

---

## Patologie pancreatiche 'meno frequenti' di interesse chirurgico

Moderatori: Eugenio Santoro, Giuseppe Maria Ettore

### Il trattamento dei Tumori NeuroEndocrini del Pancreas

***M. Carlini, D. Spoletini, S. Iacovitti, F. Passafiume, R. Marcellinaro, R. Menditto***

I Tumori NeuroEndocrini del Pancreas (P-NETs) sono abbastanza rari se confrontati ai più frequenti tumori esocrini, ma la loro incidenza appare in aumento ponendo prima o poi il chirurgo oncologo di fronte al difficile trattamento, chirurgico e non, di questa patologia.

Scopo di questa trattazione è fornire una conoscenza sintetica precisa dei principi per una corretta gestione dei pazienti affetti da P-NETs, sulla base delle conoscenze più aggiornate e attuali dei vari aspetti della malattia, sia da un punto di vista teorico che pratico.

I P-NETs hanno origine dalle insule di Langherans. Sebbene possano essere simili o identici nell'aspetto istologico ai NETs del tratto gastrointestinale, le differenze biologiche e le probabili differenze nella risposta agli agenti terapeutici indicano che dovrebbero essere trattati e studiati come un'entità distinta. La maggior parte dei P-NETs è sporadica, ma alcuni si verificano come parte della neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN-1).

I tumori delle insule possono essere funzionanti o non funzionanti. Più del 70% dei tumori sporadici non è funzionante (NF P-NETs) e la diagnosi è correlata all'effetto massa del tumore stesso, in genere caratterizzata da dolore, nausea o sanguinamento. I tumori neuroendocrini del pancreas sono elencati in Tab. 1. Tra i tumori neuroendocrini del pancreas Gastrinoma e Insulinoma sono i due tumori funzionanti più frequenti e rappresentano il 15-20% di tutti i P-NETs, mentre gli altri sono estremamente rari (Tab. 1). Tutti i F P-NETs producono una sindrome correlata agli ormoni circolanti.

Da un punto di vista istologico di solito sono tumori ben differenziati (G1 e G2), composti da cellule molto simili alla loro controparte normale e caratterizzati da atipie cellulari da lievi a moderate, con un pattern di crescita solido, giriforme, trabecolare o ghiandolare. I Carcinomi NeuroEndocrini (NECs) sono piuttosto rari, a volte associati a sindromi da secrezione ormonale e prognosticamente assai sfavorevoli.

P-NETs non funzionanti (70% dei casi)

P-NETs funzionanti (30% dei casi)

- Gastrinoma: eccessiva produzione di gastrina - S. di Zollinger-Ellison
- Insulinoma: eccessiva produzione di insulina - S. ipoglicemica
- Glucagonoma: eccessiva produzione di glucagone - S. da glucagonoma
- VIPoma: eccessiva produzione di Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP) - diarrea acquosa, ipokaliemia. S. da acloridria
- Somatostatinoma: eccessiva produzione di somatostatina

P-NETs funzionanti estremamente rari (rari casi riportati)

- CRHoma: eccessiva produzione di corticotropo-RH
- Calcitoninoma: eccessiva produzione di calcitonina
- GHRHoma: eccessiva produzione di GH-RH
- ACTHoma: eccessiva produzione di ormone adrenocorticotropo
- GRFoma: eccessiva produzione di GH-RF
- Tumore secernente polipeptide correlato all'ormone paratiroideo

**Tab. 1:** I Tumori NeuroEndocrini del Pancreas.

### **Il trattamento chirurgico**

L'approccio chirurgico ai P-NETs è spesso impegnativo<sup>1</sup>. L'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione solo dopo un adeguato studio radiologico, funzionale, clinico e patologico. Lo studio preoperatorio dei P-NETs Funzionanti e Non-Funzionanti deve basarsi su esami biochimici (secrezione di ormoni e dosaggio della Cromogranina A), diagnostica per immagini non funzionale (Ecografia, Ecoendoscopia, TC, RM) e funzionale (Scintigrafie, PET) per stadiare la patologia<sup>2</sup>. Di recente alcuni autori hanno suggerito la possibilità di eseguire PET/TC con analoghi della somatostatina marcati con <sup>68</sup>Ga (SSAs) come indagine di primo livello per lo studio dei P-NETs, ad eccezione degli insulinomi, per i quali questa metodica ha mostrato una bassa sensibilità (25%)<sup>2,3</sup>.

### **Il trattamento chirurgico dei P-NETs funzionanti**

#### *Sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)*

L'obiettivo del trattamento chirurgico dei gastrinomi pancreatici è duplice: controllare i sintomi legati all'ipersecrezione ormonale e trattare l'aspetto oncologico della malattia. Una volta confermata la presenza di un gastrinoma pancreatico sporadico, dovrebbe

essere eseguita una resezione pancreatica tipica (DCP) con linfadenectomia regionale, in un centro ad alto volume e con competenze chirurgiche specifiche<sup>2</sup>. L'estensione della linfadenectomia è ancora oggetto di dibattito, ma le recenti linee guida suggeriscono che l'asportazione sistematica dei linfonodi della regione peritumorale dovrebbe essere parte integrante di tutti i trattamenti chirurgici dei gastrinomi<sup>2, 4, 5</sup>. Nelle MEN1/ZES il trattamento chirurgico è ancora controverso a causa della tendenza alla multifocalità della malattia e dell'alto tasso di recidive.

L'enucleazione chirurgica è generalmente raccomandata solo per lesioni > 2 cm e/o tumori che crescono e metastatizzano durante il follow-up. Le resezioni chirurgiche estese dovrebbero essere indicate solo in casi selezionati (ad es. gastrinomi duodenali multipli con metastasi linfonodali), in virtù dei maggiori tassi di complicanze<sup>1,2</sup>.

I gastrinomi di dimensioni ≤ 2 cm hanno un'ottima prognosi a lungo termine con tassi di sopravvivenza a 5 anni intorno al 100%, pertanto per queste lesioni è consigliato un trattamento conservativo<sup>2,6</sup>.

### *Insulinomi*

Il trattamento chirurgico determina un alto tasso di guarigione. Nei casi sporadici e nella MEN1 (25%) l'enucleazione laparoscopica è il gold standard<sup>2, 7, 8</sup>. Lo studio preoperatorio dovrebbe includere la TC o la RM, l'ecoendoscopia (EUS) e l'ecografia intraoperatoria (IOUS) al fine di misurare la distanza tra il tumore e il dotto pancreatico principale (MPD), in modo da ridurre il rischio di una eventuale lesione intraoperatoria e per stabilire la migliore strategia chirurgica di resezione con risparmio di parenchima<sup>9</sup>. Una distanza di almeno 3 mm tra il tumore e il MPD è considerata sufficiente per eseguire l'enucleazione in sicurezza<sup>10</sup>. Per evitare la lesione del dotto principale e ridurre al minimo il rischio di una fistola pancreatica ad alta portata, è stata suggerita l'esecuzione di una Colangio-Pancreatografia Retrograda Endoscopica (CPRE) preoperatoria con posizionamento di uno stent da 5 Fr nel MPD<sup>11</sup>. Qualora l'enucleazione non sia fattibile o il rischio di una lesione del MPD sia troppo alto, deve essere eseguita una resezione pancreatica tipica o una resezione con risparmio di parenchima<sup>2</sup>.

### *Primitività sconosciuta*

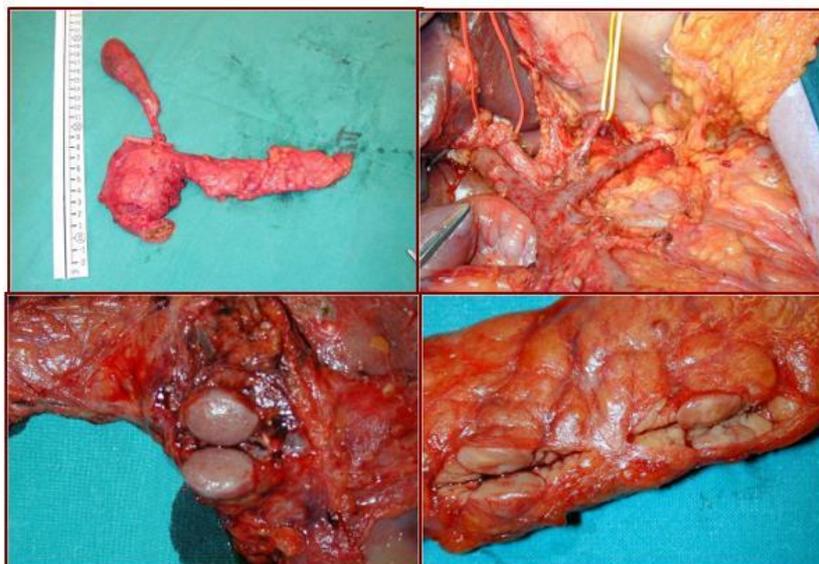
Quando non è possibile individuare il tumore primitivo (10-20% dei casi di gastrinomi e insulinomi), ma viene riscontrata una sindrome da ipersecrezione ormonale, l'obiettivo principale è la ricerca della lesione. In questi casi, la laparotomia esplorativa deve includere la manovra di Kocher, la dissezione del margine superiore e di quello inferiore del pancreas e la sua esplorazione manuale bi-digitale con l'aiuto della IOUS. Se anche questo approccio non consente l'identificazione della lesione, sono sconsigliate resezioni "alla cieca" e il paziente

va sottoposto ad un rigoroso follow-up e a terapia medica per il controllo dei sintomi<sup>1</sup>.

### **Trattamento chirurgico dei P-NETs non funzionanti**

La chirurgia dei NF P-NETs è limitata alle lesioni > 2 cm Ø e/o alle lesioni con caratteristiche biologiche-morfologiche di patologia aggressiva localizzata (G2 sec. WHO 2010<sup>12</sup>, dilatazione del MPD e/o dei dotti biliari, ittero, segni radiologici di infiltrazione vascolare). Il trattamento chirurgico consiste in resezioni tipiche o atipiche a seconda della sede del tumore<sup>2, 13</sup>:

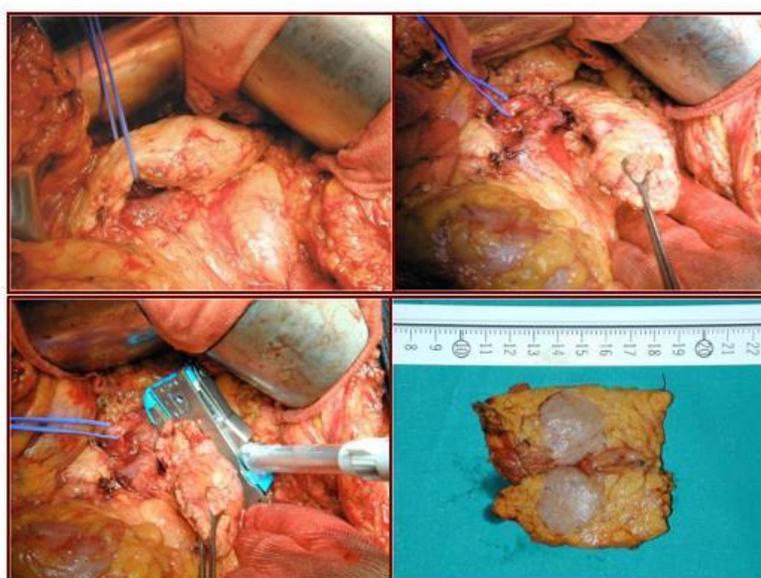
- *resezioni tipiche*: i P-NETs della testa del pancreas vengono trattati con una duodenocefalopancreasectomia (DCP) mentre le lesioni del corpo/coda con una pancreasectomia distale laparoscopica (PD) con o senza splenectomia. Alcuni importanti studi hanno evidenziato che DCP e PD presentano un tasso di mortalità molto basso (3% e 0% rispettivamente), ma con una elevata incidenza di fistole pancreatiche postoperatorie (POPF) del 30% e del 19%, un tasso di emorragie perioperatorie del 20% e del 6% e l'insorgenza di diabete secondario nel 18% e nel 26% dei casi<sup>14-16</sup>. La linfoadenectomia dovrebbe essere eseguita routinariamente, ma l'entità della sua estensione rimane un argomento controverso<sup>5, 7</sup>. La pancreasectomia totale (PT) con o senza splenectomia dovrebbe essere eseguita quando l'intera ghiandola è interessata dalla neoplasia, in presenza di lesioni multifocali (Fig. 1) o nei casi in cui il parenchima residuo non sia sufficiente a garantire una funzionalità adeguata<sup>13</sup>.



**Fig. 1:** Pancreasectomia totale per tumori neuroendocrini multipli.

- resezioni atipiche: queste resezioni sono state proposte per i P-NETs di piccole dimensioni (non c'è ancora accordo sulla dimensione di cut-off) e di grado basso o intermedio. Sebbene il rischio di malignità non possa essere completamente escluso, un cut-off di 2 cm può essere considerato sufficientemente sicuro. Per i tumori del corpo pancreatico generalmente viene eseguita una pancreatectomia centrale (Fig.

2), mentre l'enucleazione deve essere presa in considerazione solo quando è possibile preservare il MPD in sicurezza. Le resezioni con risparmio di parenchima sono associate ad una minore incidenza di insufficienza pancreatica endocrina/esocrina se comparate alle resezioni standard, ma di contro determinano un'alta incidenza di fistole pancreatiche (50%)<sup>10, 13</sup>. Il sampling linfonodale non è indicato<sup>5</sup>.



**Fig. 2:** Pancreasectomia centrale per tumore neuroendocrino singolo (insulinoma) a localizzazione profonda del corpo del pancreas,  $\varnothing > 2$  cm.

Per i NF P-NETs associati a MEN1 di dimensioni < 2 cm, non è generalmente indicato il trattamento chirurgico<sup>2</sup>, mentre quelli associati a lesioni > 2 cm vengono trattati come descritto in precedenza.

A causa della tendenza alla multifocalità dei P-NETs associati a MEN1, si raccomanda un'accurata ecografia intraoperatoria al fine di garantire un trattamento chirurgico adeguato, anche con un'eventuale pancreasectomia totale (PT)<sup>13</sup>. Nei pazienti giovani affetti da MEN1, dovrebbero essere favorite le resezioni con risparmio di parenchima in modo da ridurre l'incidenza di diabete.

I pazienti affetti da sindrome di Von Hippel-Lindau con P-NETs devono essere sottoposti a trattamento chirurgico quando si presentino le seguenti condizioni:

- (a) dimensione del tumore  $\geq 3$  cm;
- (b) mutazione dell'esone 3;
- (c) tempo di raddoppiamento del tumore  $\leq 500$  giorni<sup>18</sup>.

### **Trattamento conservativo dei P-NETs non funzionanti**

Un approccio conservativo può essere adottato in sicurezza per lesioni piccole (<2 cm) e indolenti (G1)<sup>12</sup> in assenza di segni di malignità, soprattutto laddove il trattamento chirurgico consisterebbe in una resezione pancreatica maggiore<sup>2</sup>. In questi pazienti il rischio di coinvolgimento linfonodale è intorno all'8-14%<sup>19</sup>.

Le indagini diagnostiche devono includere tecniche di imaging funzionali e non-funzionali<sup>20-22</sup>. La caratterizzazione istologica dovrebbe basarsi, quando possibile, sull'endoscopia con biopsia.

La decisione di intraprendere un follow-up anziché un trattamento chirurgico dovrebbe essere presa collettivamente da un gruppo multidisciplinare e deve tenere in considerazione dati morfologici e biologici della malattia e del paziente (l'età, le comorbidità, il performance status, la sede

del tumore, le conseguenze di un eventuale intervento chirurgico, la volontà del paziente). In caso di trattamento conservativo, il follow-up deve comprendere una RMN dell'addome ed un'ecoendoscopia ogni 6-12 mesi<sup>13</sup>.

### **Trattamento chirurgico della malattia avanzata**

#### *P-NETs localmente avanzati*

In casi selezionati di P-NETs localmente avanzati non resecabili (ad esempio nei tumori funzionanti non controllati come la sindrome da carcinoide, l'insulinoma refrattario, il glucagonoma, il VIPoma o tumori secernenti peptide correlato al PTH) può essere eseguito un intervento chirurgico di debulking.

Per i NF P-NETs localmente avanzati con stabilità di malattia negli ultimi 6 mesi, la resezione chirurgica potrebbe alleviare i sintomi legati all'effetto massa del tumore<sup>2</sup>.

La radicalità chirurgica può essere raggiunta mediante una linfoadenectomia estesa e, qualora si rendesse necessario, con resezioni multi-viscerali.

I criteri di non resecabilità sono rappresentati da: invasione circonfrenziale del sistema venoso portale con cavernoma portale (escluso il trombo neoplastico) e invasione circonfrenziale dell'arteria mesenterica superiore. L'infiltrazione del tronco celiaco non è una controindicazione assoluta al trattamento chirurgico di PD<sup>13</sup>.

La presenza di trombi venosi portali nei pazienti con P-NETs non è una condizione rara e non rappresenta una controindicazione alla chirurgia. Un recente studio ha definito come sicura e fattibile la rimozione del trombo in pazienti attentamente selezionati e seguendo specifiche precauzioni:

- (a) il trombo neoplastico deve essere mobile senza determinare *encasement* del vaso;

(b) se si rendessero necessarie resezioni di vasi supplementari e/o resezioni multi-viscerali dovrebbero essere eseguite prima della trombectomia;

(c) una strategia terapeutica multimodale (es. trattamento citoriduttivo) dovrebbe essere considerata prima dell'intervento chirurgico<sup>23</sup>.

#### *P-NETs con metastasi epatiche*

In caso di metastasi epatiche, la resezione della lesione pancreatica primitiva sembrerebbe migliorare la prognosi, ma l'argomento è ancora molto dibattuto. In ogni caso la chirurgia di debulking è raccomandata solo per i P-NETs G1-G2<sup>24, 25</sup>.

#### *Approccio mini-invasivo*

I P-NETs costituiscono una patologia ideale per la laparoscopia perché spesso sono piccoli e indolenti. L'approccio laparoscopico è considerato sicuro sia per le lesioni benigne che per quelle maligne ed è associato ad un minor tasso di complicanze e a una degenza ospedaliera più breve<sup>8, 25</sup>.

#### **Il trattamento medico**

Il trattamento medico dei P-NETs G1-G2 avanzati si avvale di diverse opzioni terapeutiche. La scelta fra i diversi regimi chemioterapici, la terapia con radionuclidi del recettore peptidico (PRRT) o la terapia a bersaglio molecolare si basa sulle caratteristiche cliniche del paziente, sui caratteri biologici della malattia e sull'obiettivo terapeutico. Quando l'obiettivo è la citoriduzione, sia nel caso di malattia sintomatica che a scopo neoadiuvante, si preferiscono trattamenti con il più alto tasso di risposta obiettivamente, come la chemioterapia o, in casi selezionati, la PRRT. Fra tutti i NETs gastro-entero-pancreatici (GEP-NETs) quelli pancreatici presentano la chemiosensibilità più alta.

Quando invece l'obiettivo è la stabilizzazione della malattia, la somministrazione di un analogo della somatostatina (SSA) e le terapie a bersaglio molecolare sono opzioni valide. Per i P-NETs

G3 la chemioterapia rappresenta il trattamento terapeutico di prima linea.

#### *Ruolo della Chemioterapia*

I P-NETs mostrano una risposta da moderata a buona ad alcuni agenti antitumorali. La mono-chemioterapia ha un'attività limitata sui P-NETs: la dacarbazina (DTIC) ha mostrato un tasso di risposta (RR) del 26% con una sopravvivenza media libera da progressione (PFS) di 10 mesi<sup>26</sup>; la streptozotocina (STZ) ha un RR che varia dal 21 al 36% con una PFS di 16.5-33 mesi<sup>27</sup>; la clorozotocina determina una risposta parziale nel 30% con una PFS di 17 mesi<sup>28</sup>. La Temozolomide, che è stata testata in una popolazione eterogenea di 36 pazienti con tumori neuroendocrini toraco-addominali, di cui solo 12 P-NETs, ha mostrato un RR globale dell'8% e una PFS non superiore ai 7 mesi<sup>29</sup>.

In uno dei primi studi controllati randomizzati che confrontavano la mono- e la poli-chemioterapia, la streptozotocina (STZ) è stata confrontata con la combinazione di STZ e 5-fluorouracile (STZ/5-FU). Sia il RR (36% vs 63%) che la Overall Survival (OS) (16.5 mesi vs 26 mesi) erano significativamente migliori nel gruppo a cui sono stati somministrati i farmaci in combinazione. Gli stessi autori, in uno RCT a tre bracci, hanno comparato la clorozotocina da sola, con due regimi terapeutici basati su STZ: STZ/5FU e doxorubicina/STZ (ADM/STZ). Quest'ultimo è stato significativamente superiore a STZ/5FU in termini di RR (45% vs 69%), PFS (13 vs 22 mesi) e OS (17 vs 26 mesi)<sup>28</sup>. Tuttavia, la stessa combinazione non ha mostrato risultati simili in altri due studi retrospettivi a braccio singolo sulla polichemioterapia<sup>30, 31</sup>.

L'oxaliplatino ha un'attività moderata nei confronti dei tumori neuroendocrini moderatamente o ben differenziati. È stato testato in associazione con capecitabina in un gruppo di 15 pazienti con P-NETs ben differenziati. Tale associazione ha determinato una risposta parziale in circa il

27% dei pazienti con una PFS di 20 mesi ed una OS di 40 mesi<sup>32</sup>. Quando utilizzato in associazione alla gemcitabina, l'oxaliplatino non ha mostrato un'efficacia simile, probabilmente a causa di una limitata attività della gemcitabina nei confronti di questo istotipo<sup>33</sup>. La dacarbazina e il cisplatino sono i farmaci più frequentemente testati in combinazione con STZ/5FU o 5FU/ADM. L'associazione dei tre farmaci ha mostrato un RR dal 19.5% al 58%, una PFS da 9.1 a 21 mesi e una OS da 21 a 38 mesi<sup>34-38</sup>. La combinazione di temozolomide e capecitabina (regime CAPTEM) ha mostrato risultati promettenti. L'efficacia di questo regime è stata valutata in 30 pz con P-NETs come trattamento di prima scelta, con un tasso di remissione parziale del 70%, una PFS media di 18 mesi e una OS a 2 anni del 92%<sup>39</sup>. Un piccolo studio retrospettivo ha valutato l'attività di CAPTEM anche come trattamento di seconda linea. Tra i 7 pazienti trattati è stato registrato un tasso di risposta del 43% e un beneficio clinico nel 71% dei casi<sup>40</sup>.

#### *Terapie a bersaglio molecolare*

La via PI3K-Akt-mTOR è una via di regolazione fondamentale nella biologia dei tumori neuroendocrini<sup>41</sup>. La sua attivazione è descritta in molti tumori maligni, inclusi i P-NETs.

I dati provenienti da diversi studi clinici supportano il ruolo centrale della via PI3K-Akt-mTOR nella tumorigenesi dei P-NETs. Nel primo studio della serie RADIANT (RADIANT-1) l'everolimus è stato somministrato da solo o in combinazione con l'octreotide LAR (se questo trattamento era già in corso al momento dello studio). L'obiettivo primario era il RR nella popolazione in monoterapia con everolimus (n=115 pazienti). In questo gruppo è stato registrato un RR del 9.6% vs. il 4.4% del gruppo a cui l'everolimus è stato somministrato in associazione con l'octreotide (n=45 pazienti)<sup>42</sup>.

Lo studio RADIANT-3 ha ulteriormente indagato il ruolo dell'everolimus nella

gestione dei PanNETs avanzati. L'everolimus ha portato un aumento significativo della PFS nei pazienti con P-NETs avanzati in progressione (la PFS era stata di 11.4 mesi per il gruppo trattato con everolimus e di 5.4 mesi per il gruppo trattato con placebo). Questo ha comportato una riduzione del rischio di progressione per il braccio sperimentale di quasi il 65%<sup>43</sup>.

I P-NETs sono tumori altamente vascolarizzati e l'elevata espressione del fattore di crescita endoteliale (VEGF) rappresenta un fattore prognostico negativo. Ad oggi sono disponibili molti farmaci ad uso clinico ad azione anti-angiogenetica. Attualmente i risultati di molti studi condotti in pazienti affetti da GEP-NETs avanzati che prevedevano l'utilizzo di bevacizumab in combinazione con chemioterapia o con altre terapie a bersaglio molecolare hanno portato ad un cauto ottimismo<sup>44</sup>.

Anche il sunitinib è stato testato come agente anti-angiogenetico multi-target nei tumori neuroendocrini. La prima esperienza, in uno studio di fase II a braccio singolo, ha mostrato risultati promettenti in 109 pazienti con tumori neuroendocrini in fase avanzata (inclusi 66 P-NETs). Il 16.7% dei pazienti con P-NETs ha mostrato una risposta parziale con una PFS media di 7.7 mesi<sup>45</sup>. Successivamente è stato condotto uno studio di fase III arruolando solo pazienti con P-NETs. Sono stati selezionati in maniera randomizzata 171 pazienti affetti da P-NETs avanzati, a cui sono stati somministrati sunitinib o placebo in associazione alle migliori terapie di supporto a disposizione. Le caratteristiche principali dei pazienti arruolati erano le seguenti: il 22% presentavano tumori con Ki67 > 10% e il 66% erano stati pretrattati con chemioterapia nel braccio sperimentale. I pazienti potevano ricevere SSA in entrambi i bracci a discrezione dei ricercatori. Dopo la valutazione dei dati su 154 pazienti il Comitato di monitoraggio sulla sicurezza ha raccomandato l'interruzione dello studio a causa del gran numero di

decessi e della comparsa di gravi eventi avversi nel gruppo placebo. A quel punto dello studio era stato registrato un RR del 9.3% e dello 0% rispettivamente nel braccio sperimentale e in quello placebo. Inoltre, era stata osservata una differenza statisticamente significativa anche per quanto riguarda la PFS fra i due gruppi (11.4 vs 5.5 mesi). Tutti i sottogruppi di pazienti hanno beneficiato del trattamento con sunitinib ma l'*hazard ratio* di progressione nel braccio sperimentale rispetto al placebo sembrava favorire i pazienti con Ki-67  $\leq$  5%<sup>46</sup>.

#### *Ruolo della terapia con radionuclidi del recettore peptidico (PRRT)*

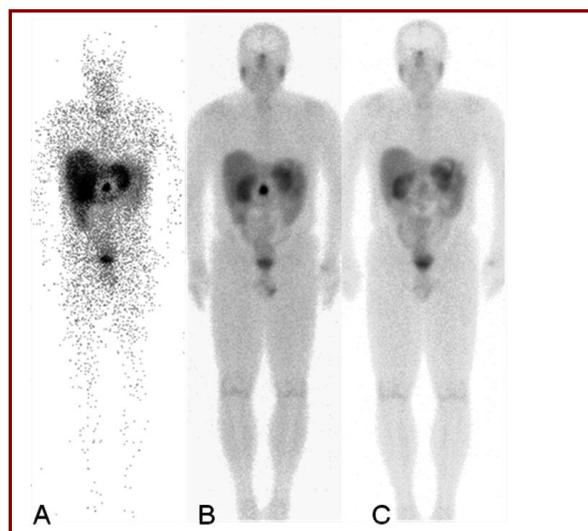
La terapia con radionuclidi del recettore peptidico (PRRT) è un'opzione di trattamento relativamente nuova dei tumori neuroendocrini pancreatici non resecabili o metastatici, basata sulla somministrazione sistemica di un SSA radiomarcato con un radionuclide beta-emittente.

L'SSA radiomarcato può irradiare le cellule neoplastiche mediante l'internalizzazione attraverso i recettori della somatostatina (SSTR) iperespressi a livello della membrana cellulare.

A partire dagli anni '90 i radiofarmaci più studiati sono stati <sup>111</sup>In-DTPA pentetrotide, <sup>90</sup>Y-DOTA Tyr-octreotide e Lutezio <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, che è il radiofarmaco più recente ed il più utilizzato nella pratica clinica. Il <sup>177</sup>Lu è un  $\beta$ -emittente di media energia con un'energia massima di 0,5 MeV e una penetrazione massima nei tessuti di 2 mm. La sua emivita è di 6,7 giorni. Il <sup>177</sup>Lu emette anche raggi  $\gamma$  a bassa energia a 208 e 113 keV rispettivamente con abbondanza del 10% e il 6%, il che consente la scintigrafia e la successiva dosimetria con lo stesso composto terapeutico. L'intervallo  $\beta$  più breve del <sup>177</sup>Lu fornisce una migliore irradiazione dei piccoli tumori, in contrasto con l'intervallo  $\beta$  più lungo del <sup>90</sup>Y che consente un'irradiazione più uniforme nei tumori di grandi dimensioni che possono mostrare un assorbimento eterogeneo.

Solitamente la PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE viene somministrata per via endovenosa in più cicli. La massima attività cumulativa somministrabile dipende dall'irradiazione dei reni, che sono gli organi dose-limitante. La soglia di dose assorbita è convenzionalmente fissata a 25-27 Gy o a  $\sim$  40 Gy per una dose biologica efficace. L'infusione concomitante di una soluzione di aminoacidi ha effetto protettivo nei confronti dei reni. Generalmente, gli effetti collaterali acuti lievi correlati agli aminoacidi sono nausea e vomito, mentre quelli correlati alla PRRT sono affaticamento, lieve perdita di capelli e raramente l'esacerbazione di sindromi da carcinoidi<sup>47</sup>.

La PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE viene generalmente utilizzata dopo il fallimento delle terapie mediche nei P-NET avanzati e progressivi (Fig. 3).



**Fig. 3:** P-NET G2 non resecabile in uomo di 48 anni  
**A** <sup>111</sup>In-Octroskan di base; **B** <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 24 ore dopo il primo ciclo di terapia PRRT; **C** <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 24 ore dopo il terzo ciclo di terapia PRRT.

L'efficacia in termini di tasso di controllo della malattia (Disease Control Rate, DCR), sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS),

sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e miglioramento della qualità della vita (Quality of Life improvement) mediante il controllo dei sintomi indotti dagli ormoni è ampiamente nota.

Recentemente, Sansovini et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio prospettico di fase II orientato sulla patologia dei P-NET metastatici G1-G2 trattati con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE<sup>48</sup>. In questo studio, 60 pazienti consecutivi sono stati arruolati per ricevere 5 cicli di terapia ad intervalli da 6 a 8 settimane, con un'attività pianificata per ciclo di 3,7 o 5,5 GBq di <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in base alla presenza o meno di fattori di rischio per reni e midollo osseo. La risposta globale (OR) è stata una risposta completa in 4 casi (6,6%), una risposta parziale in 14 casi (23,3%) e stabilità di malattia in 31 casi (51,7%), con un DCR dell'81,7%. La PFS media (mPFS) è stata di 28,7 mesi (IC al 95% 20,2-53,8) e l'OS media è risultata non valutabile. In questo studio è stato confermato il ruolo prognostico della <sup>18</sup>FDG-PET nei P-NET G1-G2 avanzati, già documentato anche da Severi S et al<sup>49</sup>. Tra i 55 pazienti che hanno eseguito una scansione <sup>18</sup>FDG-PET, 32 (58%) hanno presentato un aumento del metabolismo del glucosio e 23 (42%) sono stati classificati come negativi, indipendentemente dal grado di Ki-67. I pazienti con <sup>18</sup>FDG-PET negativa hanno mostrato risultati significativamente migliori dopo PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE rispetto a quelli con scansioni <sup>18</sup>FDG-PET positive. In particolare, la PFS media nei pazienti con <sup>18</sup>FDG-PET positiva era di 21,2 mesi (IC 95% 18,1-28,7), mentre nel gruppo con <sup>18</sup>FDG-PET negativa era 68,7 mesi (IC 95% 53,4-nr, P <0,0002), indipendentemente dall'attività totale somministrata. La OS media dei pazienti con <sup>18</sup>FDG-PET positiva era 63,8 (IC 95% 28,2-nr), mentre non è stata valutabile nel gruppo con <sup>18</sup>FDG-PET negativa (P = 0,006).

Attualmente diversi studi stanno valutando il potenziale ruolo del <sup>177</sup>Lu-

DOTATATE come trattamento neoadiuvante nei P-NETs non operabili. Nel 2015, uno studio olandese ha riportato risultati incoraggianti in termini di tasso di reseccabilità e mPFS quando l'intervento chirurgico è stato eseguito dopo PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. La mPFS è stata di 69 mesi per i pazienti che hanno subito un intervento chirurgico e di 49 mesi per i pazienti che non sono stati sottoposti ad intervento chirurgico<sup>50</sup>. Inoltre, un altro studio italiano su 20 P-NET ha documentato che i pazienti sottoposti a PRRT neoadiuvante per P-NET metastatici e/o localmente avanzati hanno un rischio inferiore di fistola pancreatica (25% contro 65%, P = 0,011) e un tasso di PFS a due anni del 67%<sup>51</sup>.

Un'altra potenziale applicazione terapeutica del <sup>177</sup>Lu-DOTATATE è il trattamento dei P-NET di alto grado che iperesprimono SSTR<sup>52</sup>.

Nicolini et al. hanno valutato 26 pazienti affetti da GEP-NET con un Ki-67 > 15% che hanno ricevuto un trattamento personalizzato con PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Di tutti i pazienti, 16 avevano Ki-67 tra il 15% e il 35% e 10 pazienti avevano Ki-67 > 35%. Il primo gruppo di pazienti ha mostrato una DCR dell'80% con una mPFS di 20,9 mesi (IC 95% 10,8-28 mesi), mentre il secondo gruppo ha avuto una DCR del 30% e una mPFS di 6,8 mesi (IC 95% 2,1-27 mesi) (p = 0,050)<sup>53</sup>. Sebbene questo sottogruppo di pazienti abbia beneficiato meno dalla PRRT rispetto al gruppo di pazienti con P-NET ben differenziati, l'uso di <sup>177</sup>Lu-DOTATATE nei P-NET di alto grado con una PET-Gallio positiva dovrebbe essere proposto in caso di progressione del tumore dopo la prima linea di terapia medica.

Infine, considerando la loro eterogeneità biologica<sup>54</sup>, l'uso combinato di chemioterapia e PRRT potrebbe avere un'azione sinergica, come già riportato da diversi studi<sup>55-57</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pederzoli P, Bassi C (eds). Uncommon Pancreatic Neoplasms. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2013.
2. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 153-71.
3. Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of (68) Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 164-71.
4. Krampitz GW, Norton JA, Poultsides GA, et al. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2012; 147: 820-7.
5. Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg* 2014; 259: 197-203.
6. Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* 2013; 47: 59-79.
7. Su AP, Ke NW, Zhang Y, et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2014; 186: 126-34.
8. Drymousis P, Raptis DA, Spalding D, et al. Laparoscopic versus open pancreas resection for pancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 397-406.
9. Zhang T, Mu Y, Qu L, et al. Accurate combined preoperative localization of insulinomas aid the choice for enucleation: a single institution experience over 25 years. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1282-5.
10. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1621-7.
11. Shimura T, Suehiro T, Suzuki H, et al. Preoperative endoscopic pancreatic stenting for prophylaxis of pancreatic duct disruption during extirpation of a pancreatic head tumor. *Am J Surg* 2007; 194: 553-5.
12. Bosman FTC, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. WHO Classification of Tumours, Vol. 3, 4 ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
13. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120-34.
14. Butturini G, Partelli S, Crippa S, et al. Perioperative and long-term results after left pancreatectomy: a single-institution, non-randomized, comparative study between open and laparoscopic approach. *Surg Endosc* 2011; 25: 2871-8.
15. McMillan MT, Malleo G, Bassi C, et al. Multicenter, Prospective Trial of Selective Drain Management for Pancreatoduodenectomy Using Risk Stratification. *Ann Surg* 2017; 265: 1209-18.
16. Burkhart RA, Gerber SM, Tholey RM, et al. Incidence and severity of pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 217-25.
17. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Neuroendocrine Tumors (Version 2.2016). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).
18. Tamura K, Nishimori I, Ito T, et al. Diagnosis and management of pancreatic neuroendocrine tumor in von Hippel-Lindau disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4515-8.
19. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011; 150: 75-82.
20. Cingarlini S, Ortolani S, Salgarello M, et al. Role of Combined 68Ga-DOTATOC and 18F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnostic Workup of Pancreas Neuroendocrine Tumors: Implications for Managing Surgical Decisions. *Pancreas* 2017; 46: 42-7.
21. Sugimoto M, Takagi T, Hikichi T, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration for pancreatic neuroendocrine tumor grading. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8118-24.

22. Bergeron JP, Perry KD, Houser PM, et al. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fine-needle aspiration: potential pitfalls in one institution's experience of 1212 procedures. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 98-107.
23. Prakash L, Lee JE, Yao J, et al. Role and Operative Technique of Portal Venous Tumor Thrombectomy in Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 2011-8.
24. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172-85.
25. Carlini M. *Abdominal NeuroEndocrine Tumors - Monografia* 198 pages. Milan: Springer, 2018.
26. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001; 12: 1139-43.
27. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189-94.
28. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519-23.
29. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2986-91.
30. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 485-8.
31. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin-streptozocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer* 2004; 40: 515-20.
32. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 637-42.
33. Kulke MH, Kim H, Clark JW, et al. A Phase II trial of gemcitabine for metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2004; 101: 934-9.
34. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010; 102: 1106-12.
35. Walter T, Bruneton D, Cassier PA, et al. Evaluation of the combination 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9: 248-54.
36. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762-71.
37. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 614-21.
38. Rivera E, Ajani JA. Doxorubicin, streptozocin, and 5-fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic islet-cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 36-8.
39. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268-75.
40. Saif MW, Kaley K, Brennan M, et al. A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *JOP* 2013; 14: 498-501.
41. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331: 1199-203.
42. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 69-76.

43. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-23.
44. Abdel-Rahman O, Fouad M. Bevacizumab-based combination therapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs): a systematic review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 295-305.
45. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403-410.
46. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-13.
47. Kwkkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220-6.
48. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177Lu-D OTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 490-9.
49. Severi S, Nanni O, Bodei L, 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: 881-8.
50. van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, et al. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med* 2015; 56: 1647-53.
51. Partelli S, Perali C, Bertani E, et al. Outcome of Surgical Resection after Neoadjuvant Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Case-Matched Analysis. *Endocrine Abstract NANETS* 2016; 46: P28.
52. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 186-94.
53. Nicolini S, Severi S, Sansovini M, et al. Toxicity and efficacy profile of PRRT with 177Lu-dotatate in GEP-NEN patients with High Grade Ki67. Poster 179 presented at AIMNXIII National Congress (2–5 March, 2017)
54. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017; 543: 65-71.
55. Claringbold PG, Brayshaw PA, Price RA, et al. Phase II study of radiopeptide 177Lu-octreotate and capecitabine therapy of progressive disseminated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 302-11.
56. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015; 30: 261-9.
57. Kesavan M, Claringbold PG, Turner JH. Hematological toxicity of combined 177Lu-octreotate radiopeptide chemotherapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in long-term follow-up. *Neuroendocrinology* 2014; 99: 108-17.

Prof. Massimo Carlini, Domenico Spoletini, Simonetta Iacovitti, Fabiola Passafiume, Rosa Marcellinaro, Rosa Menditto; Dipartimento di Chirurgia e Divisione di Chirurgia Generale, Ospedale S. Eugenio, ASL Roma 2

Per la corrispondenza: maxcarlini@tiscali.it