato. Infatti, molti tumori in fase iniziale, cioè con interessamento solo loco-regionale, non determinano apprezzabili innalzamenti del marcatore, ma soprattutto la valutazione del marcatore può fornire risultati falsamente positivi. Numerose e nello stesso tempo comuni sono, infatti, le cause di falsa positività del dosaggio della CgA: tra queste ricordiamo le malattie infiammatorie, l'ipertensione arteriosa, l'insufficienza renale (anche di modico grado), l'insufficienza cardiaca ed epatica.

Cause non tumorali di innalzamento della CgA

- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica
- Iipertensione essenziale
- Insufficienza cardiaca
- Flogosi croniche
- Situazioni di stress
- Trattamenti farmacologici
- Inibitori pompa protonica
- Anti-ipertensivi

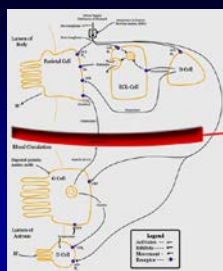


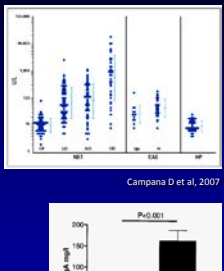
Lawrence B et al., Endocrinol Metab Clin N Am 2011

Inoltre, anche taluni farmaci come gli inibitori pompa protonica possono determinare innalzamenti non neoplastici del marcatore.

In queste situazioni, il riscontro di valori elevati di CgA circolante induce necessariamente l'adozione di esami diagnostici strumentali di secondo livello (TC, RM, tomografie ad emissione

Aumento della CgA nei pazienti con gastrite cronica atrofica e in terapia con inibitori della secrezione acida





Campana D et al, 2007

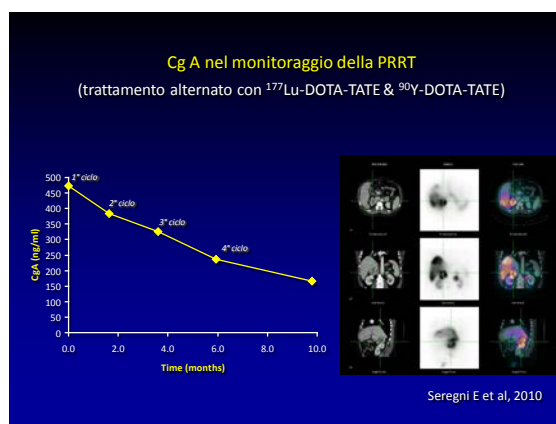
Giusti M et al, 2004

di positroni, scintigrafie) che oltre ad essere onerose da un punto di vista economico, possono non essere sceve da morbilità.

Nei tumori neuroendocrini in fase avanzata il dosaggio della CgA possiede una sensibilità diagnostica compresa tra il 70 e il 90%. I più alti valori di sensibilità diagnostica associati alle più elevate concentrazioni di CgA circolanti si rinvencono nei tumori metastatici del *midgut* (i classici *carcinoidi*, come nel passato erano definiti tali tumori), del pancreas endocrino e soprattutto nei pazienti portatori di sindrome MEN-1. In questi pazienti le concentrazioni di CgA correlano con l'estensione e con l'interessamento ghiandolare raggiungendo i valori più elevati alla comparsa di una neoplasia neuroendocrina del tratto gastro-entero pancreatico. Nei pazienti con sindrome MEN-1, pertanto, il dosaggio della CgA costituisce un imprescindibile strumento di monitoraggio clinico.

Una volta accertata la presenza di una neoplasia neuroendocrina, il dosaggio della CgA rappresenta un importante indice prognostico. A questo riguardo è stato dimostrato che pazienti portatori di neoplasie neuroendocrine in fase avanzata che presentano all'esordio valori di CgA inferiori al doppio del valore massimo di riferimento presentano una sopravvivenza decisamente superiore rispetto ai pazienti con elevati valori del marcatore.

Esiste un ampio consenso sul fatto che il principale ruolo clinico del dosaggio della CgA debba essere ricercato nel monitoraggio delle terapie antineoplastiche e nella sorveglianza dei pazienti in *follow-up*. In queste situazioni le modificazioni delle concentrazioni di CgA circolante riflettono analoghe variazioni del carico tumorale e, pertanto, il dosaggio del marcatore costituisce un semplice ed economico strumento di monitoraggio.



Discussant: *Fernando Cirillo (Cremona), Massimo Gion (Venezia)*

E' corretto distinguere i biomarcatori in due differenti categorie: marcatori associati in modo specifico alle diverse sindromi determinate dal tipo cellulare prevalente e marcatori legati in modo generico alla *propensione ipersecretiva* di queste neoplasie.

Mentre i primi sono di impiego molto selettivo, i secondi rappresentano un *marcatore generale* applicabile in tutti NETs. In questo secondo gruppo la CgA rappresenta l'unico marcatore valutato e commercialmente disponibile. L'utilità del dosaggio della CgA è appropriato in condizioni cliniche già ben definite - bilancio iniziale a diagnosi fatta, oppure *follow-up* durante e dopo la terapia; diversamente, va proscritto e assolutamente evitato al solo scopo diagnostico perché inappropriato. Si ritiene particolarmente utile rimarcare quest'ultima raccomandazione che rappresenta un *caveat* all'uso inappropriato della CgA. La CgA, analogamente alla maggior parte dei marcatori usati in oncologia, ha infatti due limiti: è poco sensibile e poco specifica. Perché poco sensibile? Il marcatore è prodotto e secreto in quantità grossomodo proporzionale alla massa di tumore presente; quindi non legge il tumore in fase iniziale in quanto, ovviamente, di piccole dimensioni. E perché poco specifica? Perché la CgA è *un prodotto della cellula endocrina/neuroendocrina*, e non solo del pertinente al NET digestivo. Per tale ragione ci sono valori

determinabili di CgA anche nei soggetti normali e si possono trovare valori elevati di CgA nel caso di malattie benigne o per l'assunzione di farmaci che possono stimolare le cellule neuroendocrine. Quando il tumore è iniziale, la quantità di CgA prodotta dal tumore non sarà prevalente rispetto alla CgA prodotta in modo aspecifico da altri tessuti (*tumore di fondo*). Per questo non deve essere usata per la diagnosi in assenza di un concreto sospetto clinico o strumentale.

E se la misuriamo lo stesso, cosa può succedere? Se risulta negativa, non possiamo escludere comunque la neoplasia, in quanto, essendo appunto iniziale, potrebbe non produrre una quantità di CgA sufficiente a dare un valore positivo. Quindi non ci aiuta, ma può essere fuorviante dando al Medico una informazione falsamente tranquillizzante.

Se invece risultasse positiva - anche se molto probabilmente sarà un valore falso-positivo - impone allora la ricerca della conferma diagnostica; questa, in mancanza di chiare indicazioni cliniche, determina un effetto cascata, inducendo una serie di indagini successive che hanno un impatto molto negativo per il paziente, comportando una spesa elevata e non giustificata e finendo per intasare inutilmente l'organizzazione della struttura sanitaria.

In attesa quindi che il Nomenclatore Tariffario assuma la decisione di limitare la prescrivibilità della CgA in fase diagnostica utilizzando la nota *prestazioni erogabili a carico del SSR solo secondo specifiche Linee Guida clinico-diagnostiche*, nota peraltro già utilizzata per altre branche di laboratorio, è utile raccomandare al Clinico di porsi sempre due domande chiave prima di prescrivere la CgA, come peraltro qualsiasi altro marcatore in oncologia:

1. Farò scelte operative diverse in base al risultato del marcatore che sto chiedendo (Terapia sì/no, Approfondimenti diagnostici sì/no) ?
2. Ci sono prove che le scelte che farò in base al risultato del marcatore offriranno più beneficio che danno (inteso anche come Approfondimenti diagnostici non necessari) al paziente e/o alla struttura sanitaria?

Il Patologo

Massimo Milione (Milano)

I tumori neuroendocrini dell'apparato gastroenteropancreatico (NET-GEP) sono distinti in due categorie:

1. NET-GEP ben differenziati (WDNET-GEP)
2. NET-GEP scarsamente differenziati (PDNET-GEP)

La loro caratterizzazione e distinzione passa da attenta disamina della morfologia e da un'analisi immunoistochimica mirata cioè fondata su pochi efficaci anticorpi.

Caratterizzazione morfologica

WDNET-GEP: E' sempre riconoscibile un'architettura della neoplasia tipica del tumore "neuroendocrino", cioè trabecolare, solido, pseudogliandolare o nastriforme. La necrosi è assente, le cellule neoplastiche sono uguali per forma e per dimensione, presentano nucleo vescicoloso senza nucleolo. Le atipie sono rarissime, le mitosi sempre contenute a poche unità per 10 HPF.

PDNET-GEP: L'ordine e la ripetitività che contraddistingue il tumore ben differenziato, in questa categoria è perso. Domina il quadro la necrosi in cui sono immerse cellule neoplastiche pleomorfe e polimetriche con nucleoli evidenti e mitosi atipiche.

E' utile la distinzione in piccole e grandi cellule, che va fondata sulle sole caratteristiche nucleari: le piccole cellule non hanno nucleolo.

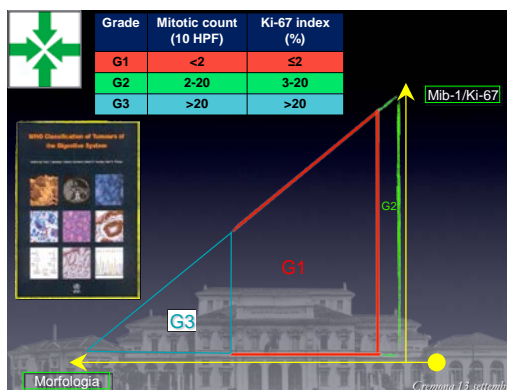
Caratterizzazione immunoistochimica

E' utile per conferma diagnostica in particolare nelle lesioni scarsamente differenziata va fondata su due capisaldi:

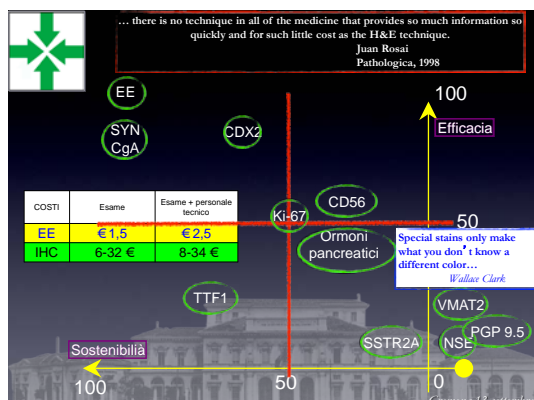
1. La conferma della natura neuroendocrina tramite due indispensabili e non sostituibili marcatori: la sinaptofisina e le cromogranina (A e B). Inutili perché ripetitivi e dispendiosi altri vetusti marcatori come NSE, CD56 e PGP 9.5.

Il Ki-67 è capisaldo insostituibile per la distribuzione nelle classi volute da WHO 2010:

- a. NET G1: Ki67<2%
 - b. NET G2: Ki67 3-20%
 - c. NEC G3: Ki67 21-100%
2. La caratterizzazione delle metastasi a primitività ignota. Non esiste un anticorpo o un pool di anticorpi che possa definire la primitività di una lesione metastatica. E' utile e affidabile la coespressione di CDX2 e serotonina per suggerire la primitività intestinale ileale e colica escluso il retto. E' utile la positività per Islet-1 per la primitività pancreaticata.



Gli anticorpi per l'identificazione degli ormoni pancreatici sono da riservare a Centri di riferimento regionale e/o nazionale.



La diagnostica dei tumori neuroendocrini nella grande maggioranza di casi necessita di poche e poco onerose energie: preparato in ematossilina eosina, colorazioni per sinaptofisina e cromogranina (A-B), valutazione dell'indice di proliferazione con Ki-67. La diagnostica sulle metastasi richiede un set di anticorpi molto ampio, da utilizzare in un contesto di collaborazione clinico-patologica e sotto la guida di un patologo dedicato. Risulta pertanto antieconomico, non riproducibile né affidabile l'esecuzione di questi esami in contesti ospedalieri generalisti.

Stesse considerazioni meritano lo studio citologico dei NET-GEP, molto efficace, ma per il cui allestimento è necessaria la copresenza e coesistenza delle seguenti figure mediche dedicate: patologo, ecoendoscopista e citotecnico.

Discussant: Carlo Capella (Varese), Stefano La Rosa (Varese), Giovanni Marchetti (Terni)

Il ruolo del Patologo è di importanza centrale nella gestione del paziente affetto da tumore neuroendocrino, sia in termini di appropriatezza che di tempistica. E' imprescindibile lo studio immunoistochimico - in particolare per ki67 - senza il quale il clinico non può progettare un corretto approccio terapeutico alla malattia. La classificazione WHO 2010 ha certamente semplificato il dialogo tra Clinico e Patologo, anche se in alcuni casi la diagnosi patologica andrebbe compendiata con la precedente classificazione WHO 2000 che ha il pregio indiscusso di essere più organica. La centralizzazione per la diagnosi patologica potrebbe dare completezza al dato definitivo, ma va anche ricordato che in molti casi il dato preanalitico può essere inadeguato - soprattutto per lo studio citologico - impedendo una informazione diagnostica completa. Nella direzione della appropriatezza potrebbe andare il consiglio di limitare il prelievo per lo studio citologico implementando invece il prelievo bioptico per lo studio istologico con lo scopo non secondario di ridurre le spese (materiale insufficiente) e i tempi di attesa. In futuro potrebbe rivelarsi utile una *check list*, già presente in alcuni protocolli statunitensi, da inviare al patologo con lo scopo di informarlo, anche in modo sintetico, sulle caratteristiche cliniche relative al caso in studio. La raccolta di casistiche di dati patologici, anche per Istituto, potrebbe essere di grande utilità nello studio di quei casi che presentino *grading* e indice di proliferazione cellulare inappropriati.

L'imaging in Medicina Nucleare

Arturo Chiti (Rozzano)

Alcuni percorsi diagnostici presenti in Letteratura danno per assodato l'uso delle metodiche scintigrafiche con analoghi marcati della somatostatina considerata ad oggi come le più sensibili, sia per la ricerca del tumore primitivo, sia per le sedi metastatiche, eccezione fatta per l'insulinoma.

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

J K Romage*, A H G Davies*, J Ardill†, N Bax†, M Coplin†, A Grossman†, R Hawkins†, A M McNicol†, N Reed†, R Sutton†, R Thakker†, S Aylwin†, D Bressan†, K Britton†, K Buchanan†, P Corrie†, A Gillams†, V Lewington†, D McConcey†, K Meeran†, A Watkinson†, on behalf of UONETwork for neuroendocrine tumours

Gen 2005;36(suppl 1):ii-iii. doi: 10.1136/pgp.2004.002314

Table 5 Sensitivities (%) of the various imaging modalities for locating specific neuroendocrine tumours²⁵⁻⁴⁵⁻⁵⁸

	Primary carcinoid tumour	Carcinoid liver metastases	Primary gastrinoma	Gastrinoma liver metastases	Primary insulinoma*
Ultrasound	46	83	23	50	27
CT	64	88	38-75	54-88	30
MRI	56	85	22-90	63-90	10
SSRS	80	90	72	97	25
EUS	80 gastric		90-100		88
Angio-Ca Stim			93		95

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; SSRS, somatostatin receptor scintigraphy; EUS, endoscopic ultrasound; Angio-Ca Stim, angiography with calcium stimulation.

*Metastatic insulinoma is rare; no data available.

All of the above sensitivities for detecting tumour are further enhanced by intraoperative ultrasound.



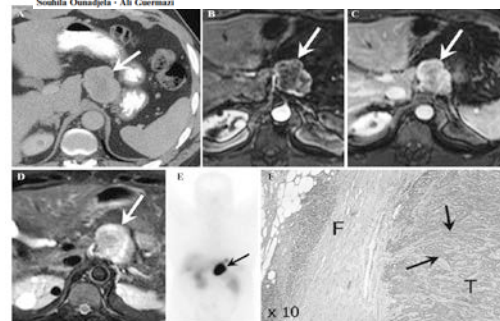
HUMANITAS
CANCER CENTER



Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: multimodality imaging features with pathological correlation

Duichi Hayashi · Jaroslav N. Tkacz
Stephen Hammond · Brooke C. Devenney-Cukie
Souheil Zaim · Nadia Bouregine
Souhila Oumajida · Ali Garmazi

Ann J Radiol (2011) 29:85-91
DOI: 10.1007/s11604-010-0522-1

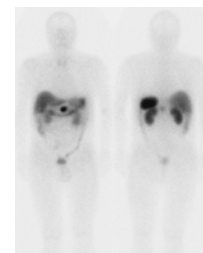
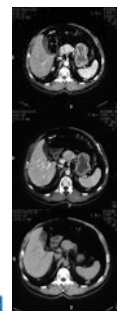


ANITAS
CANCER CENTER

L'imaging funzionale medico nucleare considera due capitoli differenti, quello relativo agli emettitori di fotone singolo che utilizzano alcuni radiofarmaci, il più noto è OctreoScan®, l'altro relativo alla PET che utilizza radiofarmaci, alcuni dei quali già disponibili.

HUMANITAS
CANCER CENTER

HUMANITAS
CANCER CENTER



Negli ultimi anni sono apparsi nuovi peptidi marcati con ⁶⁸Ga, molto simili a OctreoScan®: vi sono almeno tre differenti peptidi che ad oggi possono essere utilizzati - al di là delle problematiche legate alle Licenze - e fra questi il DOTATOC possiede una monografia pubblicata nella Farmacopea europea che permette una preparazione officinale.

68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT

Gabriel M et al. J Nucl Med 2007; 48:508-518

TABLE 4
Results of PET vs. SPECT and CT: Analysis per Patient

Group	n	PET TP	PET TN	PET FP	PET FN	SPECT TP	SPECT TN	SPECT FP	SPECT FN	CT TP	CT TN	CT FP	CT FN
Detection	13	4	8	1	0	2	8	1	2	3	8	1	1
Staging	36	32	3	0	1	14	3	0	19	16	3	2	15
Follow-up	34	33	1	0	1	21	1	0	13	22	1	2	10
Overall	84	69	12	1	2	37	12	1	34	41	12	5	26

TABLE 5
Comparison of 3 Imaging Modalities: PET, SPECT, and CT

Parameter	PET (%)	SPECT (%)	CT (%)
Sensitivity	97 (86/71)	52 (37/71)	61 (41/67)
Specificity	92 (12/13)	92 (12/13)	71 (12/17)
Accuracy	95 (81/86)	58 (48/84)	65 (53/84)

Number of patients is in parentheses.



Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals?

P. Janssen • M. Gijb • H. Zhang • B. Waser • R. P. Baum • J. C. Reubi • H. Muecke

Eur J Nucl Med Mol Imaging
DOI: 10.1007/s00259-006-0817-6

Table 1 Affinity profiles of DOTA-octapeptide (OC₂₀) for hsa1-5 receptors

Compound	hsa1	hsa2	hsa3	hsa4	hsa5
Somatostatin-28	3.8 ± 0.3 (10)	2.5 ± 0.2 (11)	5.7 ± 0.6 (10)	4.2 ± 0.3 (11)	3.2 ± 0.4 (11)
Ga-DOTA-NOC	>10,000 (3)	1.9 ± 0.4 (3)	40 ± 5.8 (3)	260 ± 74 (3)	7.2 ± 1.6 (3)
Lu-DOTA-NOC	>10,000 (3)	2.9 ± 0.3 (3)	8.0 ± 2.0 (3)	227 ± 18 (3)	11.2 ± 3.5 (3)
Ga-DOTA-NOC	>10,000 (3)	3.4 ± 0.4 (3)	12.0 ± 3.3 (3)	747 ± 47 (3)	140 ± 3.5 (3)
Lu-DOTA-NOC	>10,000 (2)	4.4 ± 0.4 (3)	6.8 ± 0.3 (3)	ND	10.5 ± 1.5 (3)
Lu-DOTA-NOC	>10,000 (2)	4.0 ± 0.4 (3)	6.3 ± 0.2 (3)	591 ± 88 (2)	6.5 ± 0.1 (3)
Ga-DOTA-NOC	700 ± 300 (2)	1.7 ± 0.2 (3)	10.5 ± 0.5 (3)	ND	4.4 ± 1.2 (3)
Y-DOTA-NOC-ATE	>10,000 (2)	4.2 ± 2.9 (3)	47 ± 1 (3)	ND	12 ± 1 (3)
Lu-DOTA-NOC-ATE	>10,000 (2)	3.6 ± 0.3 (3)	30 ± 2 (3)	ND	15 ± 1 (3)
Ga-DOTA-NOC-ATE	>10,000 (2)	2.6 ± 0.3 (3)	113 ± 80 (2)	53 ± 39 (2)	25 ± 4 (3)
Y-DOTA-NOC-ATE	>10,000 (2)	2.9 ± 0.3 (3)	23 ± 1 (3)	ND	7.8 ± 2.0 (3)
Ga-DOTA-NOC-ATE	>10,000 (2)	2.0 ± 0.2 (3)	33 ± 23 (2)	35 ± 24 (2)	19.5 ± 13.0 (2)
Somatostatin-28	5.2 ± 0.3 (19)	2.7 ± 0.3 (19)	7.7 ± 0.9 (15)	5.6 ± 0.4 (19)	4.0 ± 0.3 (19)
Ga-DOTA-TOC	>10,000	2.5 ± 0.2	613 ± 140	>10,000	73 ± 21
Y-DOTA-TOC	>10,000	11.0 ± 1.7	389 ± 118	>10,000	114 ± 29
Ga-DOTA-OC	>10,000	7.3 ± 1.9	120 ± 45	>10,000	69 ± 14
Y-DOTA-OC	>10,000	30 ± 2	27 ± 8	>10,000	57 ± 22
Ga-DOTA-TATE	>10,000	8.20 ± 0.04	>1,000	300 ± 140	377 ± 18
Y-DOTA-TATE	>10,000	1.6 ± 0.4	>1,000	53 ± 219	187 ± 59



Tali peptidi sembrano avere una sensibilità maggiore per alcuni sottotipi recettoriali per la somatostatina, in particolare DOTANOC.

Un altro radiofarmaco è ¹⁸F-FDG che permette di discriminare fra tumori con *grading* differente, mettendo meglio in evidenza i tumori con alto grado di malignità.

Nel caso di questa metodica avviene l'opposto rispetto a quanto noto per OctreoScan®: maggiore è l'avidità cellulare per ¹⁸F-FDG, maggiore è l'aggressività del tumore e peggiore la prognosi.

Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, ¹²³I-MIBG Scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET

Tina Bodeguez¹, Ulrich Kötter², André Loh³, Jens Muesow⁴, Andrea Piller⁵, Brigitte Pöschner⁶, Carsten Pöschner⁶, Lucinda Haggard⁷, and Andrea Kjaer¹

¹Department of Clinical Oncology, Nuclear Medicine and PET, Heliomark, Copenhagen, Denmark; ²Center for Molecular Imaging, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ³Department of Nuclear Medicine, Heliomark, Copenhagen, Denmark; ⁴Department of Pathology, Heliomark, Copenhagen, Denmark; ⁵Department of Pathology, Heliomark, Copenhagen, Denmark; ⁶Department of Pathology, Heliomark, Copenhagen, Denmark; ⁷Department of Pathology, Heliomark, Copenhagen, Denmark

TABLE 6. Sensitivity of Functional Imaging Results Based on Origin of Tumor

Origin of tumor	SRS	¹²³ I-MIBG	¹⁸ F-FDG
Real neuroendocrine (n = 45)	91% (41)	71% (32)	30% (14)
Pancreaticoduodenal neuroendocrine (n = 28)	90% (26)	31% (9)	79% (23)
Neuroendocrine of lung (n = 7)	86% (6)	57% (4)	71% (5)
Colonic neuroendocrine (n = 4)	67% (4)	75% (3)	83% (3)
Unknown or rare origin (n = 16)	88% (8)	44% (4)	75% (7)
Tumor	86% (80)	62% (40)	68% (46)

Data in parentheses are numbers of patients.



J Nucl Med 2010; 51:704-712



Ga-68 DOTATOC PET, Endoscopic Ultrasonography, and Multidetector CT in the Diagnosis of Duodenopancreatic Neuroendocrine Tumors

A Single-Centre Retrospective Study

Amabile Verrari, MD,* Lorenzo Camellini, MD,* Gabriele Carlini, MD,* Andrea Frisoldi, MD,* Franco Nicoli, MD,* Eliso Grassi, MD,* Carmine Gallo, MD,* Francesco Giunta, MD,* Alessandro Fraternali, MD,* Diana Salvo, MD,* Mattia Asti, MD,* Francesco Azzolini, MD,* Veronica Iori, MD,* and Romano Savarelli, MD*

Clin Nucl Med 2010;

Comparison of EUS, PET, MDCT in duodenopancreatic NETs

	patient-based analysis			lesion-based analysis		
	EUS	PET	MDCT	EUS	PET	MDCT
Detection rate	15/19 (79%)	13/19 (68%)	11/16 (69%)	25/28 (89%)	23/28 (82%)	16/22 (73%)
Sensitivity%	100	92	91	96	87	72
Specificity %	67	83	80	67	83	80



Uno dei grossi vantaggi nell'uso dei radiofarmaci è dunque quello di poter caratterizzare *in vivo* il tumore in termini biologici e di poter dare informazioni di carattere prognostico.

Un problema aperto resta ad oggi ancora quello relativo alle Licenze. Allo stato attuale OctreoScan® è il solo radiofarmaco registrato il cui uso è possibile in tutto il mondo. Vi sono altri peptidi radiomarcanti che possono essere preparati solo nelle radio-farmacie secondo regole dettate dalla Farmacopea europea, e fra questi il già citato DOTATOC. Per altri peptidi esiste il vincolo sottoposto alle diverse autorizzazioni dei *patent*. Ciò determina un diverso impatto sulla disponibilità di alcuni fra questi radiofarmaci che potrebbero migliorare la diagnostica per immagine nei NETs.

Un altro problema riguarda invece la standardizzazione delle metodiche perché alcune di queste, e in particolare quelle che vedono l'impiego di peptidi, mancano ancora di un consensus ubiquitario.

Come accennato, l'altro grosso problema aperto resta il rapporto tra metodica e *outcome*. L'estrema sensibilità di alcune di queste metodiche e le immagini che ne risultano spesso non sono coincidenti con le possibilità terapeutiche e con l'*outcome* del paziente. Alla stato attuale non è ancora possibile affermare quale potrà essere l'impatto sulla sopravvivenza con l'uso differenziato di OctreoScan® o di una PET con peptide radiomarcato.

Discussant: Carlo Aprile (Pavia), Gianfranco Lima (Cremona), Annibale Versari (Reggio Emilia)

La chirurgia radioguidata *tailored* nei NETs non ha conservato nel tempo un proprio interesse per una serie di problemi ancora aperti che riguardano principalmente l'emivita di Pentetreotide marcato. I dati in Letteratura sottolineano questo problema anche in relazione allo *skill* del chirurgo. Sono ancora al vaglio sonde dedicate per il Gallio che potrebbero in futuro rappresentare una possibilità per un nuovo utilizzo di questa chirurgia ma con problemi di carattere organizzativo ancora da verificare.

Quanto ai costi, il confronto tra OctreoScan® e DOTATOC mette in evidenza uno svantaggio per Pentetreotide (metodica della durata di 24 ore, costi maggiori per lo staff medico/tecnico/infermieristico); il costo di DOTATOC (e in genere dei peptidi) è maggiore alla fonte ma dipende anche e fortemente dall'ammortamento. La preparazione di DOTATOC è più complessa ma conserva un vantaggio dosimetrico in relazione al dato finale.

La domanda che potrebbe porre il Clinico considera l'opportunità per il paziente di potersi avvantaggiare dell'esame PET con ⁶⁸Ga. Pochi sono i Centri che gestiscono questo esame: il fatto che ormai da tempo si consideri quest'ultimo come fortemente strategico nel management del paziente NET, ci si potrebbe domandare come mai non si sia assistito ad una sua implementazione ed una sua maggiore ubiquitarità territoriale. Ad oggi, si potrebbe riservarlo solo a quei casi dove OctreoScan® non abbia mostrato captazione.

Un altro problema, oltre al costo delle metodiche di *imaging* Medico Nucleare, riguarda le tariffe che sono materialmente sganciate rispetto ai costi reali. Se si potesse pensare ad una compensazione tariffaria, molte metodiche ad alto costo potrebbero diventare ubiquitarie: ma il vero problema è la disponibilità delle metodiche ad alto costo, criterio al quale in Italia dobbiamo imparare a rinunciare. E' impensabile che queste metodiche siano disponibili in ogni ospedale: una Medicina Nucleare competente, che utilizza quotidianamente un numero importante di radiofarmaci e che garantisce un contributo diagnostico elevato, non ha solo un costo tecnologico, ma anche umano. Pertanto, la disponibilità deve essere considerata in un ambito macroregionale: ciò va a vantaggio anche del paziente che può accedere ad una diagnostica in un ambito di dichiarata competenza senza correre il rischio di avere perso tempo e denaro.

Se è vero questo, è necessario allora considerare il *timing* della metodica che spesso va contro le aspettative del paziente. In un ambito di costi, di opportunità e di *timing*, nei Centri periferici con una

Medicina Nucleare che non si può avvantaggiare dell'uso della PET, OctreoScan® potrebbe essere suggerito come criterio diagnostico di base, con la possibilità di accedere a metodiche più complesse e ad alto costo nei Centri di riferimento.

La centralizzazione delle metodiche ad alto costo di imaging Medico Nucleare è problema analogo rispetto ad altre metodiche di indagine, per esempio il laboratorio per il dosaggio della Cromogranina A. La capacità di risoluzione offerta dal Gallio è in qualche caso inferiore a 5 mm: talvolta, questo dato può essere in conflitto con l'outcome del paziente. Ad oggi, la risoluzione offerta da OctreoScan® è ottimale per una corretta strategia terapeutica. Se abbiamo invece la necessità di andare a ricercare la sede di un tumore primitivo che non siamo in grado di identificare con altre metodiche di imaging, in questi casi è meglio considerare la PET con Gallio.

Ancora riguardo alle tariffe: queste possono avere un peso diverso a seconda che chi le emette sia una Azienda ospedaliera o una Azienda ASL/USL, queste ultime pagate a quota capitaria, le altre a prestazione. Questo è un scenario che può portare a grosse differenze sul peso delle tariffe. E' da tenere quindi in considerazione non solo la modalità di costo ma anche la modalità di entrata.

Per risolvere molti dei problemi in corso di verifica è indispensabile essere presenti ai gruppi di discussione multidisciplinari perché è in quell'ambito che è possibile interagire col Clinico e capire quali sono le sue esigenze, e al tempo stesso è il Clinico che comprende quali possono essere i limiti delle metodiche di diagnosi: cosa può chiedere e cosa può ottenere. E' un modo per risparmiare e per far risparmiare al paziente sia in termini di denaro, di tempistica e di attesa.

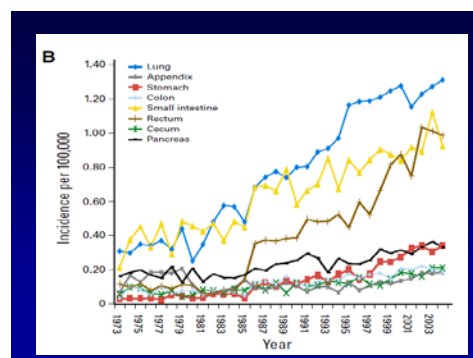
Il Gastroenterologo

Sara Massironi (Milano)

I tumori neuroendocrini sono neoplasie ad oggi considerate rare, anche se lavori recenti ci informano di una incidenza in aumento, da considerare di interesse multidisciplinare.

Il Gastroenterologo è chiamato in causa nella gestione dei NETs sia come clinico che come Endoscopista. Come clinico il Gastroenterologo potrà incontrare le neoplasie funzionanti perché caratterizzate da una sindrome clinica secondaria alla increzione di peptidi biologicamente attivi, e in un ambito diverso le neoplasie non funzionanti per la sindrome da occupazione di spazio. Le neoplasie funzionanti sono caratterizzate nella maggior parte dei casi dalla diarrea, ed è quindi intuitivo come il Gastroenterologo venga coinvolto in questo ambito specifico. I tumori del piccolo intestino hanno caratteristiche particolari, possono rimanere asintomatici per lunghi anni con una facile tendenza alla metastatizzazione. Essi possono manifestare sintomi addominali del tutto aspecifici che portano frequentemente il paziente dal Medico di Base, la cui diagnosi va di solito nella direzione della sindrome del colon irritabile finché non subentrano i caratteri della sindrome da carcinoide (*flushing* e diarrea).

Viceversa l'Endoscopista è messo nelle condizioni di incontrare più facilmente le forme non funzionanti, sia in modo mirato che incidentale. Le metodiche che può utilizzare sono l'Ecoendoscopia (EUS), metodica particolarmente adatta per lo studio della regione duodeno-pancreatica, la Videocapsula e l'Enteroscopia con doppio pallone per lo studio delle lesioni del piccolo intestino.



L'EUS ha ormai acquisito un ruolo indiscusso nella localizzazione e caratterizzazione delle lesioni pancreatiche con una elevata sensibilità e specificità diagnostica migliore rispetto ad altre metodiche in relazione sempre alle dimensioni delle lesioni. Anche la Medicina Nucleare presenta i suoi limiti inficiati soprattutto nello studio dell'insulinoma per le note problematiche recettoriali.

ALTRE TECNICHE

Table 4. Accuracy of CT, MRI, and EUS in the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs)

Imaging modality	Sensitivity	Strengths and limitations
CT	Sensitivity 57-94%	P-NET detection increases with tumor size; duodenal NET detection often limited
MRI	Sensitivity 48-94%	P-NET detection increases with tumor size; duodenal NET detection often limited
Scintiscanning (somatostatin receptor scintigraphy)	Sensitivity 58-89% in nonfunctioning	Most frequently used to stage GEP-NETs; frequently negative in patients with insulinoma
EUS	Sensitivity 69%	Particularly useful in identification of small P-NETs (<1 cm), especially pancreatic and duodenal

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; EUS, endoscopic ultrasound; P-NET, pancreatic neuroendocrine tumor.

L'EUS ha una sensibilità pari all'87% dei casi con scarsa variabilità e ampia riproducibilità. Il vero valore aggiunto è la specificità quasi assoluta, pari al 98% dei casi anche negli studi di metanalisi non sottoposti a riscontro patologico. Quindi buona sensibilità e ottima specificità che rendono conto di una accuratezza diagnostica molto elevata (94%). I costi di questa metodica non hanno una reale

dimensione per la mancanza di studi recenti specifici randomizzati. In un lavoro retrospettivo, datato ma con dati molto pratici (*Bansal, 1999*), vengono analizzati i costi in un piccolo gruppo di pazienti sottoposti a EUS nel *setting* della localizzazione pre-operatoria rispetto ad un gruppo sottoposto al *work-up* diagnostico nello stesso Centro prima dell'introduzione della EUS: dai dati emerge che la spesa nel primo gruppo diagnostico è pari alla metà rispetto al gruppo pre-EUS. Emerge inoltre la considerazione sulla utilità della EUS tanto più precocemente utilizzata nel *work-up* diagnostico: il *gap* economico era proprio legato al fatto che il gruppo che non aveva eseguito EUS veniva sottoposto a numerosi altri esami anche più costosi, spesso con diagnosi contrastanti fra loro, e con *timing* sfavorevole. I vantaggi di EUS sono quelli di una indagine sicura, con elevata accuratezza diagnostica, non invasiva per il paziente, che non richiede la sedazione né la ospedalizzazione, tranne che in casi specifici, *cost-effectiveness* tanto più precocemente utilizzata. L'altra faccia della medaglia è rappresentata dall'esigenza di un *training* specifico con una lunga curva di apprendimento e con il raggiungimento del *plateau* di apprendimento dopo circa 100 esami eseguiti: se mettiamo in conto di eseguire la diagnostica cito/istologica, sono necessari altri 50 esami supplementari. Ciò rende conto del numero limitato di specialisti in grado di eseguire correttamente questa metodica.

Videocapsula e Enteroscopia con doppio pallone sono le ultime realtà in fatto di diagnostica per lo studio delle lesioni dell'intestino tenue. Esse trovano indicazione nei casi in cui sia necessario ricercare una lesione occulta del tenue con caratteristiche cliniche che riportino al NETs, come già indicato nelle Linee Guida ENETS 2012, ma solo dopo aver eseguito gli esami endoscopici tradizionali.



La Videocapsula trova indicazione dopo l'esecuzione di Entero-TC e clisma del tenue senza dimostrazione del tumore. L'*imaging* nucleare è in grado di individuare il tumore in circa 2/3 dei casi e rimane ad oggi il *gold standard* con l'unico limite di una difficoltosa regionalizzazione della lesione. La Videocapsula ha dimostrato una buona resa diagnostica pari al 45% dei casi ma con un numero di falsi negativi pari al 19%, valore comunque accettabile se confrontato con altre metodiche. Il vero limite di

questa metodica sono i falsi positivi che, nel *setting* in cui è collocata, aumentano il rischio verso il ricorso ad una laparotomia non necessaria. L'altro limite è l'impossibilità di un campionamento dei reperti osservati.

Il campionamento è possibile invece con l'Enteroscopia con doppio pallone. Con questa metodica è possibile osservare da 4 a 6 metri di intestino. La resa diagnostica è risultata pari al 33% dei casi, valore superiore rispetto a quello indicato per la Videocapsula. I falsi positivi sono stati quantificati nel 17% dei casi (*Bellutti et al, 2009*). Questi sono i motivi che consigliano di eseguire l'Enteroscopia con doppio pallone solo in pazienti selezionati secondo un criterio clinico.

Il problema NETs coinvolge l'Endoscopista anche per la ricerca del carcinoide rettale, stimato in circa 1 caso/2500 colonscopie che corrispondono a circa 1-2 casi per anno per ospedali con una media annua di circa 3000 colonscopie.

Anche per i carcinoidi gastrici è presente un incremento dell'incidenza: l'evidenza di un carcinoide gastrico è incidentale nel corso di esame endoscopico eseguito per altri motivi.

Il Gastroenterologo non ha dunque nel *work-up* diagnostico una posizione precostituita, non ha un ruolo ma ne ha molteplici, potendo configurarsi sia come clinico che come endoscopista, diventando dunque strumento per il patologo a cui fornisce materiale per la diagnosi o fornendo come clinico tutte quelle informazioni necessarie per il corretto management della malattia.

Discussant: *Federico Buffoli (Cremona), Davide Campana (Bologna)*

Ancora a proposito della diarrea cronica, viene ricordata la spesa consistente per il suo studio e la diagnosi. E' giusto ricordare che il tumore neuroendocrino può dare diarrea nelle forme funzionanti, dove sono presenti altri elementi caratteristici che ci permettono di fare diagnosi. Nel gastrinoma può essere presente una diarrea con gastrinemia elevata e un pH acido del secreto gastrico; nella sindrome da carcinoide non c'è evidenza di sintomi ormonali se il tumore non è metastatico e 5-HIAA in concentrazioni elevate nelle urine delle 24 ore; il VIPoma è una forma di NET particolarmente rara, caratterizzata dalla presenza di una lesione pancreatica di grossa taglia e da una diarrea di tipo "colerico". Tutte le altre diarreie dove "non si è trovato nulla di specifico" presentano spesso una contaminazione batterica del tenue, un colon irritabile, una gastrite cronica atrofica. La determinazione della Cromogranina plasmatica in questi casi può determinare falsi positivi. Vi sono altri casi selezionati dove il dosaggio plasmatico della Cromogranina A è comunque indispensabile perché va nella direzione di una clinica che porta sulla strada dei NETs: pazienti con diarrea notturna, peso fecale di 5 litri al giorno, pazienti immunodepressi con clinica che impone anche uno studio con imaging Medico Nucleare.

Dunque, il marcatore cromogranina non va demonizzato. Non va utilizzato come un esame *on-off*, ma è il clinico che lo deve consigliare quando la *pretest probability* sia particolarmente alta.

Un punto di riflessione va considerato per EUS. In particolare, si potrebbe discutere su "quando" e su "quali" pazienti sottoporre a EUS per lo studio del distretto duodeno-pancreatico e gastrico. Sarebbe peraltro opportuno sottoporre a EUS questi pazienti solo dopo aver concluso le metodiche di *imaging* Medico Nucleare per il rischio che il prelievo biotico in corso di EUS possa inquinare il dato sottraendo materiale per la diagnosi scintigrafica o PET.

Molti problemi sono collegabili a pazienti che rientrano in ambito endoscopico dopo aver esaurito tutta la diagnostica tradizionale: nel caso di una lesione-massa il problema diagnostico non sussiste e all'Endoscopista si chiede la biopsia per il Patologo; nel caso invece di una lesione di piccole dimensioni si può procedere alla resezione endoscopica, anche sottomucosa in particolare per le lesioni rettali.

Ancora resta difficile la gestione di pazienti affetti da lesioni di tipo amartomatoso ghiandolare-cistico gastrico in terapia cronica con PPI, dove spesso si possono incontrare delle sorprese per la presenza di una displasia cellulare. In un caso osservato, l'asportazione di centinaia di lesioni polipoidi del fondo gastrico in un paziente con gastrinemia elevata ha permesso di controllare in modo completo la diarrea. E' anche vero che questi polipi sono l'espressione della gastrite cronica atrofica in trattamento farmacologico e l'ipergastrinemia va considerata come uno stimolo trofico all'intera mucosa gastrica insieme alla displasia in senso neuroendocrino.

L'Imaging Radiologico

Luigi Grazioli (Brescia)

L'informazione clinica è indispensabile per aiutare il Radiologo nella definizione delle immagini, ciò in particolare per il tumore funzionante dove è il Clinico a produrre quelle informazioni che possono aiutare il Radiologo nella ricerca della lesione. Il ruolo del Radiologo è fondamentale soprattutto per il Chirurgo che dovrà affrontare la malattia con una appropriata strategia.

Possiamo distinguere 4 differenti tipi di livello diagnostico in relazione alla sua specificità, alla sensibilità, al costo della metodica e alla sua ubiquitarietà di utilizzo.

IL "CONTROVERSO" ITER DIAGNOSTICO

I livello:	ETG – MDTC
II livello:	RM – MN
III livello:	ETG endoscopica Arteriografia Sampling venoso provocato
IV livello:	ETG intra-operatoria

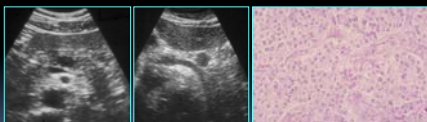
In particolare, per il pancreas la ricerca del primitivo risulta delicata per la presenza di lesioni di dimensioni anche al di sotto dei 2 cm di diametro, spesso multiple ed anche al di fuori del contesto pancreatico. Nelle forme non funzionanti è possibile trovare anche lesioni di diametro maggiore soprattutto a livello della coda. E' noto che si tratta di tumori particolarmente vascolarizzati, pertanto il Radiologo dovrà tenere conto di questa caratteristica nella tecnica di indagine.

L'ecografia, anche con mezzo di contrasto, "legge" bene il contesto pancreatico: ma per lo studio delle regioni confinanti è senz'altro la TC multistrato a dare migliori risultati di *imaging*.

TUMORI ENDOCRINI FUNZIONANTI - ETG

SEMEIOTICA

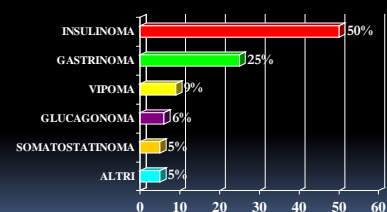
- ✓ IPO-ECOGENI : 87.5%
- ✓ IPER-ECOGENI : 6.25%
- ✓ ISO-ECOGENI : 6.25%



Gorman B et al. Benign Pancreatic Insulinoma: Preoperative and Intraoperative Sonographic Localization. AJR, 147: 929-934, 1986

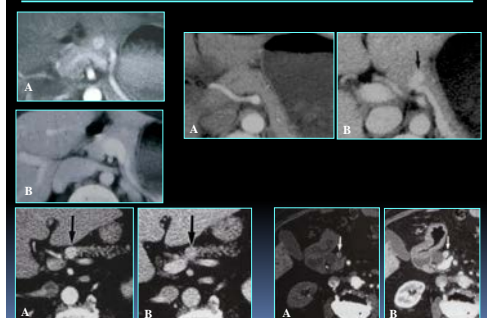
presentare un particolare *wash-out* venoso, particolare che aiuta il Radiologo ad interpretare questo tipo di tumori.

TUMORI ENDOCRINI FUNZIONANTI DEL PANCREAS E LORO INCIDENZA



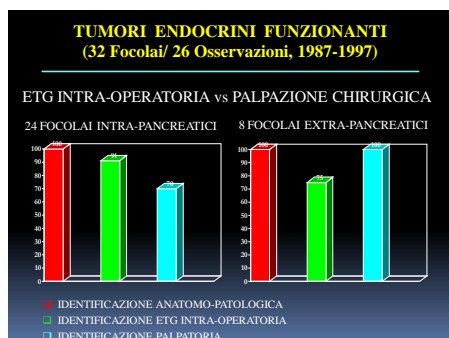
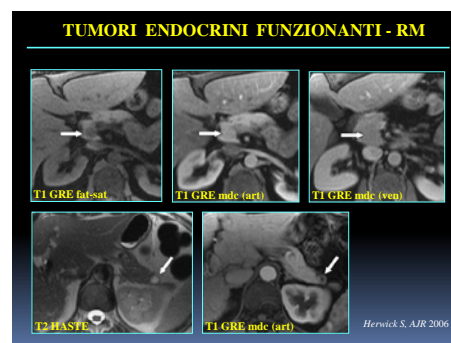
Alla TC la lesione appare "spessa" con un importante presa di contrasto ma senza

TUMORI ENDOCRINI FUNZIONANTI - TC SPIRALE



Cosa può aggiungere la RMN rispetto all'ecografia e alla TC multistrato nello studio pancreatico? Ad oggi molto poco. La semeiotica radiologica è la stessa, il peso delle immagini e l'uso del mezzo di contrasto paramagnetico non aggiunge nulla rispetto a TC multistrato oltre ad un costo maggiore.

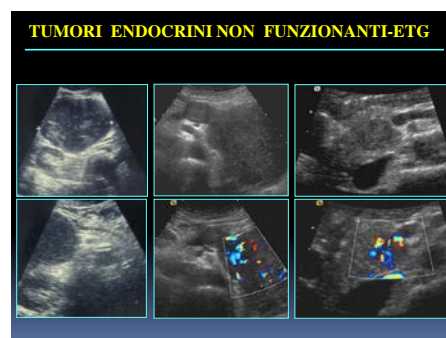
Per studiare bene le caratteristiche del pancreas è necessaria una macchina performante il cui costo è però elevato e non tutti i Centri possono garantirsi l'uso di macchine ad alta prestazione.



L'ecografia intraoperatoria offre il vantaggio di portare la sonda a contatto col parenchima da studiare, pertanto di poter garantire un riscontro maggiore soprattutto per le lesioni di piccolo taglio. La tecnica palpatoria combinata all'ecografia intraoperatoria garantiscono nel loro insieme una maggiore sensibilità.

I tumori del pancreas non funzionanti sono incidentali, hanno il vantaggio di essere di maggior volume, richiamano

le caratteristiche dei tumori funzionanti in quanto ben vascolarizzati, sono relativamente più strutturati, poco necrotici: una serie di pattern che ci indirizzano verso la forma non funzionante.

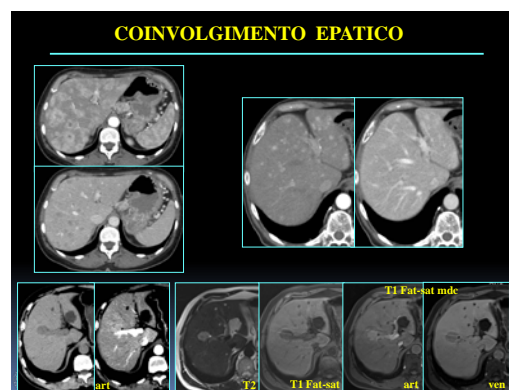


Ci sono forme anche più rare, poco vascolarizzate, più atipiche, che vanno considerate nella diagnostica dei tumori pancreatici non funzionanti, come pure le forme cistiche che impongono una precisa

diagnosi differenziale.

Le lesioni a distanza (fegato, polmone) si caratterizzano per una semeiotica simile a quella del primitivo: lesioni vascolarizzate, molto strutturate, con una fase venosa pressoché silente. Quando molto piccole possono creare problemi di diagnosi differenziale. In altri casi l'*enhancement* può essere scarso.

L'*imaging* radiologico per il pancreas neuroendocrino non ha fatto passi importanti negli ultimi anni. Resta inoltre la difficoltà a confrontare le caratteristiche delle metodiche per la scarsa numerosità di casi. Nessuna di queste metodiche si propone come davvero significativa rispetto alle altre. Una particolare attenzione va nella considerazione dei costi delle diverse metodiche. Si potrebbe proporre di concentrare particolari casi in Centri di riferimento con lo scopo di concentrare attenzione e spese per una patologia di indiscusso interesse quanto di scarsa incidenza.



Discussant:

Lucio Olivetti (Cremona)

L'ecografia è sicuramente l'esame di primo livello perché ubiquitario, a basso costo, anche se operatore-dipendente. La differenza tra TC multistrato e RMN per lo studio pancreatico dipende anche molto dall'esperienza e dalla confidenza del Radiologo con queste metodiche. Ad oggi i lavori pubblicati riferiscono che EUS sia la metodica più sensibile per lo studio del pancreas: questo è il motivo che dovrebbe portare EUS ad un secondo livello dopo ecografia e TC multistrato. Il problema è che sono poche le strutture con un buon livello di *skill* per EUS nello studio pancreatico.

Nello studio delle lesioni metastatiche epatiche la RMN può risultare migliore rispetto ad altre metodiche soprattutto con l'uso di mezzi di contrasto epatospecifici che permettono nella fase epatocitaria di distinguere anche lesioni molto piccole.

Nello studio dei NET intestinali potrebbe venire d'aiuto la ricerca del linfonodo sentinella che permette al Chirurgo, attraverso una laparotomia, di tracciare le basi per il suo specifico management. Sfortunatamente, nel 40% dei casi la ricerca del linfonodo sentinella resta infruttuosa anche in presenza di caratteri clinici che vanno nella direzione del NET. In questi casi la Medicina Nucleare raccoglie la sfida per una diagnostica più sensibile.

La Terapia dei NETs Digestivi

Il Chirurgo

Massimo Falconi (Ancona)

L'eterno dilemma: qual è la quantità di tessuto che deve essere resecata? Si deve resecare poco o resecare tanto? Resecare poco (*sparing procedures*) significa preservare la funzione di un organo, resecare tanto significa invece seguire il principio oncologico di radicalità. Ma sono due cose che spesso non coincidono: se è vero che risparmiare tessuto significa rischiare di non essere oncologicamente radicali, al contrario la radicalità potrebbe rendere insufficiente la funzione di un organo. D'altra parte, resecare tanto potrebbe significare anche troppo per una chirurgia oncologicamente radicale. Diciamo che si deve resecare il giusto. E' non è pura speculazione.

I tumori neuroendocrini hanno una eterogeneità di comportamento, nella maggior parte dei casi sono indolenti e non abbiamo dunque la necessità di essere immediatamente aggressivi perché non è una malattia che ci porta ad osservare un esito rapido, osserviamo una lunga aspettativa di vita anche nella malattia avanzata. Da un punto di vista chirurgico è allora altissimo il rischio di un trattamento inappropriato sia in un senso che nell'altro. Il Patologo diventa allora il nostro riferimento, la nostra guida. Non sono solo giudici, ma utili interlocutori che ci indicano il corretto razionale di una scelta. Ha una sua logica affermativa che più aumenta il T code, maggiore dovrà essere l'estensione della resezione nella necessità di trattare in modo corretto una malattia che se non è ancora maligna lo potrebbe diventare. Ma è anche vero che non esiste un rapporto diretto tra T code e malignità, perché lesioni molto piccole possono essere maligne e, al contrario, lesioni molto grandi possono essere benigne. Ma siccome esiste

anche un N code e un M code, la capacità di saper riconoscere queste codifiche permette al Chirurgo di gestire meglio il T code, dunque la corretta estensione della resezione chirurgica. E' indispensabile allora che gli esami pre-operatori permettano al Chirurgo un corretto management della malattia: purtroppo gli esami a cui il Chirurgo può fare riferimento sono efficienti solo per T e M code, molto poco per N code.

L'EUS, limitatamente al distretto duodeno-pancreatico, può sopperire a questo limite permettendo anche una valutazione patologica sul pezzo. Per lo stomaco e il retto è noto un *cut-off* che si aggira intorno a 1-2 cm, che ci permette di sapere quali lesioni sono a rischio di recidiva locale o di progressione della malattia: ciò significa che in questi casi non siamo condizionati solo dall'estensione della resezione, ma anche dall'approccio alla malattia, perché la resezione limitata non appartiene più al Chirurgo bensì all'Endoscopista interventista.

Per altre sedi la strategia chirurgica per il digiuno-ileo considera sempre una resezione estesa del viscere come per il comune adenocarcinoma del colon perché N code non è mai pari a 0: quindi considerare non solo il T code ma anche N code con una linfadenectomia estesa.

La diagnosi di carcinoide appendicolare è sempre post-operatoria e segue un intervento chirurgico d'urgenza di appendicectomia. Anche qui ci viene d'aiuto il Patologo con regole chiare: nel 90-95% dei casi è sufficiente e radicale in termini oncologici la semplice appendicectomia, mentre in un numero molto limitato di casi è indispensabile ritornare in sala operatoria per radicalizzare.

Nella chirurgia pancreatica il numero d'oro è legato ai 2 cm di diametro della lesione: significa che lesioni vicine a questo standard di solito infiltrano le strutture vicine, e lesioni di diametro maggiore possono avere un potenziale *trend* metastatico. Le lesioni funzionanti vanno trattate come se fossero dei veri carcinomi perché potenzialmente maligne, eccezione fatta per l'insulinoma. I NETs sporadici vanno trattati facendo leva su serie retrospettive pur in assenza di lavori clinici

Nella malattia metastatica la nostra accuratezza diagnostica è bassa!

TABLE 2. Mean Accuracy of Each Examination in Detecting Liver Metastasis in 11 Patients With a Neuroendocrine Tumor

Examination	Accuracy (Mean \pm SD-[min-max])
US	38.4% \pm 23.7% (0%-80%)
US with contrast	38.2% \pm 26% (9%-80%)
CT	37.6% \pm 22.8% (2.3%-80%)
MRI	48.8% \pm 26.5% (6.8%-100%)
SRS	23.9% \pm 23.9% (0%-77%)
Intraoperative	51.9% \pm 27.3% (9%-100%)

Elias D, et al. Ann Surg 2010

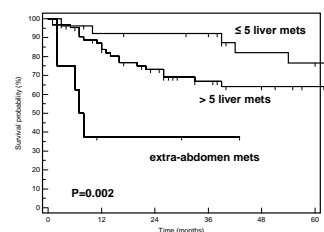
prospettici validati. La realtà è che si tratta di un tentativo di approccio ad una medicina basata sull'evidenza ma per molti versi basata ancora sul buon senso e sull'esperienza.

Nella malattia epatica secondaria a NETs digestivo, il ruolo del Chirurgo si inserisce sia in termini di intento di radicalità che in termini di citoriduzione sempre che non vi sia associata una malattia extra-addominale perché in questo caso il ruolo del Chirurgo è da proscrivere con lo scopo di evitare recidive a breve distanza di tempo.

Importante è dunque il ruolo della diagnostica pre-operatoria che ci permette di gestire al meglio la malattia con una accuratezza diagnostica però sempre molto bassa.

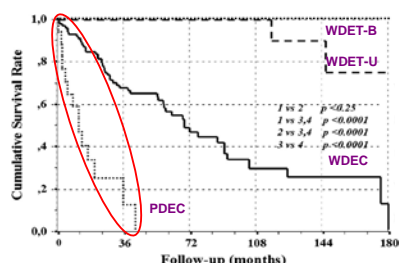
La chirurgia resta comunque una valida opzione purchè morbidità e mortalità post-operatoria restino su valori percentuali accettabili e quando sia in grado di garantire sopravvivenze con percentuali migliori

Stadio IV Una prima grossolana valutazione



Merola E, et al. Pancreas 2013 accepted

Aggressività vs. sopravvivenza

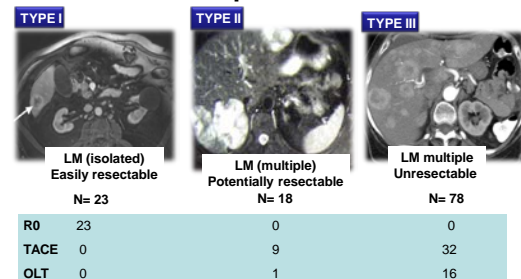


Bettini R, et al. Ann Oncol 2008; 19: 903-8

rispetto a quelle offerte dalle terapie non invasive. E' noto che nella malattia G3 la linea della sopravvivenza ha un andamento quasi verticale e questi sono i casi in cui la chirurgia non potrà trovare spazio terapeutico a maggior ragione se la determinazione del Ki67 sia superiore al 20% e le immagini PET confermino il dato di un tumore ad alto grado di malignità.

Il pattern di diffusione epatica può in casi selezionati dettare una scelta chirurgica differente, come nel caso di una lesione unica metastatica.

Patterns di diffusione vs. opzioni terapeutiche

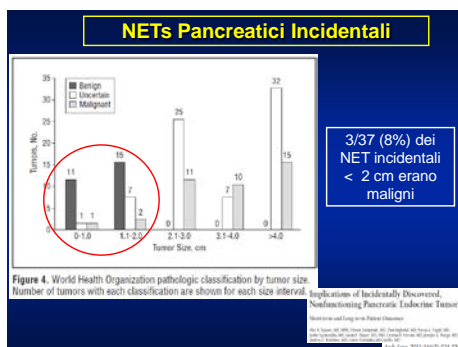


Frilling A, et al. Br J Surg 2009, 96: 175-84

Le lesioni incidentali del pancreas e dello stomaco

Alessandro Zerbi (Milano)

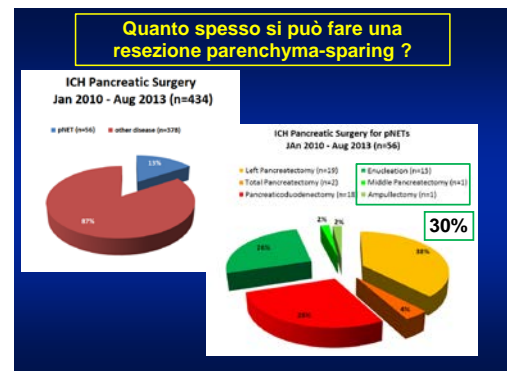
I NETs pancreatici nel 76% dei casi non sono funzionanti e almeno la metà di questi sono riscontrati in modo incidentale. Ciò significa che quasi il 4% di tutti i NETs sono di riscontro incidentale e sono di piccole dimensioni con una media di 20 mm di diametro (2-150 mm).



Ci si pone il problema di quale sia il modo più corretto di trattarli, anche perché nel 5-10% dei casi sono maligni e conservano un aspetto del tutto simile a quello della controparte benigna. La logica vuole che sia favorevole pensare alla loro asportazione a scopo cautelativo piuttosto che inserire il paziente in un trial osservazionale con tutte

le implicazioni di carattere psicologico a scapito del paziente.

La discussione potrebbe vertere sul tipo e sulla estensione della asportazione - nei casi di una lesione di piccole dimensioni si potrebbe ritenere adeguata la sua semplice enucleazione - a patto che conservi il criterio di radicalità oncologica e di funzione d'organo.



Nel caso di osservazione di un NET gastrico incidentale - tipica è l'osservazione endoscopica del carcinoide gastrico di tipo I che si associa a gastrite cronica atrofica - ci si trova di fronte nella quasi totalità dei casi a lesioni con le caratteristiche della benignità.

Carcinoidi Gastrici Incidentali

- Netto aumento di incidenza (20-25% di tutti i NETs digestivi)
- Di tipo I, associati a gastrite atrofica, piccoli e multipli
- Ruolo chiave di stimolo gastrinico
- Metastasi in < 5% dei casi quando < 2 cm
- Rischio sia di eccesso di trattamento che di sottostima

Il vantaggio rispetto alle lesioni pancreatiche è conservato nella

possibilità di una loro asportazione per via endoscopica in assenza di morbidità al termine della procedura e con la possibilità di un approccio anche ambulatoriale.

Carcinoidi Gastrici Incidentali: Sorveglianza o Resezione ?

Per una appropriatezza decisionale considerare:

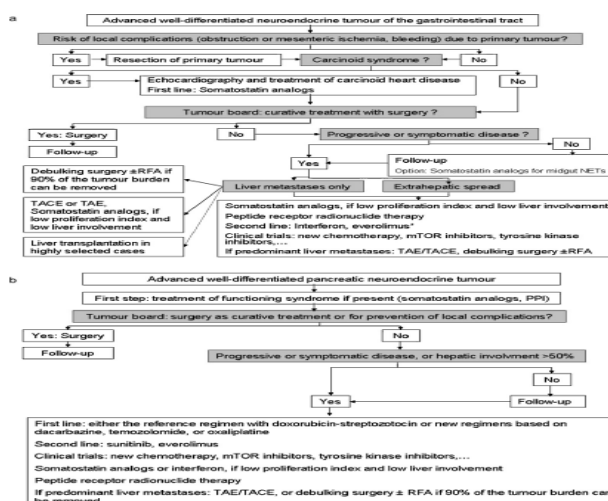
- Potenziale malignità, anche se rara e poco prevedibile
- Semplicità ed efficacia di asportazione endoscopica (previa valutazione EUS)
- Dubbia utilità di soppressione (medica o chirurgica) dello stimolo gastrinico
- Resezione chirurgica solo se interessamento oltre la sottomucosa (EUS) o margini positivi dopo asportazione endoscopica

Le forme avanzate

Mario Martinotti (Cremona)

La presenza di metastasi epatiche è un segno di prognosi sfavorevole. Esse sono presenti in circa il 50% dei casi e per queste nel 10-20% dei casi la primitività è occulta. La chirurgia delle metastasi epatiche va praticata nei tumori a basso grado di malignità con l'asportazione del 90% del tessuto malato. La sopravvivenza stimata a 5 anni è presente nel 60-80% dei casi contro il 30-40% nei pazienti non resecati. E' una chirurgia che deve avere una mortalità inferiore al 5% e una morbidità non superiore al 30%. Il *debulking* ha una sua indubbia utilità nei tumori funzionanti con lo scopo di citoridurre tessuto malato che produce peptidi sindromici o per prevenire o curare le complicanze occlusive ed emorragiche.

La presenza di metastasi extra-addominali controindica di principio la chirurgia delle metastasi epatiche. Allo stesso modo la presenza di importanti comorbidità, compresa l'età del paziente, possono indurre il Chirurgo a scegliere terapie alternative a quella chirurgica. Un criterio importante è la sede del tumore NET primitivo (gastroenterico piuttosto che pancreatico) come pure il numero, le dimensioni e la sede delle lesioni epatiche: in circa il 15-20% dei casi le lesioni epatiche sono confinate ad un solo lobo, cosa che facilita la scelta demolitiva da parte del chirurgo. Ma nel 70-80% dei casi le lesioni sono diffuse a tutto il contesto epatico: in questi casi si dovrà pensare ad altre metodiche, quali RF, TACE, terapia radiometabolica. Da ultimo va ricordata la possibilità del trapianto di fegato in pazienti selezionati.



Discussant: Massimo Falconi (Ancona), Mario Martinotti (Cremona), Alessandro Zerbi (Milano)

La Classificazione WHO 2010 non ha preso strettamente in considerazione la posizione del T code (infiltrazione vascolare, perineurale, muscolare nelle localizzazioni intestinali, rapporti con la capsula per le

lesioni pancreatiche). Ad oggi non sono state considerate terapie adiuvanti sulla scorta delle sole caratteristiche biologiche del T, ma solo per la malattia avanzata. Sappiamo che un N positivo e un ki67 elevato corrispondono ad un rischio di ricorrenza più alta, ma non abbiamo ad oggi criteri di scelta terapeutica ma solo la possibilità di un *follow up*.

La chirurgia presenta importanti potenzialità nella malattia metastatica epatica. Nell'ottica di terapie integrate come RF, TACE e terapia radiorecettoriale, il concetto di *debulking* acquista un valore diverso proprio per la possibilità di mediare con terapie meno invasive verso la stabilizzazione della malattia. In questo *setting* terapeutico il Chirurgo non dovrebbe apparire come primo attore ma fare presenza in scena solo al termine del management con lo scopo di bonificare l'organismo dalla parte residua di malattia, considerando le terapie precedenti come neoadiuvanti, con l'accortezza di posizionare TACE dopo la terapia radiorecettoriale con lo scopo di evitare che l'embolizzazione arteriosa impedisca al radionuclide di raggiungere il tessuto malato.

L'Endocrinologo

Chiara Martini (Padova)

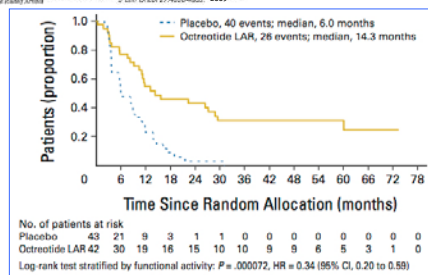
Il punto di vista dell'Endocrinologo nel campo del trattamento riguarda in particolare il ruolo degli analoghi della somatostatina. Come è noto, nella analisi epidemiologica di Yao pubblicata nel 2008, condotta tra il 1973 e il 2004, si fa riferimento ad un incremento dell'incidenza della malattia.

Il dato che va però sottolineato è che non cambia la prognosi nella malattia localizzata mentre migliora in quella avanzata, in particolare dal 1988 in poi.

Ciò in rapporto alla commercializzazione degli analoghi della somatostatina, la cui storia inizia almeno una decina di anni prima. Queste sostanze hanno dimostrato un controllo della sindrome nel 75% dei casi, quello biochimico in circa il 50% dei casi. Bisogna attendere però il 2009 per la pubblicazione dello Studio PROMID, studio multicentrico randomizzato in doppio cieco nei pazienti in progressione con primitività NET *midgut*, che conferma le potenzialità antiproliferative di octreotide LAR, anche se il clinico da tempo aveva

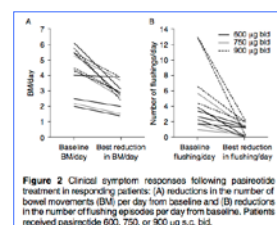
Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group

Acta Medica Scandinavica, 2009; 265: 103-110. DOI: 10.1111/j.1365-3113.2009.00467.x



A 6 mesi malattia radiologicamente stabile nel 66.7% contro il 37.2%

Resezione del primitivo
Low hepatic tumor load



Pasireotide 600-900 µg s.c. bid was effective in controlling the symptoms of diarrhea and flushing in 27% of patients with advanced NETs who were no longer responsive to octreotide LAR therapy.

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

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012; 102: 103-110. DOI: 10.1210/clinem.2011.1836

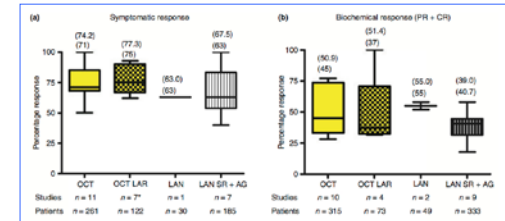
45 pts di cui 36 con primitivo al piccolo intestino

87% con localizzazioni epatiche

Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours

L. M. MODLIN*, M. PAVEL*, M. KIDDER* & B. L. GUSTAFSSON†, S. Alimentary Pharmacology 70: 21, 185-188, 2009

Circa 481 pts in 15 studi 1972-2009



Non vi sono studi randomizzati che confrontino l'efficacia di una molecola verso l'altra nei pazienti con sindrome da carcinoidi

evidenziato la capacità citostatica della molecola come è pure evidente da una analisi degli studi retrospettivi dove gli analoghi erano in grado di stabilizzare la malattia non in progressione in circa il 60-70% dei casi e nella malattia in progressione nel 50% dei casi.

Study	No. of Patients	SA	SD	PR/CR
Eriksson et al ¹¹	19	Lanreotide	63	5
Tomasetti et al ¹²	18	Lanreotide	77	—
Wymenga et al ¹³	31	Lanreotide	80	6
Ricci et al ¹⁴	25	Lanreotide	40	8
Tomasetti et al ¹⁵	16	Octreotide	87	—
Toupanakis et al ¹⁶	108	Octreotide	45	—
Khan et al ¹⁷	76	Lanreotide	54	—

Abbreviations: SA, somatostatin analog; SD, stable disease; PR, partial response; CR, complete response.

Update on the Role of Somatostatin Analogs for the Treatment of Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Christina Tsoupanakis and Maryam E. Caplin

Seminars in Oncology, Vol 40, No 1, February 2013, pp 16-28

STUDI RETROSPETTIVI

Fattori predittivi di risposta:
•origine non pancreatica,
•assenza di metastasi extraepatiche,
•Ki67 <5%,
•SD all'inizio del trattamento

Study	No. of Patients	SA	SD	PR/CR
Arnold et al ¹⁸	52	Octreotide	36	—
Saltz et al ¹⁹	34	Octreotide	50	—
di Bartolomeo et al ²⁰	58	Octreotide	46	PR: 3
Ricci et al ²¹	15	Octreotide	40	PR: 7
Aparicio et al ²²	35	Octreotide/lanreotide	57	PR: 3
Falco et al ²³	30	Lanreotide	37	PR: 3.3
Falco et al ²⁴	25	Lanreotide	28	CR: 3.3
Ducreaux et al ²⁵	39	Lanreotide	48.7	PR: 4
Blanchi et al ²⁶	23	Lanreotide autogel	65.3	PR: 5
Masutti et al ²⁷	30	Lanreotide autogel	88.9	8.7

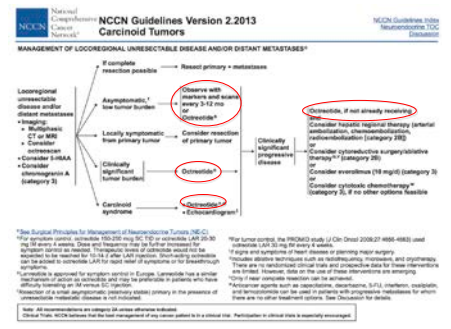
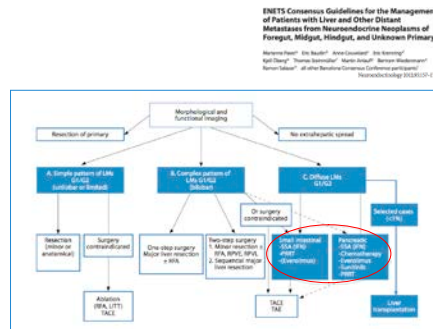
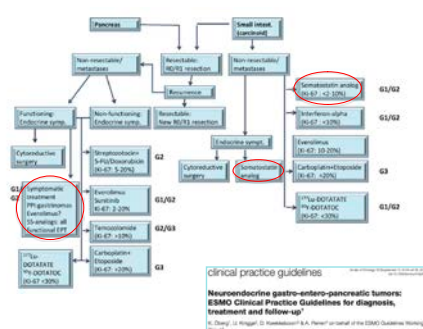
Abbreviations: SA, somatostatin analog; SD, stable disease; PR, partial response; CR, complete response.

Nel 2012 uno

Studio di fase II dimostra che il 27% dei pazienti in progressione, trattati con Octreotide, ha beneficiato dello *shift* su Pasireotide. L'attesa oggi è per i dati raccolti dallo Studio CLARINET che riguarda pazienti affetti da NET Enteropancreatico non sindromico in trattamento con Lanreotide, e la fase III dello Studio Octreotide vs Pasireotide.

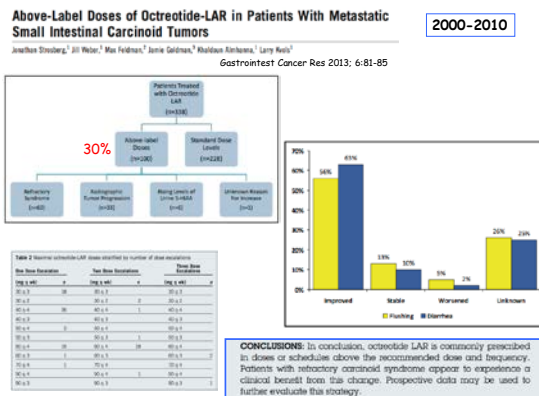
Possiamo comunque dire che gli analoghi della somatostatina hanno rappresentato una vera e propria rivoluzione nel trattamento dei NETs e rappresentano ancora oggi lo standard nel trattamento dei NETs

sindromici e della malattia in fase avanzata, a basso grado di malignità: 35 anni di storia di cui 25 di trattamento dalla loro commercializzazione.



Esiste oggi un consenso per l'utilizzo di questi farmaci, in particolare per gli analoghi, che troviamo riportati nella maggior parte delle Linee Guida dove però, tra *topics* controversi, osserviamo diversi comportamenti per ciò che riguarda la dose, l'inizio della terapia e la prosecuzione della stessa.

Quanto al trattamento *off-label*, va segnalato un lavoro recente del gruppo di Tampa, che nel periodo 2000-2010 ha trattato circa il 30% dei pazienti con Octreotide *off-label*, cioè con posologia differente da quella registrata.



Resta aperta una serie di quesiti: l'uso degli analoghi in adiuvante; nel primitivo occulto - pancreatico o ileale ? - la risposta potrebbe essere diversa; nella malattia metastatica *ab initio* o in progressione ?; *off-label* quando ?; il *setting* farmacologico; l'associazione con la terapia radiorecettoriale.

Discussant: Franco Grimaldi (Udine), Letizia Maninetti (Cremona), Mariella Minoia (Ferrara), Ivana Zavaroni (Parma)

Il termine "adiuvante" va distinto da "precauzionale" perché hanno due significati diversi che corrispondono a due differenti intenti terapeutici. E' noto che in epoca pre-PROMID numerosi pazienti, metastatici o in progressione, dopo trattamento chirurgico per la ricerca e la rimozione del primitivo, spesso associata ad un intervento di citoriduzione o di metastesectomia, sono stati messi in trattamento con analoghi con l'intento di favorire il controllo della malattia. Si è parlato storicamente di trattamento precauzionale mentre oggi sarebbe più corretto parlare di adiuvante.

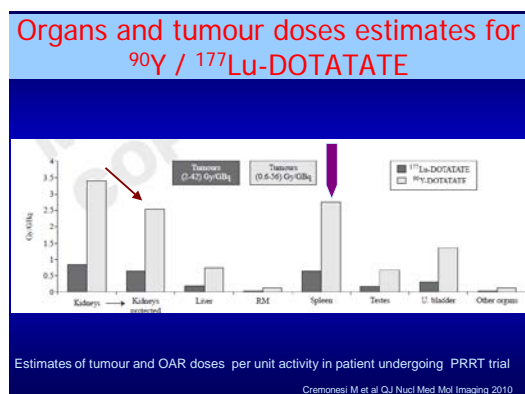
E' criticabile la sospensione di un trattamento con analoghi per malattia in progressione con lo scopo di ricevere una validazione con esame PET, esame che andrebbe comunque utilizzato per la stadiazione della malattia prima di qualsiasi scelta terapeutica possibilmente con un *timing* favorevole: l'assenza di un *timing* sfavorevole non giustifica l'inizio anticipato per qualsiasi tipo di terapia.

Un problema ancora aperto è l'utilizzo dell'analogo in certe zone grigie - come G2-G3 - dove ancora non esistono studi a riguardo. Le Reti di collaborazione, regionali, nazionali o internazionali, hanno un chiaro significato proprio in settori che si occupano di tumori a bassa incidenza, dove ci si possa confrontare sulla base di casistiche consistenti per dare vita a verifiche innovative.

L'analogo è, e resterà anche in futuro un farmaco importante. Ci sono voluti 30 anni per dimostrare ciò che il Clinico già sospettava da tempo: la capacità antiproliferativa degli analoghi della somatostatina. La maggioranza dei Clinici che si occupa di analoghi ha per certo utilizzato almeno una volta nel suo quotidiano professionale l'analogo per il trattamento del NET non funzionante in epoca pre-PROMID. Ma ancora oggi si assiste ad una serie di indicazioni contraddittorie in contrasto fra le differenti Linee Guida, come per esempio per NANETS, dove nel Nord America Lanreotide non è ancora registrato e la dose massima registrata per Octreotide è 20 mg mensile. Forse la nuova frontiera per l'analogo è la terapia adiuvante. Una raccolta italiana di dati retrospettivi potrebbe dare dimensione a questo quesito diversamente da un lavoro prospettico che avrebbe bisogno di tempo per il *follow up* e di costi aggiuntivi.

Il Medico Nucleare

Annibale Versari (Reggio Emilia)



La terapia radiorecettoriale presuppone uno studio di *imaging* specifico: PET con Gallio e OctreoScan® che hanno in comune lo stesso peptide. Lutezio e Ittrio per la terapia si differenziano per la capacità di penetrazione, il secondo con maggiore capacità quindi adatto per lesioni più voluminose. La pratica preferisce l'utilizzo *in primis* del Lutezio perché permette durante la terapia una analisi dosimetrica per conoscere l'irradiazione sugli organi a rischio e nel contempo di verificare la capacità tumoricida sulle lesioni da trattare. Se le lesioni da trattare hanno un diametro superiore a 2 cm la

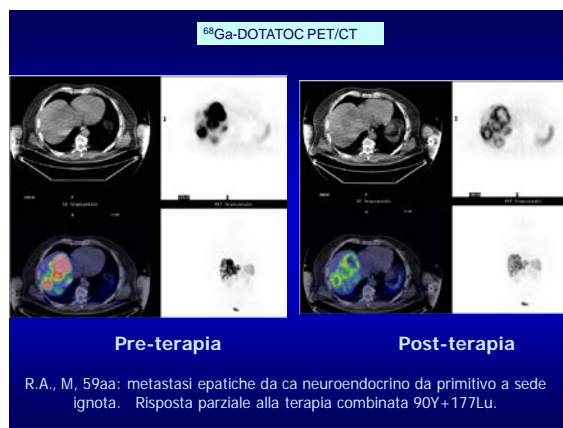
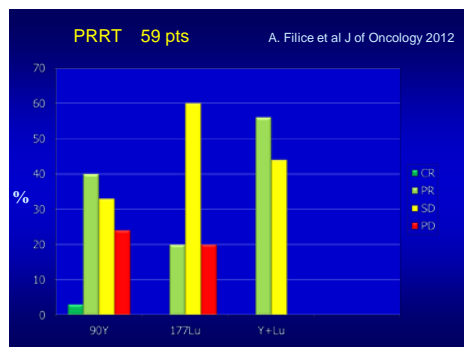
scelta terapeutica va nella direzione dell'Ittrio, mentre per quelle inferiori a 2 cm si preferisce il Lutezio: quest'ultimo va preferito anche nei casi dove l'analisi dosimetrica potrebbe mettere a rischio la funzionalità renale. L'uso del Lutezio permette anche un corretto *follow up* con *imaging* PET. In generale si può affermare che il Lutezio sia il radionuclide più maneggevole. A livello personale le prime esperienze terapeutiche hanno visto il prevalere di DOTATOC con l'uso dell'Ittrio in quanto il Lutezio era ancora in fase di studio; in un secondo tempo la scelta è andata su DOTATATE e solo recentemente si è ritornati all'uso del Lutezio perché più maneggevole in termini di radioprotezione.

Col trattamento radiorecettoriale i dati dicono che la malattia va in progressione nel 10-28% dei casi con una

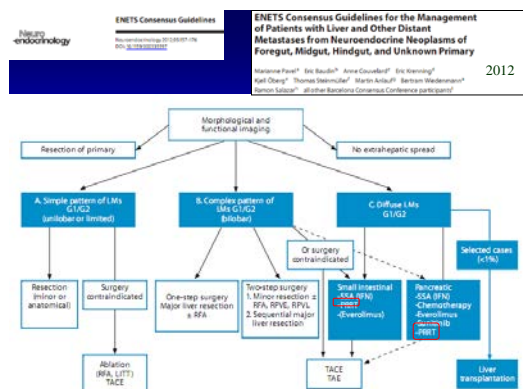
Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)									
Author	Year	Radiopharmaceutical	N° Pts.	Primary NET	Response (%)				
					CR	PR	MR	SD	PD
Waldherr	2001	90Y-DOTATOC	41	GEP+lung	2	22	12	49	15
Waldherr	2002	90Y-DOTATOC	39	GEP+lung	5	18	-	65	11
Valkema	2006	90Y-DOTATOC	58	GEP	0	9	12	61	19
Kwekkeboom	2008	177Lu-DOTATATE	310	GEP	2	28	16	35	20
Bodel	2011	177Lu-DOTATATE	51	GEP+lung	2	27	26	27	18
Filice	2012	90Y/177Lu-DOTATOC	59	GEP+lung	2	40	-	40	18
Vinjamuri	2013	90Y-DOTATOC	57	GEP+lung	-	25	-	47	28

buona sopravvivenza e un miglioramento in termini di qualità di vita anche durante il trattamento.

Nella nostra esperienza i dati controversi sono per il trattamento dei NETs di origine pancreatica, ma i dati di stabilizzazione di malattia e di risposta parziale vanno nella direzione di un controllo della malattia ottimale: ma, cosa interessante, questi dati ci permettono di evidenziare che i pazienti che sono stati sottoposti al trattamento radiorecettoriale con Ittrio e Lutezio in tempi diversi hanno presentato una risposta migliore per la verosimile presenza di lesioni neoplastiche non tutte con le stesse dimensioni.



Quanto costa la terapia radiorecettoriale? Il costo va considerato per cicli: di solito i pazienti vengono sottoposti a 4-6 cicli. In Emilia Romagna la spesa è di 3260 euro/paziente/ciclo completo per i pazienti fuori Regione, mentre la spesa per i pazienti all'interno della Regione è di 8500 euro. A questa cifra bisogna aggiungere il costo sociale (ricovero di due giorni e costo per gli spostamenti del paziente coi familiari, non a carico SSN).



Dove posizionare la terapia radiorecettoriale? I pazienti a cui proporre il trattamento devono avere un tumore G1-G2, indipendentemente dalla funzione ormonale, con malattia estesa. Mancano comunque studi prospettici che potrebbero dare maggiore consistenza alla dimensione di questa metodica, ma la Medicina Nucleare non è appetibile per l'Industria Farmaceutica perché ha fatturati molto bassi.

Discussant: Arturo Chiti (Milano), Gianfranco Lima (Cremona), Carlo Aprile (Pavia)

Va segnalato uno Studio randomizzato, multicentrico di fase III per i tumori *midgut* in fase avanzata proposto da Advanced Accelerator Applications – AAA, di cui almeno 7 Centri sono in Italia. E' uno studio di confronto tra DOTATE e octreotide LAR a dosaggio doppio - 60mg/mese - rispetto al dosaggio convenzionale, con due bracci randomizzati per un totale previsto di 200 pazienti trattati. Allo stato attuale i pazienti in corso di trattamento sono 78. Lo studio potrebbe avere in futuro un riscontro importante ai fini registrativi per facilitare l'accesso dei pazienti a questo tipo di terapia. Un importante limite dello studio potrebbe essere rappresentato dal braccio di controllo dove octreotide LAR è presente con un dosaggio

non registrato. Inoltre, tutta la dose viene utilizzata in una sola somministrazione e non distribuita nel corso del mese di terapia con il rischio di rendere inutilizzata una parte della stessa per la precoce saturazione dei recettori di membrana della somatostatina.

Allo stato attuale è necessaria la standardizzazione della metodica radiorecettoriale che serve a comprovare i dati finora raccolti. Un problema ancora aperto resta il *timing* della metodica che, in assenza di una standardizzazione, potrebbe offrire dati di *outcome* differenti. La fase della malattia deve essere quella avanzata, ma ancora si discute sul *setting* di questa metodica. Le liste d'attesa, quindi il *timing*, per la terapia radiorecettoriale sono ancora molto lunghe - con problemi anche di carattere emotivo per l'aspettativa di una cronicizzazione della malattia - anche perché non è chiaro ancora il *setting* della metodica: finalizzare quale sia la finestra entro cui inserire questa metodica significherebbe ridurre lista di attesa, costi, un management standardizzato, una migliore qualità di vita.

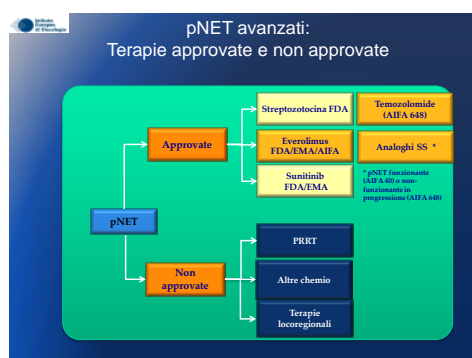
L'Oncologo

Nicola Fazio (Milano)

Alcuni spunti critici sono necessari per comprendere quali sono gli elementi da mettere in discussione riguardo ai livelli di appropriatezza nella pratica oncologica. Utilizzeremo i richiami di ENETS e della ROL per avere due parametri distinti e distanti: da un lato quello europeo, dall'altro quello territoriale che ci riporta ad una realtà più vicina ai problemi del nostro quotidiano. Partendo dal panorama locale, negli ultimi decenni sono stati approvati numerosi farmaci: dai chemioterapici ai più recenti farmaci biologici. Vi sono inoltre altri farmaci che non hanno raggiunto l'approvazione bensì un livello di raccomandazione da Studi clinici a da Studi di consenso di alto livello. Quindi, nella nostra pratica clinica ci confrontiamo con gli uni e con gli altri. Le Linee Guida nei NET si stanno sviluppando in termini di numerosità: europee, nord americane, regionali, locali. Il passaggio dalle raccomandazioni che troviamo nelle diverse linee guida, alla sostenibilità e alla concreta fattibilità trova non pochi ostacoli di carattere burocratico. Nel momento in cui decidiamo una linea terapeutica per il nostro paziente, dovremmo disporre di un algoritmo che abbia già considerato questi fattori semplificando il lavoro del medico. Ciò che ancora oggi non troviamo scritto nelle Linee Guida sono alcune priorità che ci aiutino a fare chiarezza nella messe di farmaci fra approvati e raccomandati: ciò invece deriva dal nostro ragionamento clinico che deve mettere insieme *timing*, *setting*, integrazione fra vari trattamenti. Per cui, quando andiamo a vedere quali sono i consigli di ENETS per la terapia dei NETs, posso far fatica a comprendere il messaggio perché i tumori sono divisi per *setting* topografici, in relazione alla funzione ormonale, in relazione alla loro primitività - pancreatici piuttosto che intestinale. Diversa è la cosa quando sono intenzionato ad utilizzare un farmaco, e allora trovo consigli adeguati che mi permettono di capire se la mia scelta quella giusta. Quando poi ritorno alla mia realtà territoriale, trovo invece delle indicazioni più capillari che sono il frutto di un lavoro aggiornato prodotto dalla comunità oncologica regionale. Le indicazioni ROL sono divise per colonna (terapia standard, terapia individualizzata, terapia sperimentale) in modo chiaro. Ciò può però contrastare con quanto si può leggere nelle raccomandazioni di ENETS che in modo meno capillare, bensì più generalizzato, considera nel loro insieme tutte le opportunità terapeutiche senza avvertirti sulla loro concreta fattibilità. Ma anche nella seconda colonna delle raccomandazioni ROL troviamo indicazioni dove vi è contrasto tra livello clinico e di evidenza, con numeri di risposta spesso bassi, con scelte orientate verso molecole chemioterapiche di non facile reperibilità. I nuovi farmaci biologici a bersaglio molecolare soddisfano il livello di evidenza primario, che permettono di chiarire il loro spazio nella colonna ROL della terapia individualizzata, senza però un criterio legato alla attività e alla risposta: diviene allora necessario sapere se il paziente che devo trattare proviene dalla popolazione presso la quale il farmaco è stato studiato. Diviene allora una questione di

interpretazione delle Linee Guida: esse si basano sull'evidenza, questa deriva dagli Studi clinici: ma uno studio potrebbe essere di altissimo valore in assoluto ma di bassissimo valore per il *setting* clinico per quella specifica applicazione. In questo senso, le Linee Guida AIOM, che includono il grado di raccomandazione SIGN, soddisfano questo requisito perché presentano un *bias* minore e vanno ad importi di analizzare il livello di applicabilità di quello studio sul *setting* clinico dei tuoi pazienti.

La lettura e l'interpretazione delle norme regolatorie relative ad un farmaco approvato da AIFA e rimborsato dal SSN possono condizionare la nostra pratica clinica? Un esempio per Everolimus: quando si parla di progressione noi Clinici intendiamo una malattia che non è più controllata adeguatamente dalla terapia in corso. Ma negli Studi registrativi questo termine poteva configurare una cosa diversa in relazione ai criteri di inclusione dei pazienti: per esempio, il termine può essere assimilato ad una progressione radiologica secondo i criteri RECIST, ma negli Studi di approvazione di Everolimus il termine RECIST non lo si trova più. Allora per progressione il Clinico può comprendere anche una malattia che è divenuta sintomatica, che vede aumentata la captazione del radiofarmaco con le indagini di *imaging* Medico Nucleare, che vede nuove lesioni con l'*imaging* morfologico, che vede l'aumento smisurato di certi marcatori plasmatici di malattia.



Se non sono capace di interpretare le norme regolatorie per Everolimus, posso andare a vedere il panorama nel quale sono chiamato ad operare, e vedo che i chemioterapici sono approvati. Ma nella mia realtà, ad esempio, la Streptozotocina può non essere disponibile: tuttavia, una nota che riporta alla Legge 648,

mi invita a considerare la terapia con un altro chemioterapico, Temozolomide, che mi permette una copertura SSN.

Un altro esempio: Everolimus è approvato da tutte le Autorità regolatorie ed è anche rimborsato da AIFA per la terapia del pNET ben differenziato avanzato; al contrario, Sunitinib è approvato da tutte le Autorità regolatorie ma non è rimborsato da AIFA. Quindi, il panorama presenta un numero cospicuo di opportunità terapeutiche anche se non tutte le molecole hanno ricevuto la stessa approvazione o uguale rimborsabilità. Se decido di adoperare una molecola che non ha la rimborsabilità, il paziente o l'amministrazione che sottende questa scelta dovrà accollarsi in solido tutta la spesa per la terapia. Se decido di utilizzare un farmaco non approvato dalle Autorità regolatorie, dovrò richiedere la copertura secondo i criteri *off label* e sperare di poter iniziare la terapia in tempi brevi.

Costi: il costo *ex factory* di Everolimus per scatola da 30 cp da 10 mg - 1 mese di terapia - è di 3840 euro, al pubblico (IVA inclusa) di 6337,54 euro. Sulla rimborsabilità il medico non dovrebbe essere tenuto a questionare. Per la chemioterapia c'è ancora un *mare magnum* dove sono presenti farmaci che adoperiamo senza particolari vincoli senza averne ricevuto l'approvazione: per esempio, un Platino non lo si nega a nessuno anche se la molecola non ha mai ricevuto una chiara approvazione per la terapia dei NETs (verosimilmente per il basso costo di produzione), mentre Temozolomide è governata dalla Legge 648 per la presenza di evidenze cliniche dimostrate in AIFA.

Trials	Regimen	N°	PR	TTP/PFS	Author
Prospective	TMZ + THALIDOMIDE	11	45%	Total PFS not reached	Kulke JCO 2006
	TMZ + BEVACIZUMAB	15	33%	14 m	Chan JCO 2012
	TMZ + EVEROLIMUS	43	40%	15 m	Chan, Cancer 2013
Retrospective	TMZ alone	53	34%	14 m	Kulke, Clin Cancer Res 2009
	TMZ + CAPECITABINE	30	70%	18 m	Siroberg, Cancer 2010

Schedule (150 mg/m² each other week; 200 mg/m² over 5 days q4w; continuously)

La lettura e l'interpretazione delle norme regolatorie relative ad un farmaco approvato da AIFA e rimborsato dal SSN possono condizionare la nostra pratica clinica?

Ma una nota avverte che l'uso di questa molecola è secondario alla scelta di non adoperare Streptozotocina. La Capecitabina, in un'altra nota, si rende disponibile solo nel caso di impossibilità di trattamento con 5-FU per via infusionale.

Trials with Everolimus in low-grade advanced GI NETs 2005-2010

RAD / OCT	+ OCT	Phase II	GI/Lung / PNET F/NF	60 pts (29 pnet)	JCO 2008
RAD / BEV	+/- OCT	Phase II	GI/Lung/PNET F/NF	39 pts (pnet ?)	ASCO 2010
RAMSETE	No OCT	Phase II	GI / Lung NF	73 pts	ESMO 2011
RAD ITMO	+ OCT	Phase II	GI/Lung/PNET F/NF - 1 st line	50 pts (pnet ?)	ESMO 2011
RADIANT-2	+ OCT	Phase III	GI/Lung/PNET F	429 pts (26 pnet) → 500 pts	Lancet 2011

F = functioning; NF = non functioning; OCT = octreotide LAR; BEV = bevacizumab; RAD = everolimus

Il costo della terapia mensile con Temozolamide e Capecitabina è rispettivamente di 382 e 261 euro.

Everolimus è stato utilizzato in grossi Studi

nella terapia dei NETs non pancreatici, come per esempio nel RADIANT 2. Allo stato attuale, nel caso dovessimo trattare un NET non pancreatico, le Autorità regolatorie permettono di utilizzare Temozolomide senza che ne venga specificata la sede (e se arbitrariamente avessi deciso di non utilizzare Streptozotocina), ma non permettono di utilizzare Everolimus che ha una evidenza che supera i 500 pazienti trattati nei lavori pubblicati.

Other NET: clinical trials with TMZ

Trials	Regimen	N°	population	PR	TTP/PFS	Author
Retrospective	TMZ	36	Lung/thy mic 20 GEP 15 Paarg 1	14%	7 m	Kulke JCO 2006
	TMZ + CAP	18	mixed	61%	14 m	Fire Cancer Chemother Pharmacol 2013

Schedule (TMZ: 200 mg/m² over 5 days q4w; TMZ+CAP: 150-200 mg/m²/day x 5 days + 1200 mg/m²/day x 14 days, q4w)

Qual è allora il senso della 648? La Legge permette l'uso di Temozolomide che ha una evidenza su un numero di pazienti trattati inferiore alle 100 unità: la chiave di lettura è allora il *costo del farmaco*?

Discussant: Laura Catena (Monza), Mariangela Maltese (Cremona), Sara Pusceddu (Milano)

Ad oggi non è più possibile stressare il ruolo della chemioterapia nel trattamento del NET digestivo ben differenziato, benché il nome della Streptozotocina sia costantemente presente fra le Linee Guida europee. La chemioterapia non deve essere dimenticata bensì spostata nel *setting* corretto razionalizzando questa risorsa dove altri trattamenti abbiano fallito. Temozolomide è stata spinta nella 648 quando gli Studi sui farmaci biologici non avevano ancora prodotto i risultati che conosciamo.

Sul ruolo di Everolimus è fondamentale capirne il *timing*: quando iniziare con l'analogo e quando col farmaco biologico per la possibile rimborsabilità. Non è possibile pensare ad un programma terapeutico standardizzato che vada incontro alle necessità per ogni tipo di paziente. Talvolta è possibile che la scelta cada su un farmaco che può avere minori evidenze ma una maggiore semplificazione nella sua applicabilità. Al contrario, una metodica con maggiori evidenze può non essere disponibile per motivi di *timing* sfavorevole o per problemi legati a vincoli regolatori. Gli studi potranno coprire questo *gap* sanando sia la parte scientifica, sia quella amministrativa.

Gli analoghi della somatostatina soffrono per la mancanza di una univocità, di una chiara strategia terapeutica alla quale fare riferimento poiché le Linee Guida sono molteplici - nazionali e internazionali - e il ruolo dell'Oncologo diviene più impegnativo quando alle problematiche offerte dalle Linee Guida si associa anche lo scontro con le diverse regolatorie che a loro volta si scontrano con le evidenze cliniche. In che modo allora scegliere la strategia più idonea? Strategia che non è solo la semplice scelta della terapia migliore, bensì la migliore pianificazione di cura che seguirà il malato nel corso di tutta la sua storia clinica: questo fa la differenza. Il ragionamento ci permette di fare chiarezza tra farmaci, Linee Guida, *expertise* del

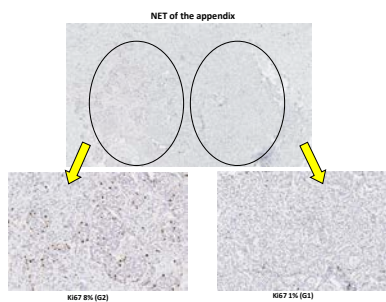
singolo, norme regolatorie: tutto questo avendo in mira principalmente il paziente, sapendo quando possiamo ancora utilizzare la tecnologia che ci è data oppure privilegiare la qualità della vita. Relativamente agli analoghi della somatostatina in Italia abbiamo anticipato i tempi con la 648 anche nel *setting* dei tumori non funzionati, e i dati ci danno oggi ragione: non solo con lo Studio PROMID ma recentemente, nel luglio scorso, anche coi primi dati CLARINET.

Relazioni Frontali

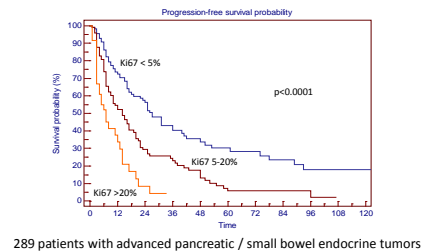
Patologie di nicchia: centralizzazione o decentramento delle risorse?

Gianfranco Delle Fave (Roma)

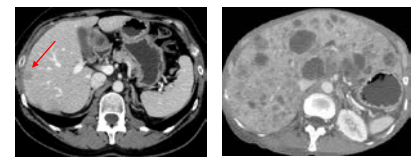
Il decentramento non è possibile. Per spiegare il perché è necessario portare tre esempi di differenti casi clinici NETs:



Progression-free survival probability



TNM Stage IV: same stage but....



...shall we expect the same prognosis?!

la lesione pancreaticata ben differenziata, resecata, N0; il carcinoide appendicolare con ki67 eterogeneo in campi istologici differenti; NETs allo stadio TNM IV con differente sopravvivenza in relazione a differenti schemi di trattamento. Essi sono nel loro insieme l'esemplificazione di situazioni diverse che riconducono a sopravvivenze diverse.

Questo per dire che, se i dati di incidenza riportano il dato di 5.2/100.000/anno, quelli di prevalenza, in considerazione di sopravvivenze oggi particolarmente lunghe, riportano invece un dato di 35/100.000/anno, un numero secondo solo ai tumori del colon-retto. Negli Stati Uniti la stima odierna è di circa 100.000 pazienti affetti da NETs.

Uno studio prospettico austriaco riporta la frequenza per istotipo, il grado di malignità, l'incidenza per sesso e l'andamento della malattia: il 46% dei tumori è benigno, il 6.7% è scarsamente differenziato e quindi molto aggressivo. La quota che rimane appartiene a quella popolazione di pazienti che ha bisogno di cure croniche, ad alto costo, ma indispensabili.

Gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours - the current incidence and staging based on the WHO and ENETS classification.
Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Aug 11.

The annual incidence rates were **2.51 per 100,000 for men, 2.36 for women:**

1. stomach (23%) main site,
2. appendix (21%),
3. small intestine (15%)
4. rectum (14%)
5. pancreas (9%) (0,218 x 100.000)

- 46.0% benign,
- 15.4% uncertain,
- 31.9% well-differentiated malignant
- 6.7% poorly differentiated malignant

Se vogliamo dare una numerosità ai pazienti da trattare sappiamo che per mettere insieme una coorte internazionale di 891 casi di NET pancreatico è stato necessario il contributo di tutti i Centri europei. Pertanto: *se non centralizziamo non facciamo massa, se non facciamo massa non facciamo cultura, se non facciamo cultura partoriamo solo dubbi.*

In termini prospettici, in Italia la stima è 1224 nuovi casi di NET per anno. Se guardiamo lo studio retrospettivo SEER statunitense, noi dovremo aspettarci 3307 nuovi casi di NET per anno. I dati estesi alla popolazione mondiale riportano una mediana di sopravvivenza pari a 72 mesi per i pazienti europei e di 84 mesi per quelli statunitensi, pertanto con valori fra loro non dissimili.

NET: in Italy

Potentially expected: Estimate

New patients (from Niederle B 2010)
– 2.43 x 100000 **1224/yr**
• PROSPECTIVE STUDY

New patients (from Yao J 2008)
– 5.23 x 100000 **3307/yr**
• RETROSPECTIVE STUDY

La somma di questi dati porta alla cifra di 188 nuove diagnosi per mese: quanti Centri di riferimento dovremo considerare per raggiungere questa quota? Davvero pochi. I Centri che si occupano a pieno titolo

NET in Italia stime

1224 + 3307 = 4531 : 2 = **2265 nuovi paz/anno**
– 188-189 nuovi (diagnosi) paz. Mese

- 35-40 % a comportamento benigno
- 45-50 % a comportamento maligno
 - sopravvivenza mediana a 72 mesi
- 6-10 % a comportamento maligno
 - Sopravvivenza mediana < 12 mesi

cronica con *follow up* periodico: di questi, 13.959 pazienti da curare, da osservare, da rivalutare.

Stime (in Italia)

- Nuove Diagnosi 2265
- Con Malattia 21000

- Totale paz. "da assistere" **23265**
 - 100000 in USA

- 35-40 % a comportamento benigno curabili/curati
- 45-50 % a comportamento maligno
 - sopravvivenza mediana a 72 mesi
 - in trattamento
 - in osservazione
 - in rivalutazione
- 6-10 % a comportamento maligno
 - Sopravvivenza mediana < 12 mesi

13959

come il livello assistenziale e le competenze culturali e scientifiche. ITANET ha individuato circa 20 Centri che in Italia corrispondono a questi criteri. Studi clinici, formazione professionale, aggiornamento: sono indispensabili per creare efficienza e per trovare risposte per il *setting* di alcune metodiche diagnostiche e terapeutiche. La proposta praticabile è di creare una HUB territoriale efficiente che fornisca servizi integrativi con una Rete attorno agli HUB. Il vantaggio è la standardizzazione dell'assistenza con la razionalizzazione dei costi. I Centri di riferimento sono dunque indispensabili, non è possibile il decentramento delle risorse che porta un detrimento di efficacia e di efficienza di cui ne fa le spese il paziente.

I tumori rari tra Reti nazionali, europee e regionali

Paolo Casali (Milano)

La soluzione di molti problemi legati alla gestione dei tumori rari non può non passare attraverso il concetto di Rete. Un tumore raro viene definito conservativamente in relazione alla sua incidenza con una soglia ben definita di < 6/100.000/anno. Corrispondono a circa il 20% di nuovi tumori, e per tale motivo non possiamo definirli a bassa incidenza. Fra questi, i tumori solidi nell'adulto - il 15% - presentano le incidenze più importanti. Nonostante questo dato, è presente uno jato culturale che non ne permette una conoscenza più approfondita anche per la mancanza di

di NETs sono infatti pochi: mediamente si può dire che in Italia sono circa 200 i Medici che si occupano di NETs, ma chi li segue a tutti gli effetti (terapia, *follow up*) sono solo una cinquantina. Sempre in termini di prevalenza, dovremo aspettarci in Italia una stima pari a 21.000 pazienti per anno affetti da NET, 1750 per

NET: in Italy

Prevalence expected: Estimate

Patients (from Yao.J 2004)

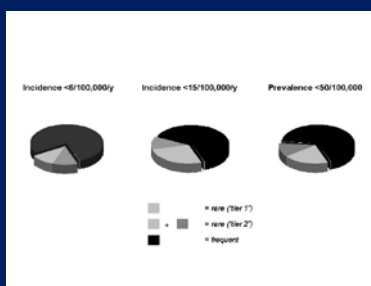
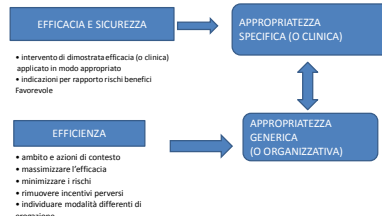
– 35 x 100000

21000/yr

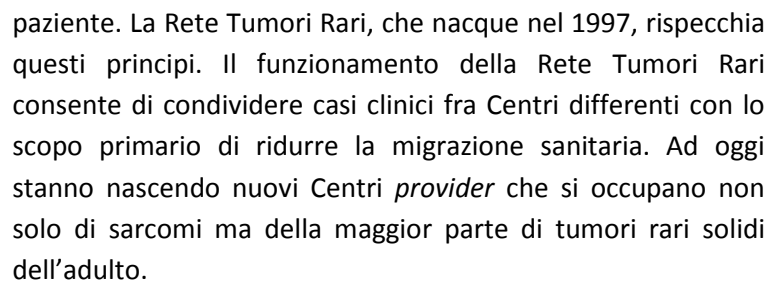
- RETROSPECTIVE STUDY

- 1750/month

APPROPRIATEZZA



In Europa esiste un progetto (*Rare Cancers Europe*, www.rarecancerseurope.org) avviato da ESMO nel 2008. Una Conferenza di Consenso ha dettato 39 raccomandazioni che nel loro insieme delineano la Costituzione del progetto: una di queste afferma che le Reti sono fondamentali per lo studio dei tumori rari. Una importante direttiva che riguarda il *Cross Border and Care* entrerà in vigore nell'ottobre 2013. Si tratta di una direttiva assolutamente rivoluzionaria se pensiamo che l'Unione Europea non si occupa esplicitamente della salute del Cittadino perché questa è nel dominio degli Stati nazionali. Tuttavia qualche anno fa è stata emanata una sentenza della Corte di Giustizia europea che ricorda come i principi della libera circolazione debbano essere applicati anche ai pazienti. La direttiva prevede dunque che ogni Cittadino possa farsi curare in tutti i paesi dell'Unione senza particolari autorizzazioni a spese del paese di provenienza. In questa direttiva sono inseriti due nuovi concetti: quello di *Centers of Expertise* e di *Reference Networks*. Pertanto, un paese che tenga in conto la salute del Cittadino dovrebbe presentarsi in Europa con delle *Reference Networks* per permettere una corretta informazione e la libera circolazione del



di casi gestiti dalla Rete invero non è così rilevante e sarebbe necessario un importante salto di quantità. L'occasione poteva essere il finanziamento della Rete: negli obiettivi di piano la Rete ha ricevuto nel 2012 15 milioni di euro spalmati fra le Regioni italiane. Di queste, Veneto, Abruzzo e Sicilia sono le uniche Regioni che di fatto hanno ricevuto in solido un finanziamento in virtù della loro attiva partecipazione alla Rete Tumori Rari.

Negli obiettivi di piano le Reti oncologiche regionali devono interagire con la Rete. L'Oncologia italiana si sta organizzando in Reti regionali seppure in modo spesso problematico. Le tre caratteristiche principali di una Rete oncologica devono essere: il modello organizzativo, uno strumento informativo e una serie di Linee Guida per la pratica clinica. Queste possono differire da Regione a Regione.

La metodologia della ricerca clinica nell'ambito dei tumori rari deve cambiare. Va centralizzato il ruolo della diagnosi patologica che è una *mission* di *Rare Cancers Europe*. Con ESMO si sta invece tentando di agire

verso un'altra *regulation* in discussione ora al Parlamento Europeo e che riguarda la protezione dei dati, la *privacy*, con l'auspicio che in futuro il paziente possa dare un *consenso ampio* all'utilizzo dei propri dati, senza il quale non sarebbe possibile nessun tipo di studio e di ricerca. Ciò rende l'idea di quanto possano essere importanti queste cose nell'ambito della ricerca sui tumori rari, un ambito privilegiato dove possono essere sperimentate cose nuove, come magari è meno facile per i tumori più frequenti.

A scuola di expertise: si possono creare nuovi modelli organizzativi anche in periferia?

Carlo Carnaghi (Rozzano)

Se facciamo mente locale, di fronte ad un paziente affetto da NET venti anni fa la realtà era diversa: non avevamo le idee ancora chiare, le opzioni terapeutiche erano poche e poco efficaci, ma non era ancora necessario un *expertise* importante. Lo scenario oggi è cambiato radicalmente per la presenza di nuovi farmaci, nuove metodiche di indagine e numerose Linee Guida, in un percorso molto complesso che richiede competenze estremamente specifiche. Necessita oggi più che mai la ricerca di quell'*unicum* che rappresenti nel suo insieme la sintesi di tante sfaccettature quante sono quelle che rappresentano questa patologia. Nelle realtà periferiche le Linee Guida possono essere di aiuto almeno nella fase di identificazione iniziale della malattia. Le Linee Guida AIOM a tutt'oggi non sono ancora disponibili; quelle ROL sono un mezzo di scarso aiuto per il Clinico perché troppo generiche e definite da una prospettiva diversa rispetto alle reali necessità del Clinico. Un confronto fra le differenti Linee Guida internazionali in ambito NET è possibile con l'obiettivo di evidenziarne limiti e vantaggi. Le quattro principali Linee Guida che conosciamo (ESMO, ENETS, NCCN, NANETS) sono fonte di difficoltà interpretative, spesso in disaccordo fra loro: nessuna di queste specifica il setting diagnostico e terapeutico, in molti casi le strategie terapeutiche consigliate sono dissimili fra loro anche a causa di regolatorie differenti sui farmaci o per l'assenza di certe metodiche nel contesto dove le raccomandazioni venivano disegnate.

Inquadramento

	ENETS	NCCN	ESMO	NANETS
Indicatori per caratt. istologica	0	1	1	1
Classificazione	1	1	1	1
Incidenza	1	1	1	1
Presentazione clinica	1	1	0	1
Inquadramento sottotipi	0	1	0	1
MEN raccomandazioni	1	1	0	1
ST, VHL, NF	1	0	0	1
Importanza e limiti della CgA	0	1	1	1
Prognosi	1	1	1	1
Adeguate inquadramento caso	1 0	1	1 0	1

Quali indagini di stadiazione?

	ENETS	NCCN	ESMO	NANETS
Octreoscan	1	1	0	1
PET 68Ga	1	0	1	0
PET 18FDG	0	0	0 (1)	0
TC Torace	1	1	1	1
TC Addome	1	1	1	1
RMN addome	1	1	1	1
EcoEndoscopia	1	1	1	1
Angiografia	0	0	0	1
CgA	1	1	1	1
Sequenza/evitabilità indagini	0	0	0	0

ENETS e soprattutto NANETS dettagliano limiti e vantaggi delle metodiche

Opzioni terapeutiche proposte

	ENETS	NCCN	ESMO	NANETS
Wait and see	0	0	0	0
Analoghi somatostatina	0	1	2	3
Chirurgia su T*	0	1	0	0
Chirurgia su M	0	1	0	0
Embolizzazione	0	0 (7)	0 (7)	0
RFA	0	0	0 (7)	0
Trapianto	0	0	0	0
Chemioterapia	1	1	2	2
	S-F o S-A	X/A/S/D/F/T	S-F o S-A (T-X)	S-F o S-A
Everolimus	2	1	1	0 NV!!
Sunitinib	2	1	1	0 NV!!
PRRT	2	0	1	0
IFN	0	0	0	0 NV
Radioembolizzazione	0	0 (7)	0 (7)	0 NV

Gli studi clinici sono anch'essi difficili da interpretare perché i dati sono complessi, le casistiche limitate, le neoplasie eterogenee, i criteri di arruolamento differenti, come pure criteri di risposta. Pochi dati e di qualità sub ottimale e di difficile interpretazione. Emblematico è lo Studio retrospettivo apparso su Lung Cancer nel 2004 sulla utilità della chemioterapia nel carcinoma polmonare, per la scarsa numerosità di casi (18) e l'evidente eterogeneità di trattamenti (18). Allo stesso modo, lo Studio di Chan nel 2012 per i pNETs caratterizzato da una popolazione particolarmente eterogenea.

Dal 2012 è in atto un progetto avviato dal Dipartimento inter-aziendale oncologico della provincia di Varese in ambito NET, peraltro con un finanziamento molto contenuto. L'obiettivo è quello di migliorare lo standard assistenziale attraverso la creazione di un gruppo di lavoro inter-aziendale che sfrutti al meglio le



Presupposti
Nessuna struttura totalmente autonoma nella gestione dei NET
Assenza di gruppi multidisciplinari
Presenza di vari referenti di patologia

Obiettivo
Migliorare standard assistenziali attraverso la creazione di un gruppo di lavoro interaziendale che sfrutti al meglio le competenze e le risorse disponibili sul territorio.

competenze e le risorse disponibili sul territorio. I vantaggi del *team working* sono riconoscibili nel vantaggio cognitivo, che permette la maggiore diffusione delle conoscenze e la loro capitalizzazione all'interno della organizzazione, un vantaggio di tipo motivazionale, relazionale e organizzativo.

Da qui la nascita di una decisione che riduca al minimo la possibilità di errore.

Per inverso, in Letteratura non troviamo esperienze dove si confermi che l'approccio multidisciplinare alla gestione della malattia determini un miglioramento dell'*outcome* del paziente, anche se si tratta di un capitolo noto e concettualmente scontato. Ci sono però evidenze su cui è necessario riflettere, come in Gran Bretagna dove è stata resa obbligatoria la gestione multidisciplinare di tutta la patologia oncologica e dove l'impatto sulla sopravvivenza è migliore.

E' possibile dunque anche in periferia creare realtà che soddisfino le esigenze legate allo studio dei NET con una ricaduta favorevole sulla gestione del paziente. La collaborazione deve però essere forte e le situazioni di conflitto ridotte al minimo.

Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women

Table 1: Adjusted hazard ratios of mortality in the intervention area compared with the non-intervention area

Patient age group and time period of analysis	Breast cancer specific mortality			All cause mortality		
	N	Hazard ratio (95% CI)*	P	Hazard ratio (95% CI)*	P	
All cases						
January 1990 to September 1995	7201	1.00 (1.00 to 1.20)	0.04	1.06 (0.98 to 1.14)	0.13	
October 1995 to December 2000	6721	0.89 (0.74 to 0.91)	<0.001	0.89 (0.82 to 0.97)	0.005	
Interaction between time period and area	13 722	—	<0.001	—	0.003	

+11% → -18%

BMJ 2012;344:e2718 doi: 10.1136/bmj.e2718 (Published 26 April 2012)

La conclusione è che ad oggi non è possibile gestire una patologia così complessa dalla periferia a meno che gli attori siano al tempo stesso dotati di chiara *expertise*. L'esperienza di Varese dimostra che con poco si può ottenere molto se c'è determinazione e interesse alla patologia NET. In generale, per la gestione dei NETS, resta sempre indispensabile appartenere o avere rapporti con una Rete collaborativa o indirizzare il paziente ad un Centro di riferimento per avere certezze e *outcome* migliori.

L'algoritmo terapeutico tra appropriatezza, risorse e realtà locali

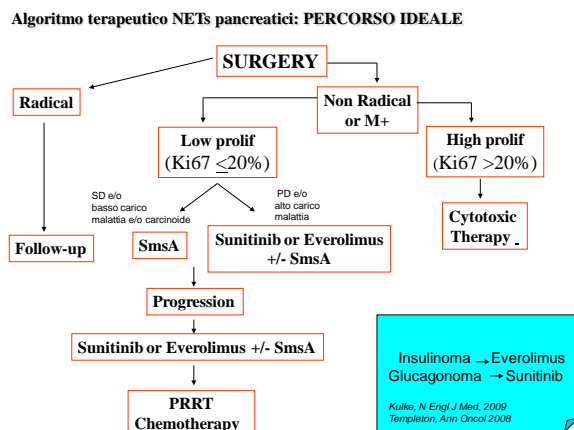
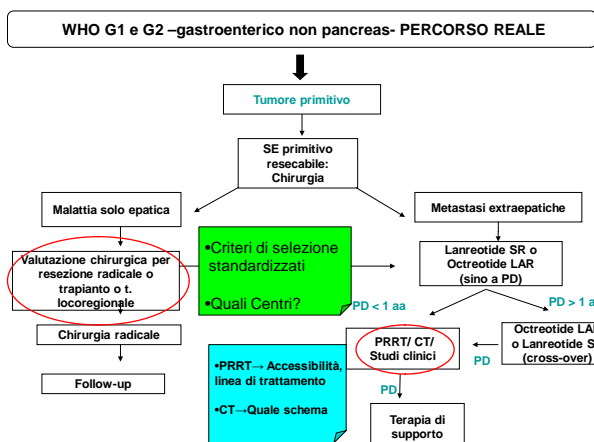
Laura Catena (Monza)

La scelta terapeutica per un paziente affetto da NET dipende dall'estensione di malattia, dall'istologia, dalle comorbidità eventualmente presenti, ma anche da fattori non dipendenti dal paziente come la disponibilità di farmaci, di strutture e di adeguata conoscenza in ambito tumori rari.

In particolare, nelle neoplasie neuroendocrine, l'esatto inquadramento iniziale dal punto di vista terapeutico è importante per stabilire la giusta sequenza dei provvedimenti.

Negli anni le acquisizioni in ambito scientifico hanno permesso anche per queste patologie rare di tracciare un algoritmo terapeutico che prenda spunto in prima istanza dalla sede in cui insorge la neoplasia e dalla differenziazione istologica.

Ma l'algoritmo terapeutico rappresenta un *percorso ideale* che spesso non considera le norme regolatorie dei singoli Stati, la logistica e l'*expertise* dei Centri, nonché la disponibilità di studi clinici dedicati alla patologia.



La situazione più eclatante nell'ambito delle neoplasie neuroendocrine è probabilmente rappresentata dai tumori neuroendocrini del pancreas ben differenziati.

In queste forme, l'eventualità di accedere a percorsi diagnostici non allineati con gli algoritmi suggeriti dalle Linee Guida è concreta per svariate ragioni.

Da un lato la possibilità di accedere a Centri con riconosciute eccellenze chirurgiche, dall'altro la disponibilità dei trattamenti di terapia radiometabolica e di farmaci di nuova generazione, vincolati i primi da dati di Letteratura non ancora conclusivi e i secondi da norme regolatorie italiane, e infine la disponibilità di farmaci non in commercio (Streptozotocina) o disponibili ma fuori indicazione (Temozolomide).

Farmaci *off-label* e uso compassionevole: costi, risorse, tempistica.

Vito Amoroso (Brescia)

Off-label è la prescrizione di una trattamento medico non conforme all'indicazione terapeutica approvata dall'Autorità regolatoria. In Italia, i riferimenti normativi sono numerosi e temporalmente compresi tra il 1996 (Legge 648) e il 2008 (Legge Finanziaria).

I riferimenti normativi per la prescrizione *off-label*

- Legge 648/96: medicinali erogabili a totale carico del SSN;
- DM 11/2/97 sull'importazione di medicinali esteri;
- Legge 94/1998 o legge Di Bella;
- DM 18 maggio 2001: malattie rare;
- DM 8 maggio 2003: uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica;
- Finanziaria 2007;
- Finanziaria 2008.

Secondo la Legge 648, l'uso *off-label* è permesso qualora non esistano valide alternative terapeutiche e il trattamento sia compreso in un apposito e aggiornato elenco.

Legge 648/1996

- ▶ **...qualora non esista una valida alternativa terapeutica**, sono erogabili a carico del SSN i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non sul territorio nazionale,
- ▶ i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica,
- ▶ i medicinali da impiegare **per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla CUF**.....

L'opzione di una terapia *off-label* è ritenuta accettabile dalla comunità medico-scientifica qualora ci sia una convincente evidenza di efficacia clinica ma i passaggi per l'approvazione definitiva non siano completati, o in quelle situazioni dove il beneficio è probabile ma non è dimostrabile, per esempio per la bassa prevalenza della patologia (malattie rare). Studi epidemiologici stimano che la prescrizione *off-label* di farmaci in via di approvazione in Oncologia interessi almeno il 20% dei pazienti.

L'uso compassionevole prevede che un protocollo *ad hoc* sia approvato dal Comitato Etico e che il costo del trattamento sia a carico dell'Azienda farmaceutica produttrice.

Compassionate Use (1)

- ▶ Il trattamento è sottoposto a sperimentazione clinica per l'indicazione terapeutica richiesta sul territorio italiano o in un Paese estero
- ▶ Non esiste una valida alternativa terapeutica
- ▶ Patologia grave o rara o a condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita.

Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (Decreto 08/5/2003)

Compassionate Use (2)

- ▶ Studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase III o, solo in casi particolari che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase II
- ▶ I dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto
- ▶ Il protocollo terapeutico deve essere approvato dal Comitato Etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta.

Tempistica per approvazione di farmaci per uso terapeutico (Decreto 08/5/2003)

- Ogni Comitato Etico inserisce nel proprio regolamento le modalità per l'autorizzazione all'uso terapeutico dei farmaci in sperimentazione.
- Normalmente la richiesta viene inserita all'ordine del giorno della seduta ordinaria secondo il calendario previsto.
- La tempistica viene modificata in relazione alla eventuale dichiarazione certificata di urgenza da parte del medico prescrittore.
- In caso di urgenza certificata può essere delegato il Presidente del Comitato Etico, con supporto della Segreteria Tecnico-Scientifica, alla valutazione e autorizzazione oppure alla convocazione di un Comitato Etico in seduta straordinaria.
- Diversamente, sempre per le condizioni certificate d'urgenza, la consultazione con tutti i componenti del Comitato Etico può avvenire per via telematica.
- In questi casi l'autorizzazione viene rilasciata in pochi giorni.

Laddove sussistano i criteri di beneficio clinico dimostrato da studi controllati, i Comitati Etici approvano l'uso compassionevole, se necessario anche con procedure d'urgenza. Nei tumori neuroendocrini è approvato l'impiego degli analoghi della somatostatina nei casi sintomatici, mentre in caso di malattia asintomatica in progressione la prescrizione è prevista come estensione d'indicazione (nell'apposito elenco inerente l'uso consolidato) ed è rimborsata dal SSN con il file F. Tra i chemioterapici, anche la Temozolomide, approvata nei glioblastomi, è prescrivibile nei NETs come uso

consolidato.

Lo sviluppo di terapie sistemiche innovative nei NET, così come in altre neoplasie a diversa incidenza, fino all'approvazione in commercio, è sempre più legato alle strategie della grande industria farmaceutica. Una via alternativa per la valutazione dell'efficacia di terapie farmacologiche già disponibili in specifici subsets di pazienti è quella degli studi accademici *no profit*. Ad oggi, l'uso *off-label* in alcuni casi permette l'impiego precoce di trattamenti efficaci, soprattutto nelle patologie più rare: tutto ciò ha un costo, e soprattutto richiede l'attenta valutazione della *safety* del paziente.

Fare cultura: il ruolo della informazione in Internet

Fernando Cirillo (Cremona)

Che i NETs suscitino interesse da oltre 20 anni è dimostrato dai primi lavori pubblicati alla fine degli anni '80 che conservano il merito di aver portato alla ribalta scientifica una patologia di nicchia e la sua possibile soluzione farmacologica negli analoghi della somatostatina. Oggi, il numero di risultati ottenuti per *neuroendocrine tumors* utilizzando il motore di ricerca PubMed della US National Library of Medicine National Institutes of Health è superiore a 125.000, motivo che conferma una continua attenzione verso i NETs ma che non nasconde anche una sorta di disagio e di incertezza nei riguardi di una patologia con troppi aspetti ancora da chiarire.

Un aspetto importante è rappresentato dalla informazione, di solito scarsa per numerosità e talvolta anche per contenuti, motivo tipico non solo per i NETs ma per tutte le patologie a bassa incidenza. Se si fa eccezione per l'informazione in rete da parte di Aziende interessate alla produzione di molecole per il trattamento dei NETs (www.ipsen.com, www.novartis oncology.com, www.thenetalliance.com, www.carcinoid.com - CarcinoidLink), un altro tipo di informazione (in parte indipendente) viene fornita da organizzazioni attive nel settore NETs con intento sia scientifico che divulgativo: in Europa la Bulgaria con APOZ & Friends (www.apoz.eu), la Francia con L'Association des Patients porteurs de Tumeurs Endocrines Diverses (APTED, www.apted.fr), la Germania con Bundesweites Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) eV (www.glandula-net-online.de), l'Olanda con Stichting NET-groep (www.net-kanker.nl), la Norvegia con CarciNor, foreningen for personer med nevroendokrin kreft (www.carcinor.no), la Svezia con The Carcinoid Patient Association (CARPA, www.carpapatient.se), la Gran Bretagna con NET Patient Foundation (www.netpatientfoundation.org); segue Singapore con Carcinoid & Neuroendocrine Tumor Society (CNETS SG, www.cnets.org), l'Australia con The Unicorn Foundation (www.unicornfoundation.org.au), Canada con Carcinoid-Neuroendocrine Tumour Society (CNETS Canada, www.cnetscanada.org), gli Stati Uniti con Carcinoid Cancer Awareness Network (CCAN, www.carcinoidawareness.org), The Carcinoid Cancer Foundation (CCF, www.carcinoid.org), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS, www.nanets.net).

Un posto a parte viene riservato a ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society, www.enets.org) che in Europa svolge il ruolo di società scientifica dedicata, al pari di NANETS e CNETS, finalizzata allo studio dei NETs con annessa una rivista ufficiale e l'organizzazione di un congresso annuale.

In Italia è presente in rete un numero esiguo di riferimenti specifici per la gestione dei NETs, nella maggior parte dei casi collegati agli spazi occupati da aziende ospedaliere (Istituto Europeo di Oncologia, www.ieo.it; Istituto Nazionale Tumori, www.istitutotumori.mi.it; Policlinico di Monza, www.policlinicodimonza.it, Centro di Riferimento per lo Studio e la Cura dei Carcinoidi e dei Tumori

Neuroendocrini - Ce.Ri.Ca.). Nei casi ricordati, il ruolo di informazione sulla gestione dei NETs viene lasciato a pochi esperti col merito di aver mutuato la passione per una patologia di nicchia verso la costruzione di un servizio organizzato e strutturato all'interno di una Task Force ospedaliera.

Dal novembre 2002 è attivo in rete il portale indipendente www.neuroendocrini.it ideato e gestito dal Polo Tumori Ormonali Rari (TOR) della Azienda ospedaliera "Istituti Ospitalieri" di Cremona, con lo scopo di rendere un servizio di informazione al medico e al paziente.

Nella struttura attuale del portale è presente una mappa che raccoglie per ciascuna regione i riferimenti di strutture presso le quali è possibile ricevere informazioni per la gestione dei NETs. Gli esperti individuati sono il frutto di una collaborazione col TOR e non si accordano con *nomine verticali* dalle Società scientifiche. Di queste informazioni è responsabile il portale.

L'idea di una mappa dei servizi rivolti alla persona aveva lo scopo di informare il paziente sulle sedi più vicine dove trovare ascolto ai propri bisogni. Era una sorta di tentativo di accorciare uno stivale troppo lungo e troppo stretto per trasformarlo in un territorio di lavoro con una gestione più semplificata del problema NET col conseguente risparmio di risorse. La migrazione sanitaria è sempre stato un problema nel problema, ancor più nella gestione delle patologie di nicchia, che finisce per ripercuotersi anche nella lettura epidemiologica di dati che possono dare un errato valore dimensionale al problema. Ancora oggi è presente una forte e costante migrazione sanitaria alla ricerca di certezze che costringono il paziente a spese aggiuntive anche in termini di risorse fisiche ed emotive.

La gestione dei pazienti affetti da NET può prevedere tempi molto lunghi soprattutto per la fase diagnostica. Questo fu il principio che portò a concepire una mappa che riconoscesse Gruppi con maggior *expertise*: un modo di risparmiare non solo in denaro ma anche in tempistica per favorire una diagnosi, la più precoce possibile. Tutto questo significava anche *fare cultura* attorno ad una patologia non frequente decentrando gli strumenti primari nelle strutture periferiche della nostra Sanità i cui bisogni spesso ancora oggi non coincidono con le opportunità e con le dotazioni tecnologiche possibili, con lo scopo secondario di ridurre la piaga della migrazione sanitaria. Oggi, a maggior ragione, i tagli governativi operati sulla spesa sanitaria impongono la riorganizzazione in un modello virtuoso che tenga conto delle risorse possibili e sostenibili. Questo era, e questo è oggi il significato della mappa.

Al 30 giugno 2012 il portale www.neuroendocrini.it è stato visitato da 35549 utenti e alla voce “neuroendocrini” è il sito in lingua italiana che per Open Directory Project (ODP) raccoglie in rete il numero maggiore di accessi. Il numero di mail ricevute è pari a 1396 (compresi allegati pdf, word, jpg e altri files immagine) (Fig 1), con percentuali più elevate nell’ordine per Lombardia, Lazio e Sicilia (Fig 2).

Il numero maggiore di richieste di informazione è per il tumore a cellule di Merkel (39) seguito dal

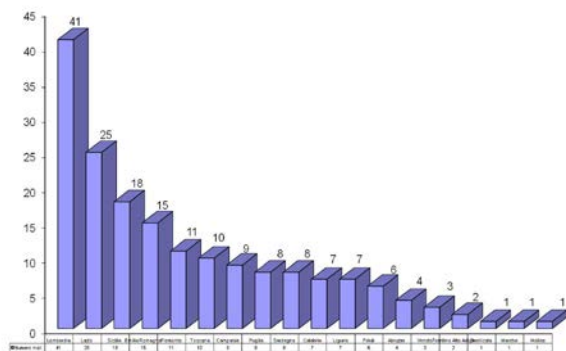


Figura 2: Numero mail stratificate per Regione (escluso il numero di mail con provenienza anonima)

il surrene (7), colon-retto (6), paragangli, timo e MEN (2), carcinoma midollare della tiroide (1).

E' singolare l'elevato numero di richieste di informazione rivolto al ruolo della Cromogranina A, proteina acida espressa in percentuale diversa dalla cellula neuroendocrina e dosata nel

plasma. Il ruolo di questo marcatore suscita la curiosità del medico e del paziente. Una quota vicina al 35% delle richieste desidera informazioni più dettagliate su questa proteina: in particolare, sia medico che paziente desiderano conoscere i meccanismi che regolano un possibile rapporto fra diarrea cronica, tumore neuroendocrino e titolo plasmatico della Cromogranina A.

Dalla analisi dei dati in lettura si possono ricavare altre significative informazioni che ci aiutano a comprendere il mutare dei bisogni insieme alle differenti richieste di informazioni sui NETs, così come il modo diverso di percepire il problema da parte del paziente.

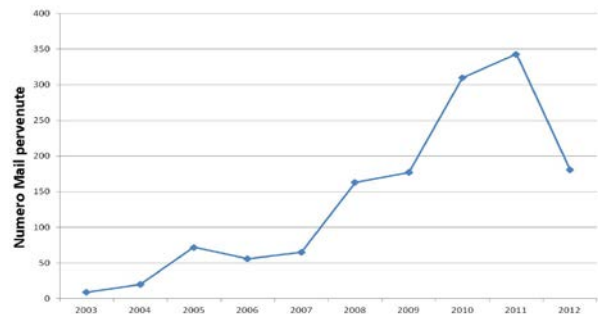


Figura 1: Numero mail ricevute dal 1 novembre 2002 al 30 giugno 2012

tumore endocrino del pancreas (25), il tumore a differenziazione neuroendocrina (17), il carcinoide bronchiale (16) e il tumore a primitività occulta (14) (Fig 3).

Seguono l'appendice (12), l'ileo (10), lo stomaco (9),

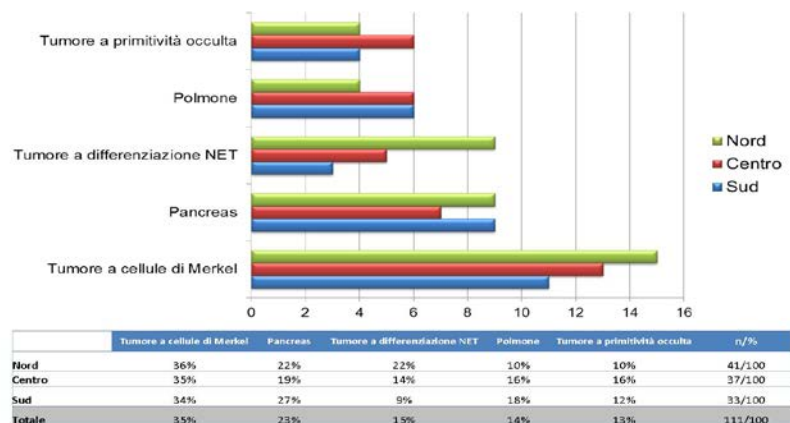


Figura 3: Patologie e sedi di malattia stratificate per aree geografiche
Legenda:
Nord: Piemonte, Lombardia, Veneto, Friuli, Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Liguria
Centro: Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Marche, Lazio
Sud: Campania, Molise, Basilicata, Calabria, Puglia, Sicilia, Sardegna

	Tumore a cellule di Merkel	Pancreas	Tumore a differenziazione NET	Polmone	Tumore a primitività occulta	n/%
Nord	36%	22%	22%	10%	10%	41/100
Centro	35%	19%	14%	16%	16%	37/100
Sud	34%	27%	9%	18%	12%	33/100
Totale	35%	23%	15%	14%	13%	111/100

Il primo dato che emerge è quello quantitativo. Il numero di mail ricevute tende ad aumentare da 9 (ultimi due mesi del 2002) a 343 nel 2011 fino a 181 nel primo semestre 2012 (con un *trend* di crescita maggiore rispetto al primo semestre 2011). Questo dato, confrontato col numero di risultati *in progress* per la parola chiave *neuroendocrine tumors* sul portale PubMed, conferma un interesse in esplosione verso una patologia in uscita dalla sua nicchia elitaria.

Il secondo dato registra un cambiamento nella padronanza della terminologia specifica ai NETs da parte del paziente. Dalla lettura delle prime mail si evidenzia un senso di pudore - caratteristico della persona malata - associato all'uso di una terminologia nuova quanto la patologia, che si traduce in un limite esplicito per la comunicazione ed implicito per la comprensione del dato.

Troviamo pertanto numerose disgrafie (*cromogramina*, *cromogranitina*, *cromogranita*, *chemionembulizzazione*, *Ostreocan*, fino a raggiungere la vetta col *tumore nervoerotico*) che nel loro insieme sottolineano la difficoltà ad approcciare non solo la malattia, ma anche una entità nosologica nuova, con una terminologia nuova e che necessita di un nuovo approccio ad essa. Questo fatto coincide con l'esigenza di ricevere informazioni diverse da quelle che caratterizzano la maggior parte delle neoplasie di maggior riscontro: si legge allora la richiesta di notizie sulla benignità/malignità della malattia, specifiche sul rapporto tra dimensioni del tumore e trend metastatico, sulla sopravvivenza e sul tipo di trattamento nella malattia metastatica. Lo scenario di 10 anni fa mostra un modo diverso di percepire la malattia tra medico e paziente: da un lato il medico, che deve prendere le misure verso una malattia per certi versi ancora nuova nonostante la mole di informazioni fra corsi dedicati a vario titolo, *educational* e pubblicazioni; dall'altro il paziente, preoccupato per il subire di una sorta di "isolamento scientifico" causato dalla precarietà delle risposte ricevute ai suoi quesiti. Un *gap* che è andato progressivamente riducendosi col passare degli anni fino ad oggi, dove si osserva una attenzione paritetica tra medico e paziente.

Un terzo dato riguarda il numero dei bisogni per regione di provenienza. Se sommiamo il numero di richieste per paziente provenienti dalle regioni del centro-sud (56) con quelle dalle isole (26) otteniamo un totale di 82 richieste per paziente che è esattamente il doppio di quelle lombarde (41). Se poi consideriamo che nei 2/3 dei casi il paziente del centro-sud non si è limitato ad un consulto *on line* ma ha richiesto una consulenza frontale in loco che spesso si è trasformata in un ricovero, non possiamo non associare questo dato a quello della migrazione sanitaria. Che sia "piaga" o "necessità", noi qui ci limitiamo a registrare che il problema della migrazione sanitaria esiste e crediamo lo sia soprattutto per le patologie di nicchia. Ed è ancora presente, nonostante in questi ultimi anni nelle regioni del centro-sud si sia assistito ad un rilancio della tecnologia ma sempre a discapito della *expertise*. Correlato a questo dato è il riscontro di una sorta di "diffidenza" che molte volte ha impedito vere collaborazioni: in questo modo il paziente continua ad essere

una sorta di *fai-da-te* slegato da quelle istituzioni che potrebbero accompagnarlo verso la soluzione del problema.

Il *network* www.neuroendocrini.it dopo dieci anni di vita può essere considerato un valore aggiunto nella comprensione della difficile gestione dei NETs. Nel corso degli anni è cambiato il tipo di bisogno di chi si è rivolto al portale in modo proporzionale al crescere delle informazioni scientifiche intorno al problema NETs e in modo quasi paritetico sia per il paziente che per il medico con una diversa percezione della malattia nel corso degli anni. Con una certa ambizione si può affermare che il *network* www.neuroendocrini.it abbia contribuito a *fare cultura* in un ambito difficile come quello dei tumori a bassa incidenza e anche contro la diffidenza di quelle istituzioni che avevano ritenuto eccessivo l'interesse per questa patologia, ancor più in formato *on line*. Noi pensiamo che esportare cultura sia la prima regola per risparmiare in tempo e denaro; decentrare le conoscenze di una materia difficile come la gestione dei NETs significa rendere autonome quelle istituzioni che formulano una richiesta di bisogno nel tentativo di accorciare virtualmente il nostro stivale contribuendo in parte a limitare quell'oneroso dispendio di risorse che si chiama migrazione sanitaria. Ci piace pensare che il nostro obiettivo sia stato raggiunto, ci piace sperare di poter essere di aiuto ancora per tanti anni a chi ne farà richiesta.

Facciamo uscire il malato dal suo isolamento: il ruolo delle Associazioni pazienti

Lia Ceccarelli (Roma)

L'Associazione NETItaly è nata da poco e si occupa dei pazienti affetti da NET. Nasce dal bisogno dei pazienti di incontrarsi per condividere gli stessi problemi e per abbattere quel senso di isolamento che è comune ai pazienti affetti da tumore e in particolare da una malattia neoplastica rara. L'isolamento è una condizione che ciascuno di noi può aver vissuto e che porta ad un senso di solitudine, e la solitudine genera altra solitudine. Quando un paziente riceve la notizia di un tumore può avere due reazioni: rialzarsi per combattere o ripiegarsi su se stesso accettando la sconfitta. La solitudine coinvolge anche i familiari e di chi si fa carico del paziente. Ma talvolta la solitudine la si legge negli occhi del Medico che si sente impotente di fronte alla malattia perché non trova parole adeguate per far comprendere che dovrai cercare un Centro più qualificato per permetterti di continuare a sperare. Dunque la migrazione. E qualche volta, per particolari condizioni economiche, diviene impossibile andare altrove con la successiva rinuncia a farsi curare: la più grande sconfitta della Medicina moderna.

La nostra Associazione raggruppa quei pazienti che hanno deciso di rimettersi in cammino per condividere un percorso comune. La condivisione è importante perché è alla base di un processo di accettazione della malattia. Al contrario, chi non vuole condividere, chi rimane piegato su se stesso, difficilmente riuscirà ad accettare la sua condizione di malattia. In questo lavoro di coagulo, all'inizio della nostra esperienza associativa, è stato importante il ruolo del Medico.

Prima che l'Associazione diventasse una realtà tangibile, avevo provato ad aprire una pagina in rete con lo scopo di verificare quante persone avessero lo stesso mio problema. Questa pagina nasce nel 2011, oggi collegata a tutto il sistema di NETItaly, e attualmente ha 305 fans. La nostra Associazione oggi è collegata a tutte le altre realtà in rete che nel mondo condividono gli stessi nostri bisogni. In particolare, attraverso il

NET Cancer Day, tutta la comunità scientifica trova in questa pagina un momento importante di condivisione. Se consideriamo che sono 4017 gli internauti di questa pagina e che 305 sono italiani, possiamo considerare come un successo la nostra partecipazione all'evento. Ed è proprio qui che sta l'importanza dell'utilizzo del *social network*, la condivisione, perché le informazioni spesso mancano, altre volte sono imprecise.

Dopo l'esperienza della pagina in rete, abbiamo costruito con l'aiuto dei Medici una sito web (www.netitaly.net) con lo scopo di comunicare. Comunicare in modo nuovo, con semplicità. Molti vogliono creare Associazioni, Gruppi, Fondazioni, ma non tutti sanno comunicare. La comunicazione è di importanza cruciale perché il paziente è di solito molto disorientato: spesso non conosce bene il proprio referente, altre volte non ha precise informazioni sulle terapie che gli saranno somministrate, nella maggior parte dei casi non conosce la prognosi della sua malattia. Quindi, formazione e metodologia sono cardini importanti della nostra Associazione. Noi facciamo parlare i pazienti fra loro ma facciamo in modo che si possano interfacciare con gli specialisti ai quali formuleranno quelle domande le cui risposte sono fondamentali per governare la conoscenza della propria malattia. A quasi due anni di distanza dalla nascita della nostra Associazione non siamo ancora referenti ai tavoli decisionali nell'ambito delle scelte terapeutiche, ma stiamo crescendo per poter governare anche questo capitolo importante della storia della nostra malattia.

La ricerca e gli studi clinici sono altre importanti priorità della nostra Associazione. Abbiamo un codice etico che dichiara con chiarezza "chi" siamo e "cosa" vogliamo fare: i Centri che segnaliamo sul nostro sito condividono l'etica della nostra Associazione.

Il vero dialogo è proseguito nel 2013 con una serie di incontri formativi dedicati al paziente. Sono incontri che non vengono organizzati dalla Associazione, al contrario l'Associazione è invitata per fare comunità. Anche il nuovo progetto di *call center* è di portata straordinaria perché ti mette in contatto con una umanità estremamente varia e ricca di sentimenti sinceri. Un progetto nuovo che permette al paziente di aprirsi e di non sentirsi più isolato. La comunità internazionale si sta muovendo per organizzare il prossimo NET Cancer Day il 10 novembre prossimo.



del paziente.

C'è ancora tanta strada da fare ma la voglia di esserci e di comunicare offrirà alla nostra Associazione spazi sempre maggiori a vantaggio



Io credo che tutto accada per una ragione. Le persone cambiano perché tu possa imparare a lasciarle andare via ... Le cose vanno male perché tu le possa apprezzare quando invece vanno bene ..., e qualche volta le cose buone vanno in pezzi perché cose migliori possano accadere (Marilyn Monroe).



Il ruolo del Medico di Medicina Generale

Antonio Squintani (Cremona)

Ho pensato che partecipare a questo Convegno fosse utile a me ma anche alla signora Maria, che ha un tumore neuroendocrino da oltre 10 anni, alla quale finalmente potrò dare risposta a tante domande rimaste orfane.

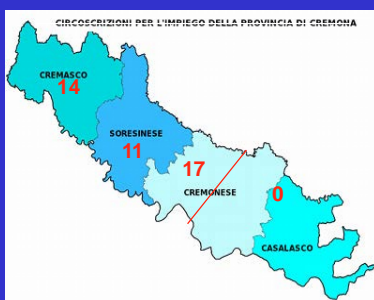
Ma cosa può dire il Medico di Medicina Generale ad un convegno specialistico che ha come argomento un tumore raro che è sintomatico solo in una piccola percentuale di casi? In 30 anni di professione ho visto solo un caso, mentre Fernando mi dice di vederne circa 25-30 per anno. Allora, penso, forse sono io che non sono stato troppo attento a questa patologia. Siccome gestisco insieme ad altri sei Colleghi uno studio medico al quale afferiscono circa 10.000 pazienti, verifico con loro la nostra incidenza di questa malattia che resta ancorata ad un solo caso conosciuto: la signora Maria. Torno ad aggiornarmi e leggo questa frase che mi invita a riflettere: *il NET se non lo sospetti non lo puoi trovare*. Cremona è famosa per le 3 T, ma



pur troppo a queste tre T possiamo aggiungerne una quarta che è quella dei Tumori, perché la nostra città ha un particolare primato di incidenza tumorale, specie per i tumori dello stomaco, del fegato e del pancreas e occupa i primi posti anche per il tumore del colon-retto insieme ad altre città italiane.

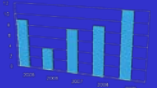
Il passo successivo, forte dei dati di incidenza che ho potuto raccogliere dal nostro Registro Tumori (accreditato dal marzo 2013), è stato quello di chiedere al Servizio Epidemiologico della nostra ASL dati sui NETs nella nostra provincia.

I dati di incidenza sono sovrapponibili a quelli nazionali. Osserviamo però un dato particolare: se dividiamo la nostra provincia in due parti, il cremasco da un lato e il casalasco dall'altro, vediamo che i dati registrati in questi ultimi 5 anni riguardano solo da parte ad ovest della nostra provincia.

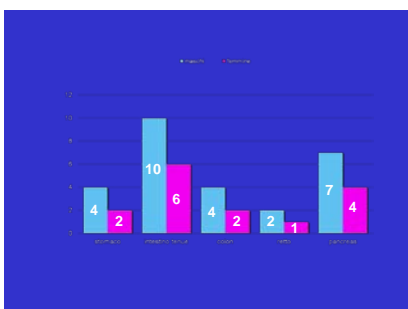


Dati NETs in Provincia di Cremona 2005-2009

CREMONA - 10 CASI.	BAGNOLO CREMASCO - 1 CASO
CREMA - 3 CASI.	BONEMERSE - 1 CASO
SONCINO - 3 CASI.	CASALBUTTANO - 1 CASO
CASTELLEONE - 2 CASI.	CASALETTO VAPRIO - 1 CASO
GRONTARDO - 2 CASI.	CUMIGNANO SUL NAV. - 1 CASO
OFFANENGO - 2 CASI.	MOSCAZZANO - 1 CASO
RIVOLTA D'ADDA - 2 CASI.	OSTIANO - 1 CASO
SERGNANO - 2 CASI.	PADERNO PONCHIELLI - 1 CASO
SORESINA - 2 CASI.	PANDINO - 1 CASO
PIZZIGHETONE - 1 CASO	ROMANENGO - 1 CASO
SESTO ED UNITI - 1 CASO	SONCINO - 1 CASO



Le localizzazioni per sede vedono una prevalenza per il sesso maschile così come per il tumore ad alto grado



DISTRIBUZIONE PER ETÀ E SESSO UOMINI

	40-44	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	TOTALE
STOMACO		1		1	1	1		4
INTESTINO TENUE		3	1	1	2	3		10
COLON		1	1	1			1	4
RETTO	1					1		2
PANCREAS		2	1	1	3			7
TOTALE	1	7	3	4	6	5	1	27

DISTRIBUZIONE PER ETÀ E SESSO DONNE

	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	TOTALE
STOMACO					1			1	2
INTESTINO TENUE		1	1		1			3	6
COLON	1						1		2
RETTO				1					1
PANCREAS	1	1	1				1		4
TOTALE	2	2	2	1	2	2	4		15

di malignità. Su 42 casi di NET, 24 sono deceduti a causa della malattia, 1 per cause indipendenti e 17 sono ancora in vita. La sopravvivenza stimata a 3 anni è pari al 50%.

La signora Maria, unico caso da me osservato, ha una storia di malattia che inizia più di 10 anni fa ed appartiene dunque alla categoria di pazienti che necessitano di una terapia cronica. Gli esami di imaging mostravano una malattia già in fase avanzata. La primitività era occulta ma verosimilmente riferibile alla sfera del *midgut*. Data l'inoperabilità della paziente si iniziava un trattamento con analogo della somatostatina. Il regolare *follow up* - e qui entra di prepotenza il ruolo del Medico di Medicina Generale che non aveva sottovalutato il valore della diagnosi e della terapia proposta - consente il monitoraggio della malattia. La paziente si era sottoposta ad uno studio sperimentale, aveva rifiutato il consiglio di una laparotomia esplorativa, e proseguiva il suo trattamento medico con un controllo ottimale della diarrea. Nel 2011 però la paziente era costretta a sottoporsi ad un intervento d'urgenza per una sindrome oclusiva intestinale. La resezione di una porzione di ileo confermava con l'istologia la natura NET primitiva della malattia intestinale. La paziente, che oggi ha 84 anni, sta bene e prosegue con regolarità i suoi controlli periodici.

Ma quante sono le signore Maria o i signori Mario che non sono riusciti a riconoscere negli anni di attività, e che avrebbero potuto beneficiare di quelle idonee terapie con lo scopo di migliorare la loro qualità di vita e la loro sopravvivenza? Questo è il motivo che dovrebbe far riflettere noi Medici di Medicina Generale: il nostro contributo diventerebbe ancora più importante e potremmo affiancarci allo Specialista per una gestione integrata del nostro paziente.

Tavola Rotonda

Le Task Force NET in Italia: quel che si è fatto, quello che c'è ancora da fare

Moderatore: *Fernando Cirillo (Cremona)*

Partecipano: *Roberto Buzzoni (INT, Milano), Carlo Carnaghi (Humanitas, Rozzano), Paolo Casali (Rete Tumori Rari, Milano), Gianfranco Delle Fave (ITANET, Roma), Nicola Fazio (IEO, Milano), Piero Ferolla (Rete Oncologica Regione Umbria, Perugia), Marco Manzoni (San Raffaele, Milano), Camillo Rossi (Direzione Sanitaria, Cremona).*

Cirillo: nel corso degli ultimi anni sono nate Associazioni, Gruppi ospedalieri, provinciali, regionali che a diverso titolo si occupano di NETs. Alcuni di questi lavorano in autonomia, altri cercano la collaborazione con altre realtà con dichiarato *expertise*, altri hanno perseguito e raggiunto l'accreditamento ENETS. Molte di queste Task Force sono nate spontaneamente con lo scopo di comprendere il significato di un dato epidemiologico spesso consistente che descriveva una particolare incidenza di questo tumore nelle loro casistiche.

Un primo quesito potrebbe proprio riguardare l'*expertise* di alcune di queste realtà. Chi ha la conoscenza della materia può pensare di trasmetterla in periferia con lo scopo di *fare cultura* creando proseliti che, col tempo, potrebbero anche dotarsi di autonomia?

Delle Fave: il decentramento della gestione dei tumori rari rischia di escludere un numero importante di casi. In prima battuta si perdono casi al momento della diagnosi: se manca la diagnosi manca la patologia. Sicuramente la periferia ha il suo scopo, ma è fondamentale creare una rete di servizi. Quando abbiamo pensato a ITANET, abbiamo creduto in un servizio sul territorio dove ciascun Centro potesse collaborare fornendo la propria esperienza in un settore specifico del management della malattia. Dotarsi di macchine e di tecnologia per la lettura dell'*imaging* radiologico o patologico con scanner sofisticati per fornire una diagnosi offre un risparmio. La richiesta, oggi, di una *second opinion* patologica ha un costo supplementare, così come per l'*imaging* Radiologico o Medico Nucleare. Se anziché far viaggiare il paziente si trasferisse nei Centri dedicati una parte della loro malattia, si potrebbe risparmiare. Potrebbe essere una soluzione che andrebbe nella direzione della standardizzazione e del risparmio.

Cirillo: quindi, individuare una serie di Centri esperti ai quali inviare materiale per la diagnosi. Standardizzazione della diagnosi e risparmio di risorse. Purtroppo per un certo tipo di diagnostica - per esempio quella endoscopica - è indispensabile che sia il paziente a viaggiare.

Casali: le Reti non decentralizzano, ma centralizzano. La Rete Tumori Rari sta centralizzando da tempo la diagnosi patologica. Ad esempio, l'Anatomia Patologica di Treviso riceve 2000 richieste di diagnosi all'anno: solo 15 anni fa Treviso non avrebbe mai potuto pensare di centralizzare un numero così elevato di processi diagnostici. La Rete centralizza la prestazione, ma lo stesso Centro di eccellenza è in sé una piccola Rete, è un nodo disperso esso stesso e al tempo stesso funge da nodo per Reti più vaste. E' chiaro allora che oggi le Reti hanno cambiato completamente il concetto di centralizzazione e di decentralizzazione.

Ferolla: L'esperienza della Rete oncologica della Regione Umbria non può essere competitiva con altre realtà regionali più complesse, anche se ENETS ha accreditato la nostra struttura per l'*expertise* riconosciuto alle persone che vi lavorano secondo un criterio di Hub & Spoke o delle reti cliniche integrate. Le Reti oncologiche saranno il superamento di molte problematiche in ambito oncologico, non per ultimo la spesa sanitaria che per l'oncologia è particolarmente elevata e secondaria al costo dei farmaci.

Casali: Può aver senso una Rete lombarda che si occupi di malattie rare, ma non ha senso una Rete di una piccola realtà regionale perché numeri e risorse sono differenti. La Rete Tumori Rari è nata come realtà nazionale; ora con gli obiettivi di Piano la Rete si dovrà interfacciare con le Reti oncologiche regionali, progetto proposto dalla Conferenza Stato-Regioni con un *endorsement* regionale. Ma l'interfacciamento di una Rete tematica nazionale con una Rete territoriale è molto problematico perché modelli, sistema informativo e le Linee Guida sono differenti fra loro. Questo purtroppo è un limite per la crescita delle realtà oncologiche regionali che attualmente risultano ciascuna indipendente dall'altra.

Buzzoni: un esempio di modello di centralizzazione potrebbe essere l'accreditamento ENETS. Ma va anche detto che per una patologia che è sì rara, ma come abbiamo visto non più così poco incidente, bisogna accettare che sia necessario anche un decentramento, perché i Centri periferici continuano ad assolvere la funzione di *tutor* per i loro pazienti: i pazienti potranno essere anche osservati nel Centro di eccellenza, ma poi tornano a casa dove devono avere il loro punto di riferimento anche per cercare di evitare migrazioni scomode e dispendiose. Il Centro di eccellenza secondo i criteri ENETS prevede che questo possa offrire al paziente un trattamento multimodale, deve avere un *expertise* nella diagnostica, nel trattamento anche con nuovi farmaci, un *expertise* chirurgico, nella terapia radiorecettoriale, nello studio genetico. Ad oggi il nostro centro ha visto 195 pazienti di cui il 40% candidati solo a *follow up*.

Cirillo: qual è la differenza tra “vedere” un paziente e “curarlo”?

Buzzoni: una grossa differenza. “Vedere” un paziente una prima volta significa avere un breve approccio che dura forse solo 10 minuti senza il tempo di trasferirgli concetti importanti di diagnosi e terapia. Seguire e “curare” un paziente significa entrare in sintonia col medico e con la struttura.

Cirillo: quanti sono i pazienti che realmente ad oggi state seguendo presso il vostro Centro?

Buzzoni: circa l'80% dei pazienti osservati. Ma il 20% dei pazienti ritorna sempre nel nostro Centro con tempi diversi, per un'ulteriore verifica, con tempi che di solito non sono brevi.

Cirillo: se ho capito bene, una cosa è decentrare *expertise*, una cosa è decentrare tecnologia, una cosa è decentrare un servizio. Credo di aver capito che il decentramento del dato sia quello più semplice, a costo più basso, e che permette di standardizzare primariamente la diagnostica con un ulteriore risparmio di risorse.

Casali: la Rete Tumori Rari ha avviato da tempo l'esperienza del teleconsulto che ci permette di seguire dei casi anche a distanza con Centri regionali prevalentemente oncologici, che anche per questo motivo in questi anni sono cresciuti in ambito tumori rari grazie alla Rete e sono diventati Centri di riferimento regionale. Il vantaggio di una Rete è di permettere un circuito virtuoso di miglioramento di qualità e di far crescere strutture anche in periferia. Nel caso di un sarcoma, dopo che sia stata fatta diagnosi patologica (*che deve essere centralizzata, al contrario abbiamo un 30% di risposte errate*) non è poi indispensabile che il paziente si rechi per forza presso le strutture milanesi per fare la terapia, ad eccezione per quelle terapie ad alta tecnologia o ad alto *expertise* specifico come nel caso della chirurgia compartimentale. Ciò per dire che in questo modo si ottiene una razionalizzazione del processo terapeutico e una riduzione della migrazione sanitaria. Questo è anche un modo per far crescere, come detto, la periferia che così non perde il paziente a differenza di ciò che avviene per la centralizzazione.

Cirillo: condivido, anche perché la filosofia della Rete Tumori Rari è in linea con quello che a Cremona stiamo facendo da 23 anni. Offriamo un servizio, e in particolare a quel 20% di pazienti cosiddetti “migranti” in cerca di ulteriori certezze, che sono poi quelli che vede la maggior parte dei Centri esperti, che

ci interpella per avere maggiori informazioni su diagnosi e terapia dei NETs o per avere conferme di carattere clinico. Certamente, avere rapporti di collaborazione con la Rete Tumori Rari ci ha garantito uno spazio di collaborazione importante.

Casali: è vero. Ed insisto, perché in questo modo molti Centri regionali sono diventati riferimento territoriale dopo essere partiti da una totale mancanza di esperienza in ambito sarcomi, proprio perché molti casi sono stati seguiti insieme. Si crea cioè, come detto, un circuito virtuoso che migliora il servizio dedicato al paziente ma aumenta *expertise* nella cosiddetta periferia. In questo modo verrebbe a cadere la differenza tra centro e periferia, perché un Centro è periferico rispetto ad una patologia e centrale rispetto ad un'altra.

Manzoni: Nel 2006 l'Istituto San Raffaele aveva avviato una sperimentazione per mettere in pratica il progetto *do not move patient data*. L'idea era di far viaggiare immagini e quant'altro con lo scopo di ridurre al minimo la migrazione dei pazienti. Il *tumor bord*, la riunione periodica per la discussione collegiale del paziente, è cosa diversa rispetto alla centralizzazione della diagnosi, cioè rispetto all'invio dei dati del paziente. Conta molto sapere "chi-fa-cosa": fare un Ecoendoscopia, una TC, una RMN o un esame di *imaging* Medico Nucleare presuppone *expertise* e la conoscenza della standardizzazione della metodica. Il pre-requisito è dunque la metodica, che deve essere tecnicamente ineccepibile per inviare immagini corrette e facilmente leggibili. Inviare ad un Centro di diagnosi centralizzato immagini acquisite con metodica inappropriata non porta a nulla se non a perdita di tempo e di danaro. Pertanto, decentrare i dati può essere vantaggioso in termini di risparmio, ma non bisogna dimenticare che chi segue il paziente, dopo il ritorno "in periferia" del dato diagnostico, si pone di fronte una scelta terapeutica che non può essere decentrata.

Ferolla: a questo proposito, in Francia è stato messo a punto un progetto di *tumor bord* per i NETs utilizzando Skype.

Cirillo: per fare tutto questo è però necessario un momento educativo senza il quale il dato diagnostico centralizzato, di ritorno in "periferia", serve a poco.

Fazio: è vero. La migliore gestione del paziente in questo senso è la Rete. Bisogna però fare chiarezza: un conto è centralizzare *expertise* tecnica, un conto è la gestione in solido del paziente, perché la scelta terapeutica dipenderà solo in parte da una *expertise* tecnica. Resta sempre imprescindibile la presa in carico del paziente, la sua gestione clinica, l'approccio uniforme verso la patologia di cui soffre il paziente. E' vero che l'efficacia e l'efficienza tecnica deve essere certificata, ma l'approccio clinico va insegnato. La Rete dovrebbe avere anche una attività *educazionale*. La periferia ha bisogno anche di un supporto educativo. Non serve neppure che un medico vada in visita presso un Centro certificato per capire come dovrà in futuro comportarsi di fronte ad un NET, è invece necessario creare la possibilità a quel medico di rimanere seduto comodamente alla sua scrivania e di imparare a parlare la stessa lingua di chi ha maggior *expertise* in materia. Ciò riduce tutti i *bias* di impostazione. Ed è noto che le scelte terapeutiche talvolta affrettate dipendono sempre dall'approccio iniziale. Se l'approccio iniziale al paziente è davvero così importante, è lì che si deve lavorare. L'approccio educativo in questo senso è fondamentale.

Rossi: la standardizzazione di una metodica e la sua centralizzazione ad oggi dovrebbe essere data per assodata, ma dipende molto dalla tecnologia che ciascuno di noi ha a disposizione. Ancora oggi lo specialista della patologia rara è al pari di una *grande firma* nel supermercato degli articoli esclusivi, e questo riduce a puro mercato l'approccio a questo tipo di malattia. Provocatoriamente è un po' come andare in pellegrinaggio ad un santuario. Fermo restando che i *driver* professionali oggi conducono per una

legge di mercato verso gli esperti della materia, è comunque necessaria una *ratio* educativa: o mantengo un contatto continuativo con questi Centri (ma dispendioso), oppure chiedo semplicemente una *second opinion*. Riguardo alla centralizzazione della diagnosi patologica, va ricordato che il prodotto finale per la diagnosi, la slide inviata nei Centri di riferimento, è solo una parte del lavoro del patologo e dei tecnici: perché l'immagine sia buona è necessaria tecnologia e figure professionali dedicate a questa operazione. E questo ha un costo. Pertanto bisognerebbe creare delle modalità per favorire l'uso di strumenti di supporto per le strutture di riferimento.

Falconi: Alcuni spunti di riflessione. Il primo: in ambito NET, il modello che dovremmo imitare è quello di Uppsala: 16 milioni di abitanti, un unico ospedale di riferimento che si occupa di questa patologia. Questo modello in Italia non è riproducibile: al contrario, sono stati creati *surrogati* di Uppsala. Quanto ai Centri accreditati ENETS, essi non sono stati creati per certificare, ma individuati perché possano raccogliere dati di buona qualità e perché possano entrare a far parte di un *network* per studi clinici prospettici per dare evidenze laddove non ve ne fossero. Un secondo aspetto: diamo per scontato un processo educativo come se avessimo verità o certezze da traslare sul territorio. Noi possiamo dare un contributo educativo sulla diagnostica, mentre per il trattamento dobbiamo rifarci all'opinione degli esperti che non è mai univoca. Il terzo aspetto: cerchiamo di cogliere il problema stando dalla parte del paziente. Cerchiamo di comprendere che non ci si inventa dall'oggi al domani esperti in patologie rare, perché anche l'*expertise* di lunga data in questo settore non è riproducibile. Pertanto, per certe patologie elitarie non è possibile immaginare la creazione di Centri in grande numero proprio per le osservazioni fatte in questi due giorni: terapia radiorecettoriale, trapianto di fegato, chirurgia del pancreas, solo per citare tre differenti situazioni che non possono essere riprodotte ovunque. Sono situazioni non dislocabili sul territorio. E non è dunque possibile e accettabile pensare che ciascuno crei la propria *parrocchia* in ambito NET: ciascuno cercherà di difendere il proprio territorio ma in questo modo verranno tarpate le ali della collaborazione.

Casali: siamo d'accordo che la Rete non decentralizza tutto. La chirurgia del pancreas, per esempio, ed altre situazioni non si possono decentrare. Ma la centralizzazione della chirurgia pancreaticata attraverso una Rete viene razionalizzata, come è stato per il sarcoma, dove si è osservato in parte il contenimento della migrazione sanitaria. In termini del tutto generici, cosa però che non riguarda solo le patologie di nicchia, è necessario far capire a chi amministra la Sanità che *la qualità ha un costo*. Le attività multidisciplinari, il *tumor board*, la Rete, hanno un costo e un dispendio di tempo necessario per garantire qualità.

Rossi: anche nelle richieste di risarcimento, alla radice del problema molte volte si trova una sfasatura nelle competenze diagnostiche che condizionano successivamente la scelta terapeutica.

Casali: è un problema che si potrebbe risolvere con altre risorse. Bisogna far capire che è necessario un tempo medico, che ha un costo, che deve essere consumato per queste cose.

Cirillo: nel corso di questa Tavola Rotonda sulle Task Force credo siano emerse considerazioni importanti. Si è parlato di Rete, di collaborazione, di centralizzazione della diagnosi specie patologica, di decentramento per le attività periferiche, di momento educativo, di *tumor board*, di tecnologia, di costi e di risorse. Molti dunque gli stimoli e la consapevolezza da parte di tutti che vi sia ancora molto da fare ma che la strada dell'appropriatezza sia quella che porta alla standardizzazione e al risparmio. Le Reti hanno un ruolo fondamentale nel tenere insieme le fila di questo discorso. Forse ancora si deve fare qualcosa di più per il momento educativo: da chi deve essere gestito, qual è il suo valore in termini di costo e di tempo medico. La "periferia" resta una risorsa indispensabile e di riferimento per il paziente che resta l'ottica concreta ed etica attraverso cui guardare a tutti i problemi.