

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

8-11 gennaio 2020 - Roma



Terapie innovative nei NET: un caso di NET Pancreatico Metastatico

Tutor: Antonio Bianchi

Specializzando: Lorenzo Zelano

Gemelli

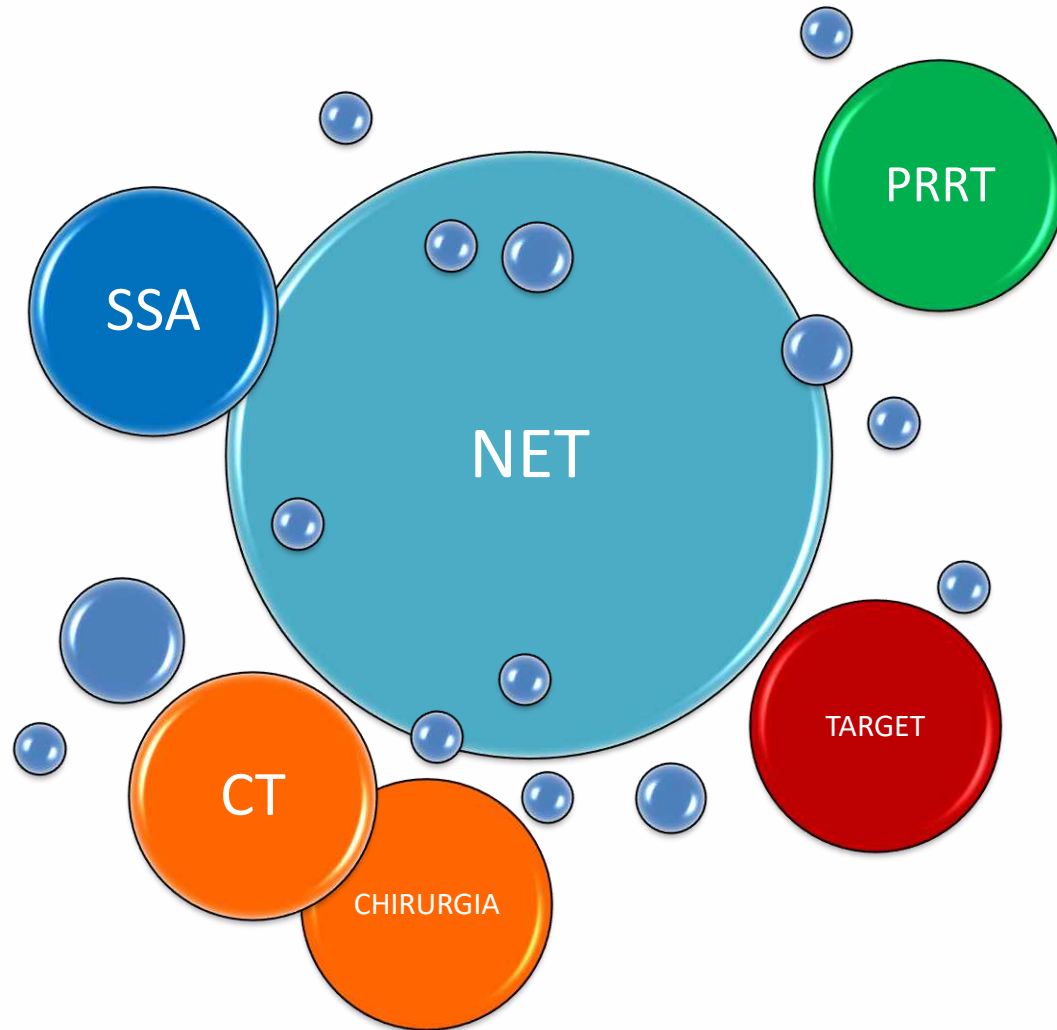


Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

Divisione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli"
IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore
ENETS Center of Excellence

www.neuroendocrini.net

Roma



CASO CLINICO

A.P. 48 anni, maschio Pc 84 Kg Altezza 185 cm

Anamnesi: Ndr

Nel mese di agosto 2012 (41 anni) il paziente si accorgeva di una tumefazione in sede sovraclaveare sinistra e contestualmente compariva dolore subcontinuo in sede epi-mesogastrica irradiato all'ipocondrio di sinistra.

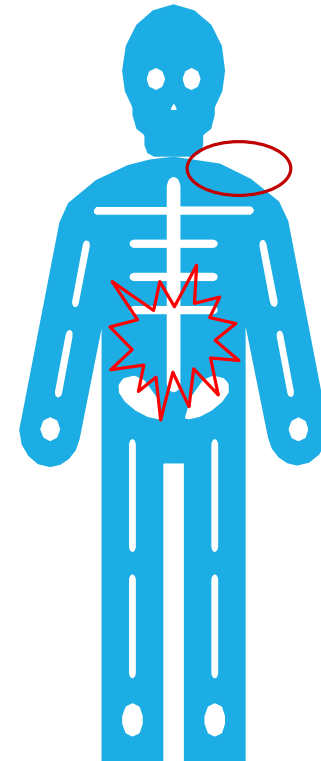
EO: Linfonodo sovraclaveare sinistro di consistenza dura, ipomobile e lievemente dolente alla palpazione.

Ecografia del collo: pacchetto linfonodale di circa 4 cm.

Esame citologico su ago-aspirato: cellule neoplastiche positive per CgA e sinaptofisina.

CgA: 45.1 ng/mL (19-98) **Enolasi:** 17.7 ng/mL (<16)

Non evidenza di segni e sintomi ascrivibili a secrezione ormonale





QUESITO 1: Nel sospetto clinico di Tumore Neuroendocrino il principale approccio diagnostico è rappresentato da:

A. Esecuzione di PET/TC con ^{18}F FDG per la caratterizzazione metabolica

B. Esami strumentali di stadiazione ed esame istologico della lesione

C. Dosaggio ormonale, anche in assenza di sintomatologia clinica

D. Asportazione chirurgica ed esame istologico della lesione

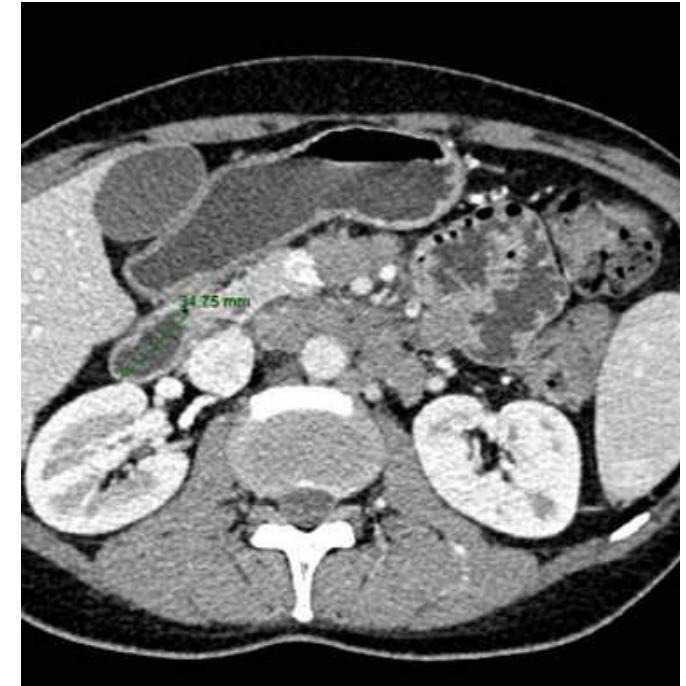


DIAGNOSI E STADIAZIONE

TC total body: **nodulo ipodenso a carico della testa-istmo del pancreas** (2.2 cm), indissociabile da **metastasi linfonodali** peripancreatiche, in parte conglobate; multiple metastasi linfonodali in sede retrocrurale, interporto cavale, intercavaoortica, pre e para-aortica, all'ilo epatico e nel ventaglio mesenterico; **pacchetto linfonodale in sede sovraclaveare sinistra** (5 cm).


Ecoendoscopia con **multiple ago-biopsie** a livello della neoplasia pancreatica, di un linfonodo in sede celiaca e di un pacchetto linfonodale in corrispondenza della coda del pancreas: cellule di **tumore neuroendocrino** (IHC positiva per CgA, sinaptofisina e CDX2; **Ki-67 di circa il 5%**).

NET G2 del PANCREAS con RIPETIZIONI ADDOMINALI E SOVRACLAVEARI





QUESITO 2: In caso di Tumore Neuroendocrino G2 del pancreas risulta fondamentale al fine di garantire un corretto iter diagnostico-terapeutico:

- A. Esecuzione di PET/TC con ^{18}F FDG per la caratterizzazione metabolica, soprattutto nei casi di progressione di malattia
 - B. Prelievo bioptico delle eventuali lesioni a distanza raggiungibili per la caratterizzazione dell'indice proliferativo
 - C. Esecuzione di PET/TC con ^{68}Ga DOTATOC per la valutare l'espressione recettoriale ed il completamento della stadiazione
 - D. Scintigrafia ossea con ^{99}Tc
- 

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA

PET-TC con ^{68}Ga Dotatoc: mostrava un'**umentata captazione del tracciante recettoriale** a livello della neoplasia pancreatico e delle multiple metastasi linfonodali in sede addominale e sovraclaveare sinistra.

PET-TC con ^{18}F FDG documentava un' **umentata attività metabolica** in corrispondenza dell'istmo pancreatico e delle multiple metastasi linfonodali.

Asportazione di **linfonodo in sede sovraclaveare sinistra**. Esame Istologico: **tumore neuroendocrino G2 (ki67 19%)**.

Dal novembre 2012 si intraprendeva [Lanreotide](#) (120 mg 1 fl sc ogni 28 giorni), tutt'ora in corso.

TC TB di febbraio 2013: **riduzione dimensionale** della neoplasia della testa-istmo del pancreas (1 vs 2.2 cm) e delle multiple metastasi linfonodali addominali e sovraclaveare sinistra (3.2cm vs 5 cm).

- ❖ Indicazioni: prima linea nei NEN esprimenti SSTR (2,5) secernenti, avanzati o in progressione
- ❖ Azione antisecretiva ed antiproliferativa
- ❖ Octreotide LAR 30 mg / Lanreotide LAR 120 mg
- ❖ Effetti Avversi: GI, colelitiasi, bradicardia

TERAPIA CITORIDUTTIVA

Al fine di potenziare la **citoriduzione** per un eventuale approccio locoregionale, dal luglio 2013 veniva intrapreso trattamento sistemico con l'associazione **Adriamicina, Streptozotocina, 5-Fluoruracile** ogni 28 giorni, di cui venivano completati 6 cicli, ben tollerati.

La TC TB dopo terapia mostrava una **riduzione della neoplasia** pancreatico, delle metastasi linfonodali addominali e sovraclavare sinistra.

Ciononostante **si escludeva l'intervento chirurgico** per l'alto rischio sia di residuo macroscopico di malattia sia complicanze post-chirurgiche.

TERAPIA TARGET

Successiva stabilità clinica e strumentale in corso di terapia con solo lanreotide

Dal mese di agosto 2017 si assisteva a **ripresa del dolore addominale** in epimesogastrio irradiato al fianco sinistro con esacerbazioni di tipo colico.

La PET/TC con ¹⁸FDG mostrava una **progressione** di malattia, in particolare a livello dei linfonodi peripancreatici e sovraclavari.

Da settembre 2017 si iniziava terapia con **Everolimus** 10 mg, 1 cp die.

- ❖ Indicazioni: terapia citoriduttiva a scopo neoadiuvante o NEN in progressione nonostante altre terapie

- ❖ Ruolo della streptozotocina

- ❖ Indicazioni: pNEN metastatici o localmente avanzati

- ❖ Inibitore mTOR (Everolimus) inibitore TK (Sunitinib)

- ❖ Effetti avversi: GI, ematologici, IA, eritrodisestesia p-p



QUESITO 3: In caso di Progressione di Malattia in NET G2 pancreatico, già in terapia con SSA, NON rappresenta una immediata opzione terapeutica:

A. Terapia sistemica con Cisplatino – Etoposide

B. Terapia targeted con Everolimus o Sunitinib

C. Terapia sistemica a scopo citoriduttivo per successivo approccio locoregionale

D. Terapia radio-recettoriale



TERAPIA RADIO-RECETTORIALE

In corso di terapia con Everolimus si assisteva a persistenza della **sintomatologia dolorosa**, scarsamente responsiva alla terapia antalgica in atto; comparsa di petecchie associate a **piastrinopenia**. Alla PET/TC con ⁶⁸Gallio di luglio 2018: **Progressione di Malattia in sede Polmonare**.

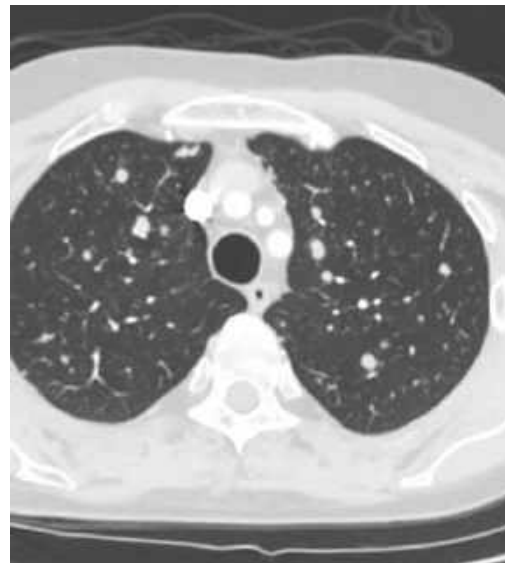
Si sospendeva Everolimus e si indirizzava il paziente presso il centro di Meldola per intraprendere terapia radio-recettoriale mediante [Octreotide marcato con Lutetio 177](#).

Venivano effettuate 5 sedute, ottenendo un netto miglioramento del dolore ed una consistente **Risposta Parziale**.

TC total body Ottobre 2019:

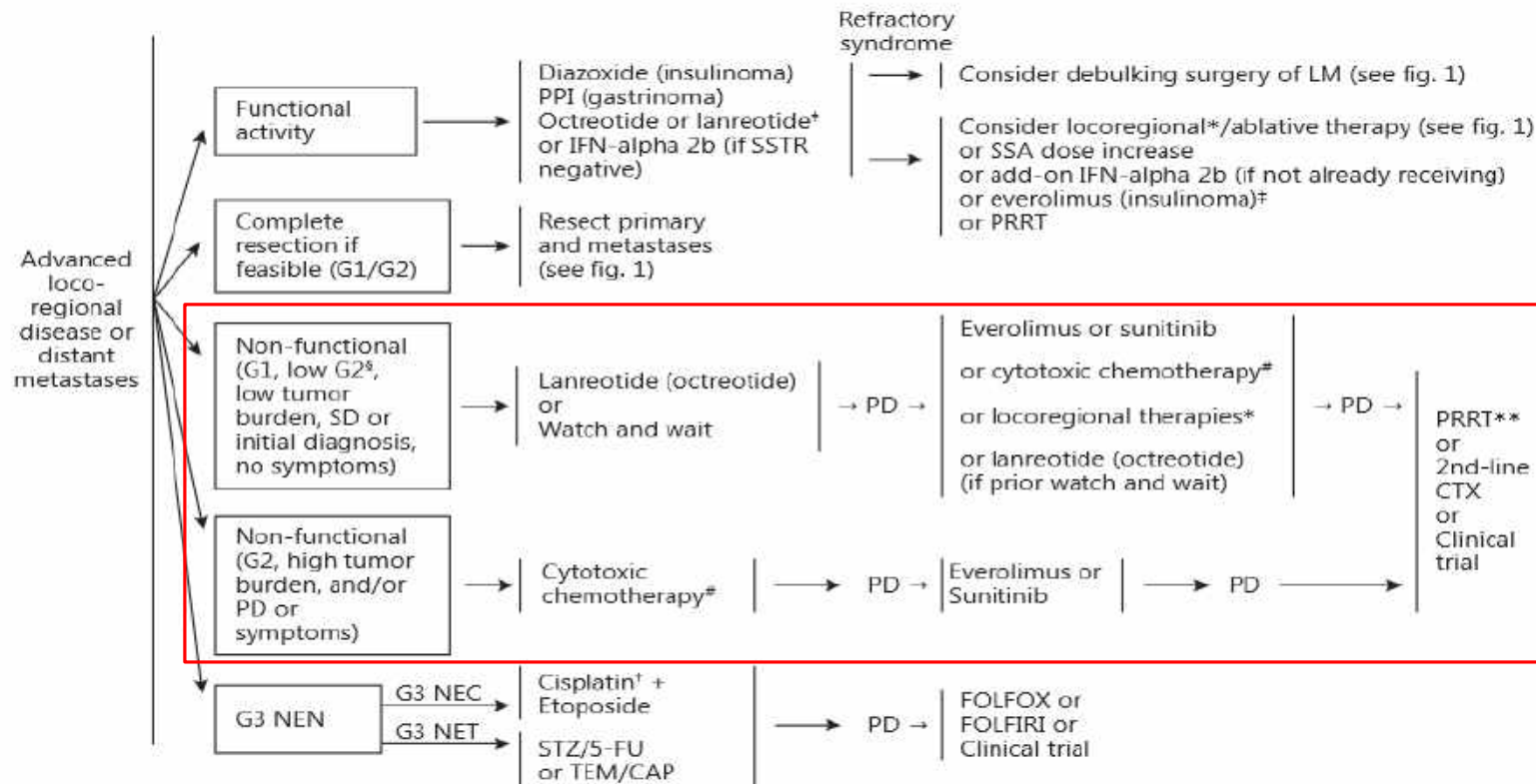
- ✓ Notevole riduzione complessiva del numero e delle dimensioni di molteplici delle lesioni ripetitive polmonari.
- ✓ Ridotta la linfadenomegalia sovraclaveare sin con asse corto di 9 mm vs 20 mm.
- ✓ Riduzione dimensionale della neoplasia primitiva dell'istmo pancreatico (2.7 vs 4 cm); Ridotte nettamente le superfici di contatto con strutture critiche e ripristinati i piani di clivaggio con l'antro gastrico e il duodeno.
- ✓ Concordante è la riduzione delle masse linfonodali e del tessuto destrutturato lomboaortico attorno ai grossi vasi, senza aree di asimmetrico potenziamento quale espressione della risposta alla terapia effettuata.
- ✓ Sostituito il surrene sin ; ipotrofico il surrene dx

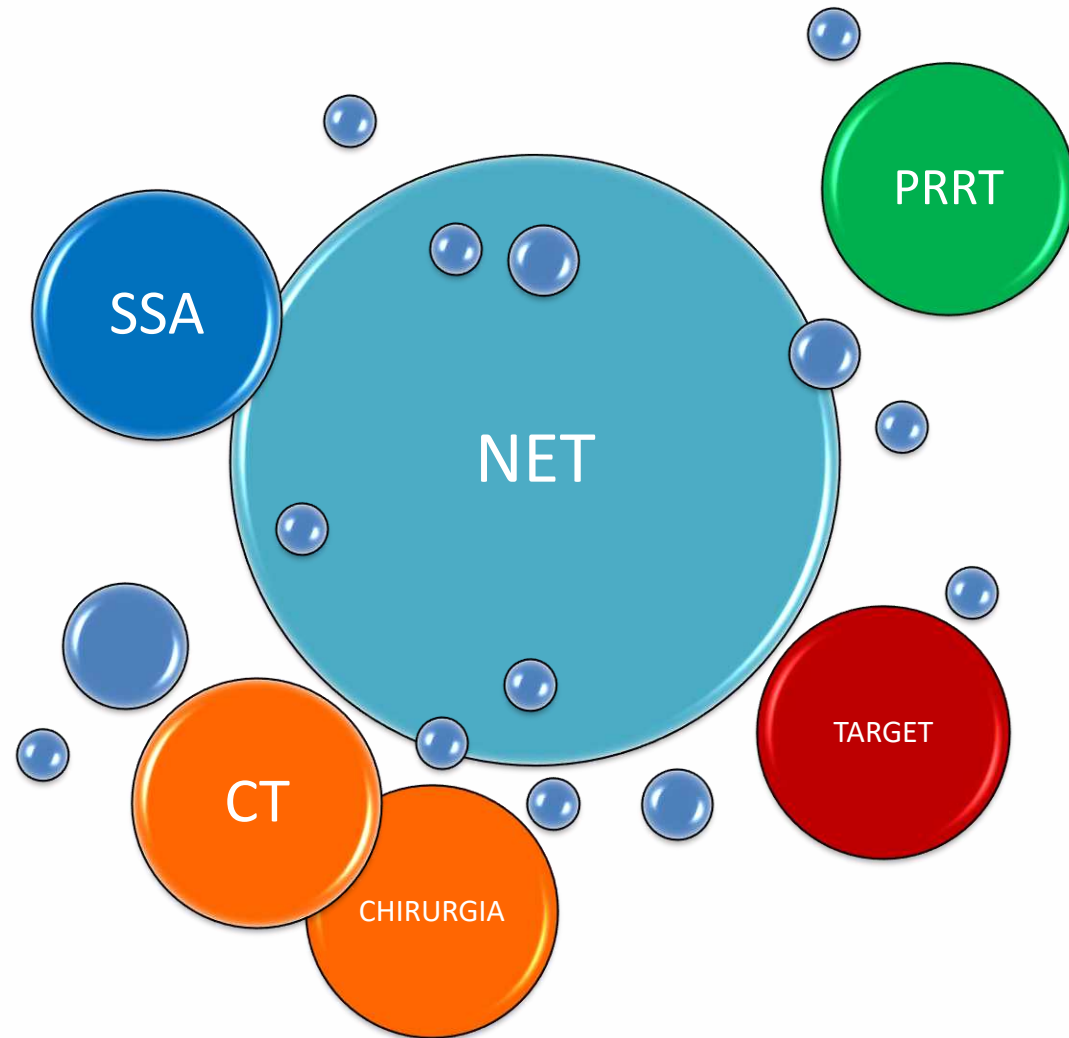
Conclusioni: netto miglioramento dell'impegno secondario polmonare e ridotto anche il carico neoplastico addominale.



- ❖ Indicazione: GEP-NET, ben differenziati (G1, G2), in Progressione o Localmente Avanzati
- ❖ 4 cicli da 200 mCi Associabile a SSA
- ❖ Requisiti: consenso di un Tumor Board dedicato; espressione recettoriale
- ❖ Effetti collaterali: nausea, vomito, alterazioni ematologiche

QUALI OPZIONI FUTURE?





GRAZIE

A large yellow cloud shape containing the word "GRAZIE" in red capital letters.