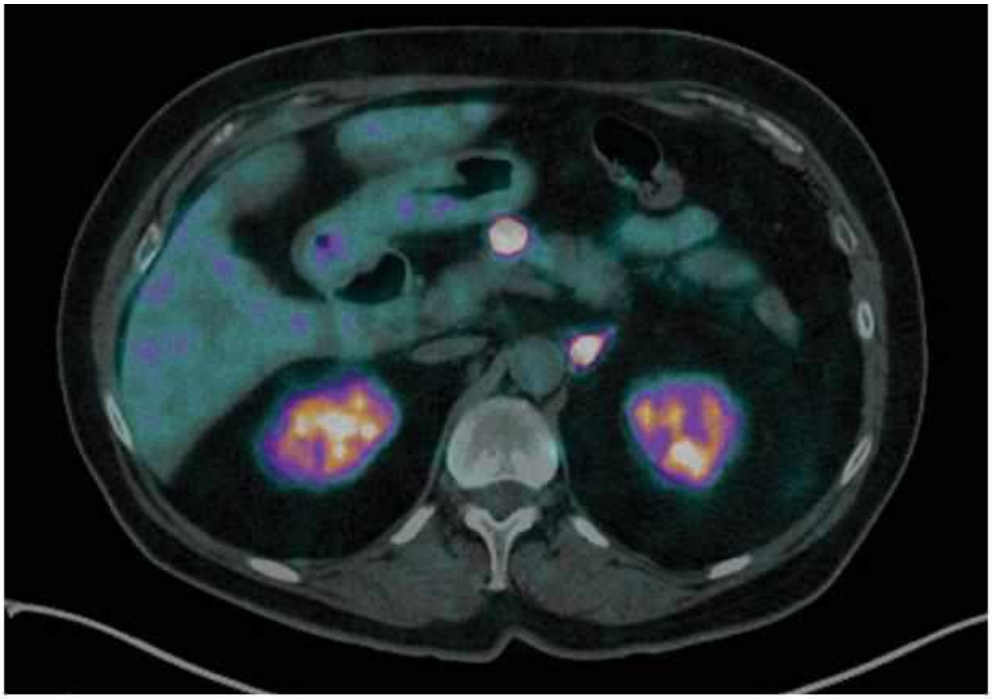
QUIZ 153

Cosa oltre la chirurgia?

Una donna di 44 anni accede alla U.O. di Endocrinologia per riscontro di lesione nodulare al passaggio testa-corpo del pancreas di 15x12x13 mm, ipervascolarizzata e compatibile con neoplasia neuroendocrina, riscontrata incidentalmente alla TC addome con mdc effettuata per follow up di cisti renali.

Anamnesi familiare: mamma con pregressa paratiroidectomia inferiore sx per adenoma paratiroideo associato ad iperparatiroidismo primario ipercalcemico.

Anamnesi fisiologica e patologica: 2 gravidanze, cicli regolari, dislipidemia in trattamento con statina, cisti renali bilaterali in follow up urologico.
La paziente nega alvo diarroico, dolore addominale, flushing, calo ponderale, lesioni cutanee (come eritema necrolitico).
Gli esami portati in visione mostrano normali livelli di glicemia, insulina, elettroliti sierici, calcio, fosforo, gastrina ed una normale funzionalità epatica e renale. I livelli di CgA sono di 500 ng/ml (valori normali 19.4-98.1 ng/ml).
Viene eseguita PETcon Ga-DOTATOC che mostra una captazione nella sede della lesione cefalopancreatica, compatibile con lesione ad alta espressione dei recettori della somatostatina (SUV max 93).



Si richiede inoltre una ecoendoscopia con biopsia che depone per NEN pancreatica G1 (Ki 67 1%).
Nella TC addome con mdc non si rilevano lesioni epatiche e le vie biliari e pancreatiche non sono dilatate.
Viene pertanto effettuata diagnosi di neoplasia neuroendocrina pancreatica (p-NEN) G1 non funzionante.
La ricerca di mutazioni MEN1 risulta negativa.
Vista la giovane età, si propone un intervento chirurgico di enucleo resezione della lesione, ma la paziente rifiuta l'intervento.

Qual è la gestione terapeutica più appropriata in alternativa alla chirurgia in questa paziente?

1. *Follow up*
2. *Terapia con analoghi della somatostatina (SSTA)*
3. *Terapia con everolimus*
4. *Terapia radiorecettoriale (Lutathera)*

La Risposta corretta è la n°1

Follow up

Perché:

Le linee guida AIOM 2020, ENETS 2016 ed ESMO 2020 suggeriscono che una strategia di follow up clinico-strumentale può essere intrapresa nei casi di NEN pancreatici localizzati e sporadici <2 cm. La sorveglianza attiva è una valida alternativa alla chirurgia in quanto tali neoplasie presentano un basso potenziale maligno ed evolutivo. Altri parametri (oltre alle dimensioni) che fanno propendere per una sorveglianza attiva sono il grading tumorale G1 (o basso G2), l'assenza di sintomi clinici/segni di invasività o segni radiologici di malignità, l'età avanzata (solitamente >65 anni), la presenza di importanti comorbidità, il desiderio del paziente di non sottoporsi a chirurgia, la localizzazione nella testa del pancreas (per cui andrebbe eseguito un intervento demolitivo come la duodenocefalopancreasectomia). Il follow up dovrebbe essere effettuato ogni 6-12 mesi con EUS, TC o RM, monitorando eventuali incrementi dimensionali della neoplasia. Qualora le

dimensioni tumorali aumentassero di 0.5 cm/anno o nel caso in cui la neoplasia raggiungesse dimensioni >2 cm andrebbe eseguito un intervento chirurgico [1-4].

Al momento non sono presenti studi che valutino l'efficacia degli SSTA in NEN pancreatici <2 cm non sindromici. Un recente studio prospettico di Faggiano ha valutato l'efficacia del trattamento con Lanreotide LAR 120 mg/28 giorni come terapia antiproliferativa in pazienti con MEN 1 e NEN pancreatici <2 cm, suggerendo l'utilizzo di questi farmaci per ridurre la progressione tumorale e per ritardare/evitare il trattamento chirurgico. Nello specifico, i pazienti posti in terapia con lanreotide presentavano una maggiore PFS (progression free survival) rispetto al gruppo in sorveglianza attiva. È stata inoltre riportata una riduzione/scomparsa della lesione neoplastica in circa 1/3 dei pazienti trattati con SSTA mentre una riduzione tumorale non è stata identificata in nessun paziente posto in sorveglianza attiva [5]. Nei casi di p-NEN localmente avanzato (non resecabile) o metastatico, non rapidamente progressivo, con basso Ki67, il trattamento con SSTA dovrebbe essere preso in considerazione [1-4].

La terapia radiorecettoriale (Lutathera) e il trattamento con Everolimus sono seconde linee terapeutiche nei GEP NEN ben differenziati (G1 e G2), metastastici o in progressione, non resecabili chirurgicamente. Per l'utilizzo del Lutathera è necessario che la neoplasia sia positiva ai recettori per la somatostatina [1-4].
È stato inoltre descritto l'utilizzo della terapia radiorecettoriale (PRRT) come trattamento neoadiuvante per ridurre il bulking tumorale in previsione di chirurgia in NEN metastatici ben differenziati [6]

Biliografia di riferimento

1) Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2016;103(2):153-71.
2) Linee guida NEOPLASIE NEUROENDOCRINE. AIOM 2020.
3) Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(7):844-860.
4) Chua TC, Yang TX, Gill AJ, Samra JS. Systematic Review and Meta-Analysis of Enucleation Versus Standardized Resection for Small Pancreatic Lesions. Ann Surg Oncol. 2016 Feb;23(2):592-9.
5) Faggiano A, Modica R, Lo Calzo F, Camera L, Napolitano V, Altieri B, de Cicco F, Bottiglieri F, Sesti F, Badalamenti G, Isidori AM, Colao A. Lanreotide Therapy vs Active Surveillance in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors < 2 Centimeters. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan 1;105(1): dgz007
6) Zanata I, Ambrosio MR, Zatelli MC. Neoadjuvant PRRT for advanced pNEN: an unusual highlander. Endocrine. 2021.

AUTORI
Ludovica Aliberti lbrlvc@unife.it
Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it

UO di Endocrinologia e Malattie del Ricambio.
UOL Sezione di Endocrinologia. Medicina Interna e Geriatria.
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara