

Raccomandazioni sulla gestione dei NET

Emilio Bajetta, Adelmo Antonucci, Salvatore Artale, Alfredo Berruti, Roberto Buzzoni, Carlo Carnaghi,
Laura Catena, Fernando Cirillo, Nicola Fazio, Marco Manzoni, Massimo Milione, Sara Pusceddu



Tetris Project
8 maggio 2013 - Monza

INTRODUZIONE	pag. 2
1. Diagnosi e prognosi	pag. 4
2. Classificazione anatomopatologica	pag. 7
3. Stadiazione	pag. 10
4. Approccio multidisciplinare	pag. 11
5. Linee guida	pag. 12
6. Algoritmo terapeutico	pag. 13
7. Rivalutazione di malattia e risposta al trattamento	pag. 17

INTRODUZIONE

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori maligni che originano dal sistema neuroendocrino diffuso. Possono svilupparsi in qualsiasi distretto dell'organismo, ma più frequentemente (65-70% dei casi) originano dal tratto gastro-enteropancreatico, meno spesso (25%) a livello bronco-polmonare e raramente (5%) in altre sedi come tiroide, paratiroidi, surreni, cute, distretto urogenitale e mammella. Purtroppo, malgrado la sempre maggiore conoscenza della patologia, spesso la diagnosi è ancora tardiva e **non vi è consenso riguardo alla strategia terapeutica da adottare.**

È pertanto necessario portare avanti una modalità d'approccio diagnostico-terapeutico condivisa. Per tale ragione si è ritenuto utile organizzare una progettualità in cui poter affrontare le problematiche correlate alla peculiarità di queste neoplasie, dalla formulazione della diagnosi al miglior approccio terapeutico, partendo da un'analisi del comportamento clinico. La progettualità in questione è stata denominata **"Tetris Project"**.

Obiettivi del Tetris Project:

- Rilevare e valutare il comportamento territoriale nella gestione del paziente NEN
- Condividere e diffondere un approccio terapeutico ottimale per il paziente NEN
- Definire delle raccomandazioni di pratica clinica per la gestione del paziente NEN

Fasi del progetto:

- **1° Step:** distribuzione di un questionario Delphi composto da 24 domande suddivise nelle seguenti tematiche:
 - Diagnosi e prognosi
 - Classificazione anatomopatologica
 - Stadiazione di malattia
 - Approccio multidisciplinare
 - Linee guida
 - Algoritmo terapeutico
 - Rivalutazione di malattia e risposta al trattamento
- **2° Step:** i risultati aggregati del questionario hanno rappresentato la base per la discussione e il confronto tra gli esperti e un panel di clinici durante un evento macroregionale finalizzato alla stesura di una pubblicazione finale.

Metodo Delphi

Il metodo prende il nome dalla città di Delphi, sede nell'antica Grecia, del famoso Oracolo, dedicato ad Apollo, che veniva consultato per predire il futuro. La metodologia, ideata negli anni 50 dalla "RAND Corporation di Santa Monica-California" per venire incontro alle richieste del mondo militare impegnato a trovare un sistema decisionale supportato da una "predizione" il più possibile attendibile, venne resa pubblica soltanto negli anni 60^(1,2). Sinteticamente consiste in una raccolta, su determinati quesiti, di previsioni o meglio di decisioni operative consigliate da esperti dello specifico problema al fine di giungere, attraverso successive approssimazioni, alla decisione

più condivisa. A tale scopo gli esperti, che si ignorano a vicenda e agiscono fra loro distanti sia nel tempo che nello spazio, vengono consultati individualmente sugli stessi quesiti. Le singole opzioni, una volta formulate, vengono quindi raccolte insieme e il loro grado di affidabilità dipende dalla percentuale di consenso ottenuto. Sulle domande con minor "consensualità" è prevista una seconda raccolta di opinioni, frutto questa volta, di una discussione svolta in una riunione plenaria degli esperti interpellati. Il metodo in questione, attraverso un sistema controllato di confronto e di discussione degli operatori-esperti, valorizza indubbiamente la loro esperienza tecnico-cognitiva. Ciò porta infine alla decisione più condivisa che, in quanto formulata dai massimi competenti del tema indagato, non potrà che essere la più indicata e corretta, almeno per quel momento.

Operativamente, la discussione guidata prevede come primo punto la formulazione di un questionario che focalizza gli aspetti controversi e nodali del problema. Tale questionario rappresenta lo strumento strategico dell'intero processo decisionale. Esso infatti viene distribuito al gruppo di professionisti operativi sul campo, che dovranno dare una risposta ai vari items a loro sottoposti. In considerazione del carattere controverso del problema, si potranno ottenere risposte alquanto disperse. L'analisi complessiva delle stesse porta a una loro definitiva acquisizione con conseguenti ricadute decisionali quando la percentuale di consenso supera il 66%. In caso contrario le domande vengono riproposte nella discussione plenaria del gruppo degli esperti che si confronteranno sulla diversità delle opzioni formulate prendendo in considerazione le motivazioni che supportavano le stesse. Dette motivazioni dovranno tuttavia essere anonime onde non far pesare l'eventuale autorevolezza del sostenitore delle medesime. Questa seconda serie di risposte, analizzata con le stesse modalità usate per la prima intervista, ha quindi lo scopo

di portare, se possibile, a un ulteriore avanzamento del primitivo accordo.

La metodica Delphi, così esposta, presuppone la presenza di una "Task-Force" che ha il compito non solo di gestire operativamente le varie fasi del processo ma soprattutto di predisporre, sul tema prescelto, la lista delle domande che compongono il questionario da sottoporre agli esperti. Questa formula originaria, nota come "Delphi tradizionale" (Fig. 1) ha subito negli anni, a seconda delle esigenze dei vari utilizzatori, delle trasformazioni e delle nuove applicazioni.⁽³⁾ Fra le più note c'è il suo impiego nel mondo sanitario per giungere alle ormai note "Consensus" che troviamo molto spesso nelle riviste scientifiche.^(4,5)

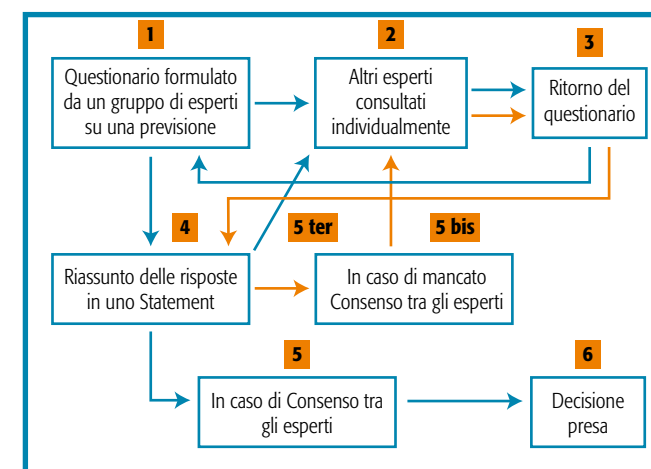


Figura 1. Delphi: caratteristiche.

L'applicazione formativa del Delphi, di seguito qui esposta, si colloca nel filone evolutivo di tale metodologia che forse ha fatto perdere l'originale caratteristica predittiva con il quale era nato ma in compenso, grazie alla sua versatilità, ha perfettamente risposto ai requisiti da noi richiesti.

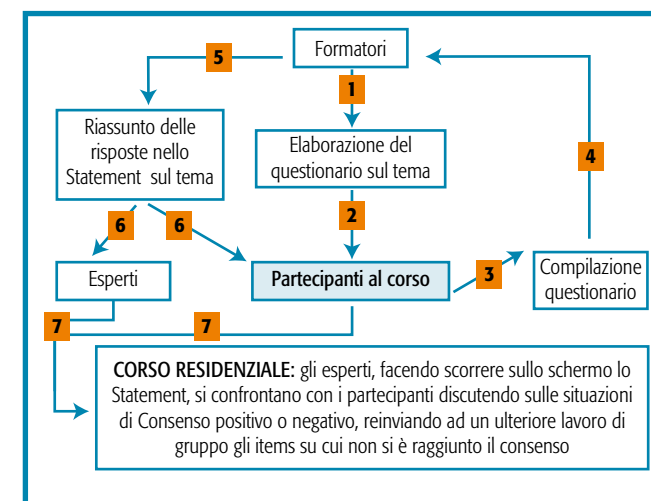


Figura 2. Fasi del Delphi modificato.

Il Delphi, modificato ad usi pedagogici (Fig. 2), prevede che i partecipanti, 2 mesi circa prima del Corso Residenziale (fase FAD), compilino, on line, un questionario, preparato dalla Task-Force responsabile del progetto formativo.

Il questionario in oggetto contiene, sul tema clinico individuato, una serie di domande utili per "fotografare" lo stato cognitivo e decisionale dei partecipanti. Ciascuna domanda si articola mediamente in 4-6 ulteriori e più specifiche situazioni, fra loro non alternative, che ovviamente moltiplicano il numero definitivo degli items.

Ogni "item" prevede quindi un grado di risposta che va da 1 a 5. Le risposte 1 e 2 indicano, rispetto alla soluzione proposta, il grado di discordanza, mentre 3, 4, 5 di progressiva concordanza. Si intende ottenuta una qualche forma di "Consensus" fra i partecipanti ogni qual volta si raggiunga una distribuzione delle risposte >66% o nel versante 1-2 (Consensus sul disaccordo) o sul versante 3, 4, 5 (Consensus sull'accordo). L'elaborazione dei singoli questionari porta alla formulazione di uno "Statement" finale che viene portato a conoscenza del gruppo degli esperti (Task-Force) che gestiranno, con un ruolo facilitatorio, la discussione in aula. A tal fine, costoro, prima del corso, presa visione delle posizioni dei partecipanti, predispongono l'iconografia relativa ai dati scientifici più aggiornati da presentare in occasione del corso residenziale. Da un punto di vista operativo, nell'aula della plenaria vi sono contemporaneamente due schermi. Sul primo viene proiettato lo "Statement" finale mentre sull'altro, l'esperto di turno proietta l'iconografia già predisposta aprendo la discussione sia sullo "Statement" generale che sulle singole posizioni che da questo si discostano. Le domande, le cui risposte con "Consensus" negativa o positiva raggiunta ma non in accordo con i dati della letteratura, e quelle senza "Consensus", sono considerate "non risolte" e quindi oggetto di una particolare attenzione e discussione sia fra i partecipanti che con i facilitatori-esperti. Tutto ciò al fine di ottenere, se possibile alla luce della letteratura scientifica, un ulteriore avanzamento del Consenso dei partecipanti.

1. Helmer O et al. On the Epistemology of the Inexact Sciences. *Management Sciences* 1959; 6(1).
2. Linstone HA & Turoff M. Introduction. In H. A. Linstone, & M. Turoff (Eds.). *The Delphi method: Techniques and applications* (pp. 3-12), 1975. Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company.
3. Gene R et al. *Delphi: A reevaluation of research and theory. Technological Forecasting and Social Change* 1991; Vol 39.
4. Fink A et al. *Consensus Methods: characteristics and guideline for use. Am J Public Health* 1984; 74, 979-983.
5. Dixon E et al. *Development of quality indicators of care for patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer using a Delphi process. J Surg Res* 2009; 156: 32-38.

1. Diagnosi e prognosi

I primi tre quesiti, focalizzati sulla diagnosi, sono stati i seguenti:

“Nel formulare un sospetto diagnostico di NEN, ritengo importante”: l'anamnesi, la presenza di una sindrome clinica suggestiva, la cromogranina A (CgA) plasmatica elevata ed il quadro radiologico suggestivo.

“Quali sono gli elementi che ritengo indispensabili per una diagnosi certa di NEN”: la positività dei recettori della somatostatina all'octreoscan/PET-TC con gallio 68, elevati valori di CgA plasmatica, la presenza di una sindrome clinica caratteristica e la diagnosi istologica/citologica.

“Concludo per tumore a sede primitiva ignota dopo aver eseguito”: la positività dei recettori della somatostatina all'octreoscan/PET con gallio 68 DOTA-, TC/RM, PET con 18-FDG, ecoendoscopia, endoscopia digestiva superiore e inferiore, videocapsula, enteroclisi-TC, broncoscopia, laparoscopia esplorativa.

Dalla discussione tra gli esperti e il panel è emerso un consenso positivo per tutti gli elementi sopracitati, in quanto nella valutazione diagnostica di un paziente con NEN, ogni elemento potrebbe contribuire al raggiungimento di una diagnosi conclusiva.

Un corretto inquadramento diagnostico deriva **dall'integrazione di tutti gli elementi** clinici, biochimici e strumentali a disposizione e soprattutto dalla valutazione anatomopatologica. Questo approccio consente un adeguato inquadramento prognostico della patologia e un'adeguata programmazione della **futura strategia terapeutica**. In particolare, è stato sottolineato come l'anamnesi, accuratamente raccolta, consenta di chiarire se gli eventuali sintomi/segni clinici riferiti possano far

parte di una sindrome da carcinoide (flushing, diarrea, insufficienza tricuspidalica con fibrosi del cuore destro, broncospasmo). L'aspecificità dei sintomi può essere una delle cause del ritardo diagnostico,⁽¹⁾ sia nel caso di NEN sporadiche che di NEN legate a malattie genetiche.⁽²⁾

Inoltre la CgA plasmatica può risultare falsamente **elevata** in numerose situazioni sia neoplastiche (adenocarcinoma del pancreas, epatocarcinoma, carcinoma coloretale) che non neoplastiche (assunzione di farmaci come gli inibitori di pompa protonica o i farmaci H2-antagonisti oppure gastrite cronica atrofica, pancreatite, malattie infiammatorie intestinali, cirrosi epatica, sindrome del colon irritabile, insufficienza renale, epatite cronica) (Tab. 1).⁽³⁾

Sensibilità dei livelli elevati di CgA plasmatica nel rilevamento delle patologie GEP non neuroendocrine		
Patologia/Disordine		Sensibilità (%)
Non neoplastico	Gastrite atrofica cronica ⁽⁴⁾	78-100
	Pancreatite ⁽⁵⁾	23
	Malattia infiammatoria intestinale ^(6,7)	28-55 ^a
	Sindrome dell'intestino irritabile ⁽⁸⁾	30-31 ^b
	Cirrosi epatica ⁽⁶⁾	19-48
	Epatite cronica ⁽⁶⁾	20
Neoplastico	Carcinoma del colon ⁽⁹⁾	1-20
	Epatocarcinoma (HCC) ⁽¹⁰⁾	70-83
	Adenocarcinoma pancreatico ⁽⁵⁾	43-83
Farmaci	Inibitori della pompa protonica (PPIs) ^(11,12)	100 ^c
	H ₂ antagonisti ^(13,14,15)	0-8

Tabella 1. Livelli di CgA plasmatica e patologie non NEN. Elaborata da Rif. 4-15.

^{a)} In malattia attiva usando un cutoff >20 m/L;

^{b)} Range normale 0-20 m/L;

^{c)} Trattamento a medio (6 sett-1 anno) e lungo (1-8 anni) termine

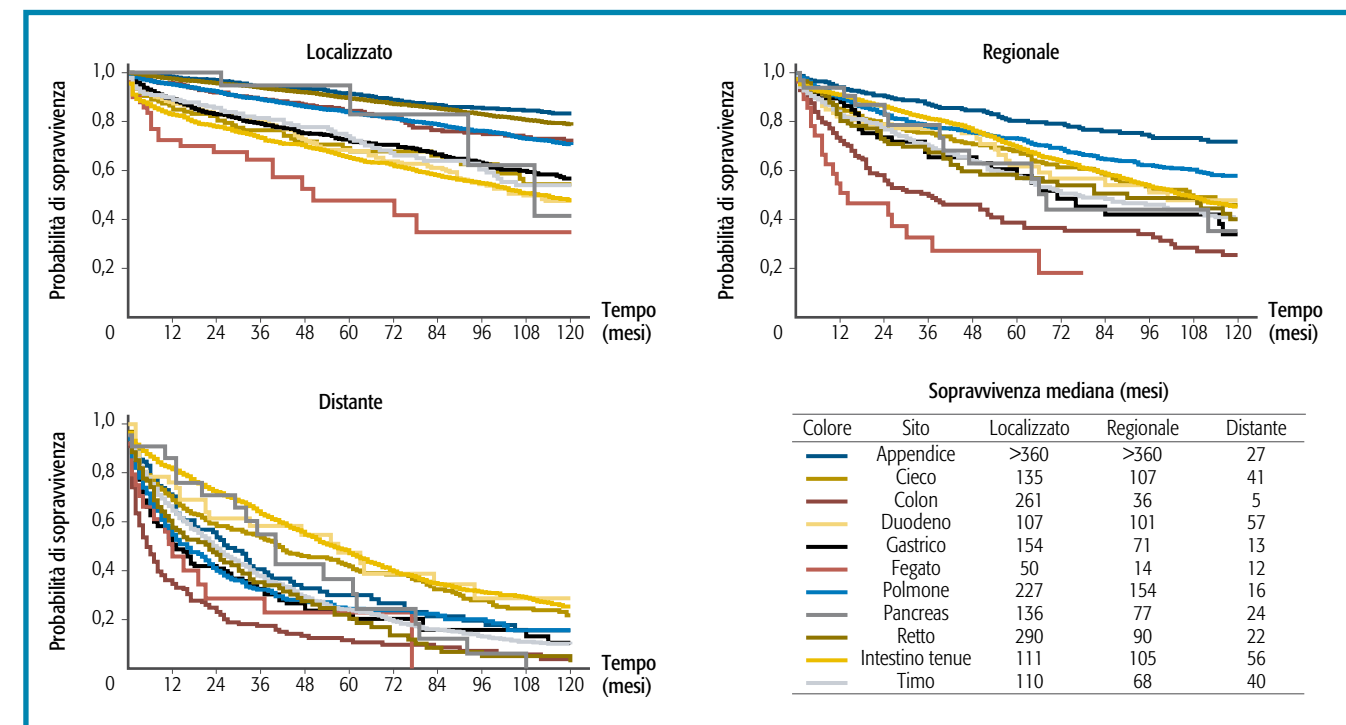


Figura 3. Sopravvivenza legata alla sede del tumore primitivo.

La diagnostica strumentale delle NEN si avvale di ecografia, TC/RM e tecniche di medicina nucleare, come la scintigrafia radiorecettoriale mediante octreoscan e la PET con gallio 68 DOTA-.

Dalla discussione è emerso come vi sia una stretta correlazione tra sede del primitivo e prognosi (Fig. 3).⁽¹⁶⁾ Infatti, i pazienti con metastasi epatiche da tumore neuroendocrino (NET) ileale hanno una sopravvivenza circa doppia dei pazienti con metastasi epatiche da NET pancreatico: 56 vs. 24 mesi.⁽¹⁷⁾

Inoltre, per la ricerca della sede primitiva, durante la discussione è emerso che l'enteroclisi-TC e la videocapsula intestinale hanno un tasso di localizzazione del tumore rispettivamente del 34% e del 55% e che sono utili soprattutto nella ricerca delle NEN localizzate a livello ileale.

Nonostante i vantaggi sottolineati sopra, l'impiego della videocapsula intestinale è limitato dalla ridotta diffusione della metodica sul territorio e dall'impossibilità di effettuare prelievi biotici. Per tali motivi, nonostante il panel ne abbia riconosciuto il valore diagnostico, non è stato possibile raggiungere un consenso.⁽¹⁸⁾

Il panel ha raggiunto un **accordo sulla necessità di effettuare la PET/TC con gallio 68 per la ricerca della sede primitiva**. È stato infatti sottolineato che in

uno studio recentemente pubblicato, il *detection rate* dell'octreoscan nelle forme ben differenziate è di circa il 39% rispetto al 59% della PET/TC con gallio 68.⁽¹⁹⁾ Non è stato invece raggiunto un accordo per l'impiego della PET/TC con FDG. Il panel ha evidenziato che, ad oggi, non ci sono evidenze che raccomandino l'uso routinario della PET/TC con FDG nelle NEN ben differenziate, perchè la probabilità che l'esame risulti positivo è inferiore al 65%.⁽²⁰⁾ Tale esame viene invece consigliato nei carcinomi neuroendocrini (NEC) in cui è stata dimostrata un'elevata accuratezza nella localizzazione del tumore primitivo. Nel corso della discussione, è stato riportato che la PET/TC con FDG ha un ruolo prognostico; infatti i pazienti con PET/TC con FDG positiva e octreoscan negativo, presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli con octreoscan positivo e PET/TC con FDG negativa.⁽²¹⁾

Il panel ha inoltre concluso per il non impiego routinario della laparoscopia esplorativa.

A tal proposito, dalla discussione è emerso che la limitata possibilità di esplorazione della cavità addominale attraverso la laparoscopia, è un elemento di debolezza per questa metodica. Nei casi selezionati nei quali sia necessario ricorrere a un approccio chirurgico per la ricerca della sede primitiva, la laparotomia sarebbe più indicata, a fronte di un equivalente rischio chirurgico.⁽²²⁾

MESSAGGIO CONDIVISO

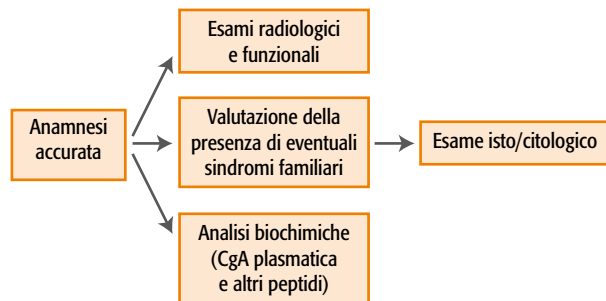
Il panel concorda nel ritenere **l'anamnesi, la clinica, la stadiazione radiologica/funzionale/biochimica importanti nel porre il sospetto diagnostico di NEN.**

Tra gli elementi citati, la caratterizzazione anatomopatologica rimane l'unico a fornire una certezza diagnostica.

L'uso della videocapsula intestinale è ancora un argomento dibattuto per il rapporto rischio/beneficio, quindi il suo utilizzo va discusso caso per caso.

Non si raccomanda l'uso routinario della laparoscopia diagnostica per il rapporto rischio/beneficio.

Un ipotetico **algoritmo diagnostico** potrebbe essere il seguente:



- Toth-Fejel S et al. Relationships among delay of diagnosis, extent of disease, and survival in patients with abdominal carcinoid tumors. *Am J Surg* 2004; 187 (5): 575-9.
- Robert T. Jensen a Guillaume Cadiot and all other Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119.
- Modlin IM et al. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(9): 2427-43.
- Peracchi M et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3): 443-8.
- Malaguarnera M et al. Elevated chromogranin A (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48(2): 213-7.
- Spadaro A et al. Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: diagnostic utility and limits. *World J Gastroenterol* 2005; 11(13): 1987-90.
- Sciola V et al. Plasma chromogranin a in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(6): 867-71.
- Sidhu R et al. The role of serum chromogranin A in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18(1): 23-6.
- Tsao KC et al. Detection of carcinomas in an asymptomatic Chinese population: advantage of screening with multiple tumor markers. *J Clin Lab Anal* 2006; 20(2): 42-6.
- Massironi S et al. Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2009; 41(1): 31-5.
- Stridsberg M et al. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003; 177(2): 337-41.

- Hirschowitz BI et al. Chromogranin A in patients with acid hypersecretion and/or hypergastrinaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(6): 869-78.
- Sanduleanu S et al. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2): 145-53.
- Kim BW et al. Influence of long-term gastric acid suppression therapy on the expression of serum gastrin, chromogranin A, and ghrelin. *Korean J Gastroenterol* 2009; 53(2): 84-9.
- Sanduleanu S et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(9): 802-11.
- Yao JC et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Clin Oncol*. 2008 Jun 20; 26(18): 3063-72.
- Modlin IM et al. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97 (4): 934-59.
- van Tuy SA et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1): 66-72.
- Prasad V et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(1): 67-7.
- Severi S et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(6): 881-8.
- Garin E, Le Jeune F. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(6): 858-64.
- Bacchetti S et al. Surgical treatment and survival in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a meta-analysis of observational studies. *Int J Hepatol* 2013; 2013: 235040.

2. Classificazione anatomopatologica

I due quesiti inerenti la classificazione anatomopatologica sono stati i seguenti:

"Ai fini prognostici ritengo importante": il grado di differenziazione, l'indice di proliferazione (KI67/MIB-1), la conta mitotica, l'angiainvasione, la radicalità chirurgica, lo stadio del tumore, la positività ocreoscan/PET con gallio 68 DOTA-, la PET con FDG.

"Per la caratterizzazione istologica del tumore neuroendocrino ritengo fondamentali": immunistochimica (IHC) per CgA, IHC per NSE, IHC per recettori della somatostatina (SSTR), IHC per sinaptofisina, IHC per CD56, morfologia.

Dalla discussione tra gli esperti e il panel, **tutti gli elementi** sopracitati sono **risultati importanti ai fini prognostici**, in quanto la loro integrazione nella pratica clinica porta al miglior inquadramento prognostico del paziente con diagnosi di NEN.

Nello specifico sono stati ritenuti fondamentali la positività immunistochimica (IHC) per CgA e sinaptofisina e la descrizione morfologica.

Non si è invece raggiunto un consenso per i recettori della somatostatina, l'NSE ed il CD56.

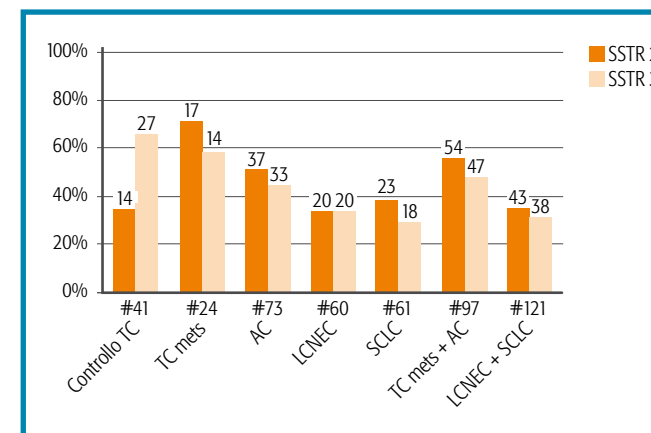


Figura 4. Recettori della somatostatina. Distribuzione dei recettori della somatostatina (SSTR) 2 e 3 in NET polmonari. I carcinoidi tipici presentano un'elevata espressione di recettori SSTR 2; i carcinoidi atipici presentano un'elevata espressione di recettori SSTR 3, minore di quella dei carcinoidi tipici; i carcinomi scarsamente differenziati (LCLC e SCLC) mostrano una bassa espressione di recettori SSTR2.

Durante la discussione è emerso che **l'espressione dei recettori della somatostatina (SSTR) differisce** in modo significativo tra forme di NEN **scarsamente differenziate e ben differenziate.**⁽¹⁾ A titolo di esempio è stato citato un lavoro eseguito su 218 NET polmonari, nel quale è emerso che l'espressione all'IHC dei recettori della somatostatina di tipo 2 è direttamente correlata al

grado di differenziazione, (Fig. 4). Il panel ha sottolineato anche che non vi è sempre una diretta correlazione tra la positività all'IHC di SSTR2 ed espressione recettoriale alle indagini scintigrafiche; infatti solo nel 71% dei casi vi è una correlazione tra positività immunistochimica e ocreoscan.

L'NSE ed il **CD56** sono dei marcatori estremamente **aspecifici** e di scarsa utilità per il patologo per porre diagnosi di NEN.

Dopo la discussione si è rafforzato il consenso sul **ruolo prognostico** della **PET/TC** con FDG. Esistono infatti delle evidenze⁽²⁾ che mostrano una stretta correlazione tra positività alla PET/TC con FDG e sopravvivenza, anche nei NET.

Questo dato potrebbe essere di notevole ausilio per la scelta terapeutica, soprattutto in quei pazienti con una morfologia ben/moderatamente differenziata e un indice proliferativo superiore al 20%.⁽³⁾

Per quanto riguarda la classificazione **anatomopatologica delle NEN gastroenteropancretiche (GEP NEN)** il panel ha raggiunto un **consenso positivo** sia per la classificazione WHO del 2000 (Solcia et al) che per la WHO 2010 (Bosman et al).^(4,5)

Dall'intervento dell'anatomopatologo è emerso che la classificazione WHO 2000 è una classificazione anatomoclinica ed è estremamente completa. Si basa su 2 principi: il primo è il riconoscimento di un "G", cioè di un **grado di differenziazione** in base al quale tale classificazione consente di distinguere delle lesioni ben differenziate (tumore endocrino o carcinoma endocrino) e delle lesioni non ben differenziate (carcinoma scarsamente differenziato); il secondo principio è il riconoscimento del "T" per indicare le dimensioni della neoplasia.

A parità di grado di differenziazione, in relazione al T, le lesioni ben differenziate si distinguono in lesioni non invasive (tumore endocrino ben differenziato o a comportamento incerto) e lesioni invasive più o meno associate a metastasi (carcinomi endocrini ben differenziati).

La classificazione del 2010 è più semplice perché si basa sulla definizione del grading attraverso la valutazione di conta mitotica e indice di proliferazione con Ki67 (utilizzando l'anticorpo monoclonale MIB1) per definire tre gradi di differenziazione della NEN (Tab. 2) G1, G2, G3. Il cut off proposto per distinguere tumori di grado 1 rispetto a grado 2 è di 2 mitosi /10 campi ad alto ingrandimento (HPF) e 3% di indice Ki67. Una conta mitotica superiore a 20/10 HPF e un indice Ki67 superiore a 20% definisce i tumori di grado 3 (solitamente carcinomi neuroendocrini).^(5,6)

Si raccomanda di contare le mitosi in 40 HPF in aree di maggiore densità mitotica, e di valutare il Ki67 contando 2000 nuclei in aree di maggiore proliferazione.⁽⁷⁾

Da queste considerazioni si evince che nella pratica clinica, sarebbe **ottimale un'integrazione delle due classificazioni.**

WHO 2000	WHO 2010
1. Tumore endocrino ben differenziato (WDET)	1. NET G1 (carcinoide)
2. Carcinoma endocrino ben differenziato (WDET)	2. NET G2
3. Carcinoma endocrino poco differenziato/carcinoma a piccole cellule (PDEC)	3. NEC G3 (tipo a grandi cellule o a piccole cellule)
4. Carcinoma misto esocrino-endocrino (MEEC)	4. Carcinoma adenoneuroendocrino misto (MANEC)
5. Lesioni pseudo tumorali (TLL)	5. Lesioni iperplastiche e preneoplastiche

Tabella 2. Classificazione morfologica e grading (secondo l'OMS).

Per quanto riguarda i tumori neuroendocrini (NET) toracici, dall'analisi dei questionari è emerso che il **75% del panel** nella pratica clinica utilizza la classificazione di **Bosman del 2010**, sebbene tale classificazione sia applicabile esclusivamente ai GEP NET.

Nell'ambito dei NET del polmone, la classificazione attualmente in uso è quella della WHO che comprende il carcinoide tipico, il carcinoide atipico, il carcinoma a piccole cellule e il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (LCNEC) (Tab. 3).⁽⁹⁾

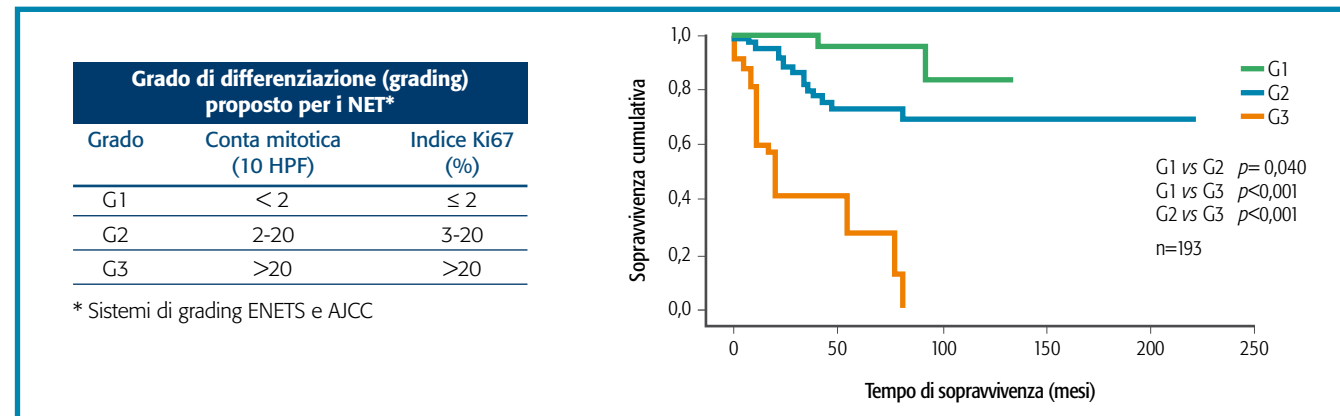


Figura 5. Tratta da Rif. 6, 8.

Carcinoide tipico

Un tumore con morfologia carcinoide e meno di 2 mitosi per 2 mm² (10 HPF), assenza di necrosi e lunghezza ≥0,5.

Carcinoide atipico

Un tumore con morfologia carcinoide e 2-10 mitosi per 2 mm² (10 HPF), o necrosi (spesso puntate).

Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

1. Un tumore con una morfologia neuroendocrina (aggregati organoidi, palizzate, rosette, trabecole).
2. Tasso mitotico elevato: ≥11 per 2 mm² (10 HPF), mediana di 70 per 2 mm² (10 HPF).
3. Necrosi (spesso zone estese).
4. Aspetto citologico di un carcinoma non microcitico (NSCLC): cellule di grandi dimensioni, rapporto nucleo-citoplasma basso, aspetto vescicolare, colorato grossolanamente, e/o nucleoli diffusi. Alcuni tumori presentano cromatina nucleare sottile e mancanza di nucleolo, ma qualitativamente sono come i NSCLC per la presenza delle cellule di grandi dimensioni e il citoplasma abbondante.
5. Colorazione immunohistochimica positiva per uno o più marcatori neuroendocrini (oltre all'enzima neuronale specifica) e/o granuli neuroendocrini evidenziati con la microscopia elettronica.

Carcinoma a piccole cellule

1. Citoplasma scarso.
2. Nuclei: cromatina finemente granulata, nucleoli assenti o scarsi.
3. Tasso mitotico elevato (≥11 per 2 mm² (10 HPF), mediana di 80 per 2 mm² (10 HPF).
4. Necrosi frequenti spesso in ampie zone.

Tabella 3. Classificazione WHO (Mod. da Travis WD e al. 2004).

Una volta accertato il morfo-fenotipo neuroendocrino della neoplasia, è mandatorio cercare di fornire informazioni circa il suo **grado di aggressività biologica.**

Il grading dei NET si basa su criteri strettamente morfologici che sono rappresentati dalla presenza o meno di necrosi tumorale e dall'indice mitotico (numero di mitosi osservabili in un'area di 2 mm² ovvero in 10 campi a forte ingrandimento (10 HPF).

Nei NET scarsamente differenziati (carcinoma a piccole cellule e LCNEC) la necrosi tumorale può essere estesa (a carta geografica),⁽¹⁰⁾ mentre nei carcinomi neuroendocrini a medio grado di differenziazione (carcinoide atipico), se presente, può essere limitata ad alcuni elementi cellulari (necrosi puntata) e mostrare caratteristiche di tipo apoptotico.⁽¹¹⁾

Dopo la discussione, il consenso del panel si è spostato **a favore della classificazione di Travis.**

MESSAGGIO CONDIVISO

Il ruolo dell'anatomia patologica nella stadiazione e valutazione prognostica è indiscusso. Parlare ancora di anatomia patologica dopo il lungo percorso di revisione delle classificazioni che si sono succedute negli anni permette **di migliorarne l'applicabilità clinica.**

1. Righi L, Volante M. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Onc* 2010; 21(3): 548-55.
2. Binderup T et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Res* 2010; 16(3): 978-8.
3. Sorbye H et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 152-60.
4. Solcia E et al. Histological typing of endocrine tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours, 2nd edition, Springer, Heidelberg, 2000.
5. Bosman FT et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System. IARC Press, Lyon: 2010.
6. Rindi G. et al. TNM Staging of Neoplasms of the Endocrine Pancreas: Results From a Large International Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 16; 104(10): 764-77.
7. Caplin M. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
8. Pape UF et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(2): 256-65.
9. Travis WD et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC Press; 2004. World Health Organization Classification of Tumours.
10. Nicholson SA et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(9): 1184-97.
11. Beasley MB et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31(10): 1255-65.

3. Stadiazione

I quesiti inerenti la stadiazione di malattia sono stati i seguenti:

“Per la stadiazione dei NET GEP, nella mia pratica clinica utilizzo”: ENETS TNM⁽¹⁾, AJCC TNM 2010⁽²⁾.

“Per la stadiazione dei NET toracici, nella mia pratica clinica utilizzo”: IASLC revised⁽³⁾, AJCC TNM 2010⁽²⁾.

“Per la stadiazione dei NET a basso grado di malignità ritengo necessario”: octreoscan/PET con gallio DOTA, TC/RM, PET con FDG, ecoendoscopia, endoscopia.

Dalla discussione del panel è emerso che la stadiazione di malattia è fondamentale per stratificare i pazienti dal punto di vista prognostico.

Per quanto riguarda i GEP NET, dall'analisi dei questionari e nel corso della discussione è stato raggiunto un **accordo positivo** per **entrambi i sistemi di stadiazione ENETS TNM⁽¹⁾ e AJCC TNM 2010⁽²⁾**. Nel corso della discussione sono emerse alcune differenze significative tra i due sistemi, soprattutto in termini di dimensioni tumorali. In particolare la stadiazione secondo ENETS nei NET del pancreas (pNET) e dell'appendice risulta più accurata nella stratificazione dei pazienti in classi prognostiche.⁽⁴⁾

Nelle NEN del tratto intestinale inoltre, è raccomandato indicare comunque la profondità di invasione della parete intestinale (inclusa la superficie sierosa).⁽⁵⁾

A seguito di tale considerazione, alla rivotazione, il sistema di stadiazione AJCC TNM 2010 non ha raggiunto il consenso del panel ottenuto nel questionario conoscitivo.

Per quanto riguarda i NET toracici, il panel ha raggiunto un consenso positivo per entrambi i sistemi di stadiazione (IASLC revised e AJCC TNM).

Nella stadiazione strumentale dei NET, il panel concorda sull'impiego di **TC/RM, PET con gallio 68, ecoendoscopia** ed endoscopia ma non sull'impiego di PET/TC con FDG (nessun messaggio significativo a riguardo).

MESSAGGIO CONDIVISO

Alcune tecniche di imaging radiologico e medicina nucleare sono ormai di prassi comune nella stadiazione delle NEN di basso grado. Il ruolo della PET/TC con FDG è ancora dibattuto e il suo impiego va discusso caso per caso.

1. Rindi G et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4): 757-62.
2. Rindi G et al. TNM Staging of Neoplasms of the Endocrine Pancreas: Results From a Large International Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(10): 764-77.
3. Travis WD et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. *World Health Organization Classification of Tumours*.

4. Volante M. et al. Tumor staging but not grading is associated to adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathological analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 606-12.
5. Boudreaux JP et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39: 753-766.

4. Approccio multidisciplinare

I quesiti inerenti l'approccio multidisciplinare sono stati i seguenti:

“Per la discussione multidisciplinare del paziente con NET, nella mia pratica clinica, mi interfaccio con”: l'endocrinologo, il chirurgo, il gastroenterologo, l'oncologo, il medico nucleare, il radiologo, l'anatomopatologo.

“Ritengo l'impostazione multidisciplinare diagnostico/ terapeutica ab initio per la gestione del paziente con NET”: poco importante, molto importante, fondamentale.

“Nella mia pratica clinica l'impostazione multidisciplinare diagnostico/ terapeutica per la gestione del paziente con NET”: è prassi comune, viene applicata saltuariamente, non viene mai applicata, è impossibile nella realtà in cui opero, è possibile solo in casi selezionati.

Dall'analisi delle risposte al questionario conoscitivo emerge il **ruolo fondamentale della multidisciplinarietà** che viene descritta dai rappresentanti dei vari centri lombardi come parte integrante dell'attività clinica.

La multidisciplinarietà è intesa come coinvolgimento, spesso *ab initio*, di tutti gli specialisti che si occupano di NEN. In tal modo tutte le opzioni terapeutiche vengono esplorate, a partire dalla diagnosi, fino al follow-up, con un conseguente miglioramento dei risultati clinici e della soddisfazione e della qualità di vita dei pazienti.

Nello specifico, il coinvolgimento di professionisti con riconosciuta expertise dovrebbe poter garantire al paziente anche un eventuale accesso a studi clinici.

Dalla discussione è emerso che presso alcuni centri lombardi **si** organizzano ruotariamente **degli incontri multidisciplinari** per la discussione dei casi di NEN, durante i quali si condividono i vari esami clinici/biochimici/strumentali, nonché gli aspetti famigliari/logistici/psicologici del paziente.

In alcune realtà si svolgono anche delle visite collegiali, con l'opportunità per il paziente di confrontarsi contemporaneamente con i vari specialisti diventando così parte integrante della decisione clinica.

MESSAGGIO CONDIVISO

L'approccio multidisciplinare offre **un'elevata qualità assistenziale**, di particolare importanza in questo setting di pazienti NEN, che necessitano di un intervento coordinato di molte figure mediche altamente specializzate. Tale approccio garantisce da un lato il **miglior trattamento antitumorale (in termini di qualità, tempi, e coordinamento degli interventi)** e dall'altro un **precoce riconoscimento di eventuali altri bisogni (fisici, funzionali, psicologici, spirituali, sociali e riabilitativi)** del paziente. Dopo la discussione sembra rafforzarsi il concetto che la multidisciplinarietà è un approccio uniforme nelle realtà lombarde e che viene applicata ruotariamente.

5. Linee guida

I quesiti inerenti le linee guida sono stati i seguenti:

“Nella pratica clinica per la definizione dell’iter diagnostico-terapeutico del paziente con NET GEP utilizzo le linee guida”: ENETS, NCCN, ESMO, NANETS.

“Nella pratica clinica per la definizione dell’iter diagnostico-terapeutico del paziente con tumore neuroendocrino toracico utilizzo le linee guida”: ENETS, NCCN, ESMO, NANETS.

“Nella scelta terapeutica mi guida”: il livello di evidenza scientifica, la logistica, l’esperienza clinica, le linee guida, la possibilità di inserimento in trials clinici.

Durante la discussione sono stati affrontati vantaggi e svantaggi delle linee guida disponibili per i NET: ENETS, NCCN, ESMO, NANETS. In particolare, sono stati affrontati alcuni *topic* relativi alle linee guida: accessibilità, aggiornamento, numero degli estensori, qualità della metodologia, completezza e praticità. Assegnando arbitrariamente un numero da 1 a 5 ad ogni linea guida per ogni *topic*, è emerso che quelle che rispondono meglio alle esigenze dei clinici sono quelle dell’NCCN e dell’ENETS, che hanno raggiunto il punteggio più alto (Tab. 4).

Inoltre, quelle meno applicabili nella realtà clinica di questa macroarea risultano essere quelle del NANETS, di cui si segnala l’ultimo aggiornamento nel 2008.

Durante la discussione viene sottolineato anche che nella pratica clinica i *drivers* principali sono rappresentati dall’esperienza clinica, dalle linee guida, dal livello di evi-

denza scientifica e dalla possibilità di inserire i pazienti in studi clinici. In particolare si sottolinea anche che la logistica è un elemento chiave nella pianificazione della strategia terapeutica che, però, può rappresentare una forte barriera laddove non si abbia la disponibilità di alcune metodiche diagnostiche (esempio PET/TC con gallio 68) o dell’expertise di alcune figure specialistiche (esempio il chirurgo esperto di un settore specifico).

MESSAGGIO CONDIVISO

Dall’analisi dettagliata di vantaggi/svantaggi delle varie linee guida sembra che un **duplice confronto di quelle dell’NCCN e dell’ENETS** possa essere di notevole ausilio al clinico nell’inquadramento della patologia.

	ENETS	NCCN	ESMO	NANETS
Accessibilità e facilità di consultazione	5	3	5	4
Aggiornamento	3	5	4	1
Numero degli estensori	5	4	2	5
Qualità della metodologia	3	5	3	3
Completezza	2	5	2	4
Praticità	3	4	4	2
SOMMA	21	26	20	19

Tabella 4. Punteggi attribuiti alle varie linee guida.

6. Algoritmo terapeutico

I primi due quesiti relativi all’algoritmo terapeutico erano focalizzati sul ruolo degli analoghi della SSA in tutti i NET:

“Pensando agli analoghi della somatostatina (SSA), ritengo che”: octreotide LAR è l’analogo che ha dimostrato efficacia antiproliferativa sia nei NET funzionanti che nei NET non funzionanti; lanreotide autogel ha potenzialmente la stessa efficacia di octreotide LAR.

“Nella mia pratica clinica utilizzo”: octreotide LAR nei NET sia funzionanti che non funzionanti, lanreotide autogel nei NET sia funzionanti che non funzionanti, lanreotide autogel solo nei NET funzionanti, octreotide LAR solo nei NET funzionanti.

Le domande successive hanno analizzato l’attuale scenario terapeutico nei pNET:

“Ritengo che il fattore principale per la scelta di una strategia terapeutica dei pazienti con NET pancreatico (pNET) sia”: il meccanismo d’azione, l’efficacia, la tossicità, la via di somministrazione;

“Volendo delineare una ipotetica sequenza terapeutica ideale sceglierei per i pazienti con pNET metastatico non resecabile”: SSA → targeted therapy → CT → PRRT; SSA → CT → targeted therapy → PRRT; SSA → PRRT → CT → targeted therapy; SSA → PRRT → targeted therapy → CT; SSA → targeted therapy → PRRT → CT.

“Ritengo la terapia standard per i pNET bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti”: everolimus, sunitinib, chemioterapia, PRRT.

“Possono essere trattati con everolimus i pazienti con pNET”: ben/moderatamente differenziati indipendentemente dall’indice di proliferazione, solo G1 e G2 secondo WHO 2010.

Analoghi della somatostatina in tutti i NET

Nell’ottica di una ridefinizione dell’algoritmo terapeutico, il panel si è confrontato innanzitutto sull’impiego degli analoghi della somatostatina, riconosciuti come *cornerstone therapy* sia nei tumori neuroendocrini funzionanti, che non funzionanti.

Gli analoghi della somatostatina a lento rilascio ad oggi disponibili sono octreotide LAR e lanreotide LAR, che vengono somministrati tramite una iniezione intramuscolare ogni 28 giorni. Dall’analisi dei questionari è emersa una **condivisione unanime per l’impiego di octreotide LAR sia nei NET funzionanti che non funzionanti**.

Questo atteggiamento risulta supportato dalle evidenze prodotte dallo studio PROMID.⁽¹⁾

Tale studio ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di tempo alla progressione (TTP) di 14,3 mesi verso 6 mesi del placebo (P=0,000072) in pazienti con NET del piccolo intestino (funzionanti o non funzionanti, octreoscan positivo o octreoscan negativo), trattati con octreotide LAR 30 mg ogni 28 giorni verso placebo.

Il panel si è espresso positivamente per l’impiego di lanreotide autogel nei NET funzionanti e non funzionanti, pur riconoscendo che ad oggi non vi sono sufficienti evidenze scientifiche che ne dimostrino l’attività antiproliferativa. Infatti i risultati dello studio CLARINET,⁽²⁾ studio di fase III condotto nei GEP NET non funzionanti con lanreotide autogel verso placebo, non sono stati ancora resi noti.

Algoritmo terapeutico nei pNET

I pNET presentano un profilo genetico differente rispetto a quello delle altre neoplasie neuroendocrine e un andamento clinico generalmente più aggressivo rispetto agli altri NET gastrointestinali.

Al momento della diagnosi quasi il 60% dei pazienti con pNET presenta una malattia già in fase avanzata.

Le terapie oggi disponibili per il trattamento dei pNET possono essere distinte in 2 gruppi:

- terapie efficaci (studi randomizzati): targeted therapies e SSA;
- terapie attive (studi non randomizzati): chemioterapia e PRRT.

Tra questi trattamenti è necessario distinguere quelli approvati, non approvati, rimborsati o non rimborsati:

- chemioterapia con streptozotocina (approvata da FDA e in alcuni Paesi europei; non commercializzata in Italia);
- chemioterapia con temozolomide (non approvata da AIFA specificamente per i pNET, ma prescrivibile e rimborsabile tramite la legge 648/96);
- everolimus (approvato da FDA ed EMA e unica terapia specificamente rimborsata in Italia per i pNET – G.U. n. 285 del 06.12.2012);
- sunitinib (approvato da FDA ed EMA, ma non ammesso alla rimborsabilità in Italia - G.U. n. 242 del 16.10.2012);
- analoghi della somatostatina (SSA) (approvati e rimborsabili tramite la nota AIFA 40 nei NET funzionanti e prescrivibili e rimborsabili mediante la legge 648/96 nei NET non funzionanti in progressione).

Le altre terapie indicate dalle linee guida (PRRT, altre chemioterapie, terapie locoregionali) non sono approvate per il trattamento dei pNET e non sono state oggetto di studi randomizzati di fase III nei pNET.

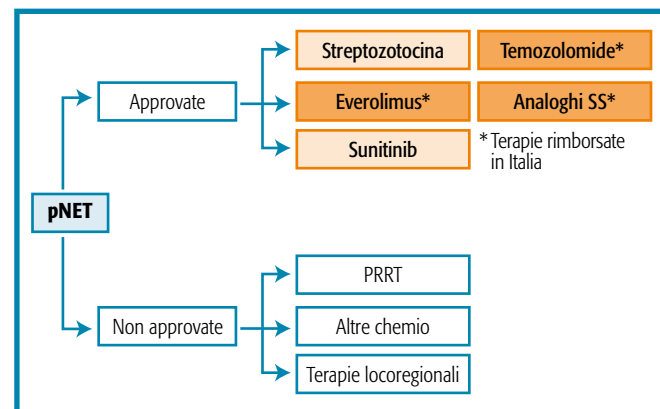


Figura 6. pNet avanzati: terapie approvate e non approvate.

Inizialmente il panel si è confrontato su quale sia il fattore principale per la scelta di una strategia terapeutica dei pazienti con pNET.

Tra i vari aspetti citati, il **meccanismo d'azione e l'efficacia** sono stati ritenuti importanti nella definizione di una strategia terapeutica mentre sulla tossicità non si è raggiunto un chiaro consenso.

La via di somministrazione non è stata ritenuta importante nella definizione della strategia terapeutica. L'argomento successivamente discusso si è focalizzato sulla definizione di una sequenza terapeutica ideale per i pazienti con pNET metastatico non reseccabile.

Ad oggi **non esiste una sequenza di terapie sistemiche globalmente condivisa**, nonostante lo scenario terapeutico nei pNET si sia notevolmente arricchito grazie allo sviluppo di nuovi farmaci a bersaglio molecolare o targeted therapies (TT).

Data la disponibilità di diverse sequenze terapeutiche, il panel ha concordato sull'impiego degli **analoghi della somatostatina in prima linea**.

Il panel ha quindi delineato il seguente algoritmo terapeutico:



Questa sequenza prevede l'uso delle targeted therapies sia upfront in combinazione con gli analoghi della somatostatina che a progressione.

Le targeted therapies che si sono dimostrate efficaci nei pNET sono everolimus e sunitinib:

• **Everolimus** è un farmaco orale, in grado di inibire la proteina mTOR, che risulta frequentemente iperattivata nei pNET, a causa di una ridotta espressione dei suoi regolatori negativi TSC e PTEN. Everolimus, pertanto, ha un meccanismo d'azione specifico in grado di ripristinare il controllo della via di mTOR nei pNET.

Lo studio RADIANT-3⁽³⁾ è uno studio multicentrico, di fase III, randomizzato verso placebo, in doppio cieco, che ha confrontato everolimus 10 mg/die in associazione alla migliore terapia di supporto (BSC) con placebo più BSC, in pazienti affetti da pNET avanzato bene o moderatamente differenziato, in progressione radiologica nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Dei 410 soggetti randomizzati, 207 hanno ricevuto everolimus e 203 placebo. La stratificazione è stata effettuata sulla base di precedenti trattamenti chemioterapici e del performance status.

A un follow-up medio di 17 mesi la durata mediana del trattamento nel braccio con everolimus era 8,79 mesi, rispetto ai 3,74 mesi nel braccio con placebo.

La PFS mediana è stata di 11 mesi con everolimus e 4,6 mesi con placebo, con un 65% di riduzione del rischio di progressione (HR=0,35). Il beneficio si è mantenuto in tutti i sottogruppi.

Grazie ai risultati di questo trial, everolimus è stato quindi rimborsato in Italia per il trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica (pNET), bene o moderatamente differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti.

• **Sunitinib**: svolge un'azione periferica, multitarget, sui recettori tirosinchinasici di membrana inibendo la crescita e la progressione tumorale, così come la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi).

Sunitinib è stato oggetto di uno studio di fase III multicentrico,⁽⁴⁾ randomizzato verso placebo, in doppio cieco, in pazienti con tumore neuroendocrino ben differenziato di origine pancreatica, in progressione radiologica nei 12 mesi precedenti la randomizzazione. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). Dei 171 soggetti randomizzati, 86 hanno ricevuto sunitinib e 85 placebo. La durata mediana del trattamento nel braccio con sunitinib era 4,6 mesi, rispetto ai 3,7 mesi nel braccio con placebo. La PFS mediana è stata di 11,4 mesi con sunitinib e 5,5 mesi con placebo (HR=0,42). Attualmente sunitinib non è ancora rimborsato in Italia.

Durante la discussione il panel ha sottolineato la rilevanza dei recenti risultati dello studio ITMO (studio di fase II con everolimus + octreotide LAR in pazienti naïve con GEP NET o NET polmonare ben differenziato), soprattutto per quanto concerne il tasso di risposte obiettive ottenute (ORR 20%).

Tale dato sarebbe a supporto dell'impiego combinato SSA + everolimus nei pazienti naïve.⁽⁵⁾

L'endpoint primario dello studio era l'objective response rate (ORR) che è stato del 20%, con il 4% di risposte complete, il 16% di risposte parziali e il 72% di stabilità di malattia. Dei 50 soggetti randomizzati, 13 pazienti presentavano segni/sintomi di sindrome da carcinoide. Ad un follow-up medio di 10 mesi la durata mediana del tempo alla progressione (TTP) è stata di circa 16 mesi. Il trattamento di combinazione è stato ben tollerato. Questo studio dimostra che la combinazione di everolimus e octreotide LAR è un trattamento attivo e ben tollerato in pazienti con GEP NET e NET polmonare ben/moderatamente differenziato. Si attendono i risultati delle ulteriori analisi di follow-up.

Si conferma la **solidità di everolimus** nel trattamento dei pNET ben/moderatamente differenziati in progressione.

Si segnala che l'indice di proliferazione non è un elemento decisionale per valutare la prescrivibilità di evero-

limus, in quanto il farmaco è stato approvato in base ai risultati dello studio di fase III, RADIANT-3, che includeva pazienti con pNET ben/moderatamente differenziato (WHO 2000) in progressione radiologica.

La sequenza discussa dal panel prevede nelle linee di trattamento successive l'utilizzo di terapie non attualmente approvate e con un profilo di tossicità potenzialmente più impegnativo.

La terapia radiorecettoriale (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT) è una tecnica sperimentale che sfrutta il legame degli SSA coniugati a radioisotopi, in grado di legarsi ai recettori per la somatostatina (SST) espressi dal tumore.⁽⁶⁾ È fondamentale per la riuscita del trattamento che il tumore esprima i recettori per la SST. Gli analoghi marcati con isotopi β-emettitori, quali ittrio-90 (90YDOT ATOC) e lutezio-177 (177Lu-DOT A-octreotate), possiedono le caratteristiche più idonee al trattamento di NET non suscettibili di terapia chirurgica.

I risultati attualmente disponibili, frutto di casistiche retrospettive o di studi di fase II mostrano un tasso di stabilizzazione della malattia di circa il 60% e un tasso di risposte parziali del 20%.⁽⁷⁾

I principali eventi avversi sono midollari e renali, e potrebbero compromettere l'utilizzo di ulteriori trattamenti.

La chemioterapia è frequentemente impiegata nei NET G2 o nei NEC. I trattamenti che impiegano un singolo agente chemioterapico hanno riportato una bassa percentuale di risposta obiettiva (20-25%), mentre la polichemioterapia, (es. streptozotocina + 5-fluorouracile) potrebbe offrire un maggior tasso di risposte obiettive. È importante ricordare che anche questi risultati derivano da studi clinici retrospettivi o di fase II eseguiti in popolazioni eterogenee con diversi schemi chemioterapici. I potenziali eventi avversi correlati ai trattamenti chemioterapici sono molteplici, a carico di diversi organi e apparati.

La tossicità osservata in corso di PRRT o chemioterapia è di rilevante importanza per la definizione della strategia terapeutica dei pazienti con NEN, potenzialmente candidabili a un trattamento cronico.

MESSAGGIO CONDIVISO

Dalla discussione è emerso che il **meccanismo d'azione dei farmaci e la loro efficacia** sono gli elementi preponderanti nella **definizione della strategia terapeutica**.

Tra le terapie giudicate efficaci attraverso studi randomizzati si annoverano le targeted therapies e SSA mentre tra le terapie attive (studi non randomizzati) si annoverano la chemioterapia e PRRT.

Ad oggi l'unico analogo della somatostatina che ha dato un vantaggio clinico e antiproliferativo con uno studio prospettico nei NET del midgut è l'**octreotide LAR**.

Tra le targeted therapies everolimus e sunitinib sono state approvate da FDA ed EMA ma solo **everolimus** è stato ammesso alla **rimborsabilità in Italia**.

Ad oggi non è nota la sequenza terapeutica ottimale ma la sequenza che ha riscosso maggiore consenso è quella che prevede gli **SSA e le targeted therapies in upfront seguite da PRRT e da chemioterapia**. In questo contesto si rafforza l'evidenza del potenziale sinergismo tra octreotide LAR ed everolimus come trattamento di prima linea.

Everolimus si conferma l'unica target therapy approvata e rimborsata in Italia nel trattamento dei pNEN ben/moderatamente differenziati in progressione.

1. Rinke A et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4656-63.
2. Clinicaltrial.gov Identifier: NCT00353496
3. Yao JC et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514-23.
4. Raymond E et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 501-13.
5. Bajetta E et al. Everolimus in combination with octreotide LAR as the first-line treatment for advanced neuroendocrine tumors: A phase II trial of the I.T.M.O. (Italian Trials in Medical Oncology) group. Abstract 4136 ASCO 2013.

6. Kwekkeboom DJ et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Sem Nucl Med* 2010; 40:78-88.
7. Kaltsas GA et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(4): 683-99.

7. Rivalutazione di malattia e risposta al trattamento

I due quesiti relativi alla rivalutazione di malattia e alla valutazione della risposta al trattamento sono stati:

"Nella mia pratica clinica definisco la progressione di malattia sulla base di": i criteri RECIST, i criteri CHOI, il trend dei marcatori biochimici, le modificazioni dell'uptake agli esami di medicina nucleare, l'andamento clinico.

"Nella rivalutazione di un paziente con pNET in risposta al trattamento in corso utilizzo": rivalutazione clinica e biochimica ogni tre mesi, rivalutazione strumentale con TC/RM ogni sei mesi, rivalutazione strumentale con TC/RM ogni tre mesi, rivalutazione scintigrafica (octreoscan) o PET con gallio 68 periodica, CgA ematica periodica.

Con l'avvento delle targeted therapies, la rivalutazione della malattia e della risposta al trattamento non si deve fondare necessariamente solo sui criteri RECIST come nei trial clinici. La valutazione clinica del beneficio terapeutico è fondamentale e dovrebbe essere considerata a ogni visita mediante l'anamnesi (miglioramento o peggioramento della sintomatologia presente al basale o comparsa di nuovi sintomi), l'esame clinico, la valutazione del performance status, e dei parametri ematochimici correlati alla malattia e della tossicità correlata al farmaco.

Il panel ha discusso sulla dubbia utilità del dosaggio della cromogranina A sierica nel monitoraggio della risposta tumorale, anche se è stata segnalata una diretta correlazione tra rapidità del decremento della cromogranina A e la durata della risposta ad everolimus proprio nei pNET.

Da sottolineare che la valutazione della risposta alla targeted therapy può non essere sempre semplice e riproducibile (come emerso dallo studio RADIANT-2)⁽¹⁾ per cui è importante la competenza del radiologo e la discussione interdisciplinare tra specialista clinico (oncologo, gastroenterologo o endocrinologo) e radiologo, soprattutto in caso di discordanza tra risposta clinica e imaging. I criteri RECIST, infatti, sono stati sviluppati principalmente per valutare la risposta alla chemioterapia citotossica e hanno chiari limiti in corso di terapie (come everolimus) il cui beneficio clinico non è legato principalmente allo "shrinkage" tumorale.

Dalla discussione del panel non emerge invece un chiaro consenso circa l'applicabilità clinica dei criteri CHOI,⁽²⁾ che oltre alle dimensioni valutano anche la densità tumorale. Infatti tali criteri non sono stati ancora validati nei NET.

Inoltre, negli studi di fase III non è sempre dimostrata una diretta correlazione tra tasso di risposte obiettive e beneficio clinico complessivo del paziente.

Il panel ha ritenuto che in corso di terapia con everolimus nei pNET, è consigliabile una rivalutazione radiologica di malattia mediamente ogni 3-6 mesi con TC o RM, salvo diversa indicazione clinica che può portare ad anticipare o posticipare il ricorso all'imaging radiologico. Per quanto concerne l'impiego e il timing degli esami di medicina nucleare nella valutazione della risposta tumorale al trattamento, il panel ha raccomandato di eseguire un imaging funzionale dei recettori per la somatostatina (SSR), sia mediante octreoscan che mediante PET con Gallio-68, quantomeno all'esordio della malattia.

Il panel ha ritenuto che tali esami siano utili non solo per una corretta stadiazione di malattia, ma soprattutto per una **valutazione in vivo dell'espressione recettoriale**, al fine di impostare correttamente un trattamento adeguato. Nella valutazione routinaria del paziente non vi è motivo di ripetere l'indagine, a meno che non vi sia un sospetto di progressione di malattia.

Qualora durante l'evoluzione della malattia si consideri l'opzione di avviare un trattamento target sui recettori della somatostatina, quale PRRT, è necessario eseguire un'indagine che confermi l'iperpressione recettoriale.

Riguardo all'analisi dei pazienti in trattamento con everolimus, il panel ha ritenuto che la valutazione della risposta mediante imaging funzionale dei SSR debba essere riservata a pazienti selezionati, nei quali i dati forniti dall'imaging convenzionale siano inconclusivi, e prestando massima attenzione alla standardizzazione della metodica (analogo tracciante e stessa modalità di acquisizione e di semi-quantificazione).

MESSAGGIO CONDIVISO

In conclusione dalla discussione è emerso che i criteri radiologici non sono sufficienti per valutare la risposta di malattia. Infatti è necessario considerare la valutazione globale clinica, biochimica e radiologica, che rappresenta l'algoritmo decisionale maggiormente condiviso.

I **criteri RECIST**, basandosi solo su una valutazione dimensionale, potrebbero non essere del tutto adatti alla valutazione della risposta, soprattutto alle targeted therapies, ma ad oggi sono gli **unici criteri di risposta ai trattamenti validati**.

Non è raccomandato l'uso routinario della CgA plasmatica nella rivalutazione della risposta anche se in corso di everolimus è stata osservata una correlazione tra rapidità del decremento della CgA e la durata della risposta nei pNET.

Si raccomanda la **rivalutazione radiologica ogni 3/6 mesi** in base all'indicazione clinica; per quanto riguarda la rivalutazione attraverso le metodiche di medicina nucleare, se ne raccomanda l'uso alla diagnosi e in caso di sospetta progressione di malattia.

1. Pavel ME et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378(9808): 2005-12.

2. van der Veldt AA et al. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2010; 102(5): 803-9.

E N E R G Y
e d i t i o n s