

Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) sulla diagnosi, prevenzione e gestione della sindrome da carcinoide e della crisi da carcinoide in corso di terapia Medico-Nucleare con radioligandi (RLT).



ABSTRACT

La sindrome da carcinoide rappresenta la più frequente sindrome ormonale associata ai tumori neuroendocrini (NET) ed è caratterizzata da manifestazioni cliniche sistemiche e complicanze a lungo termine, tra cui la cardiopatia da carcinoide. La crisi da carcinoide (CC), evento raro ma potenzialmente fatale, dovuta al massivo rilascio di sostanze ormonali e vasoattive, costituisce la complicanza acuta più grave della sindrome; può insorgere in condizioni di stress da procedure chirurgiche, interventistiche e terapia con radioligandi (RLT). Deve essere pertanto prevenuta, prontamente riconosciuta e gestita.

La RLT rappresenta un trattamento di Medicina Nucleare efficace nei pazienti con NET avanzati o progressivi; nei pazienti sindromici può agire come fattore scatenante di crisi, con rilevanti implicazioni cliniche e organizzative. Le evidenze disponibili sono limitate e derivano prevalentemente da studi osservazionali, casi clinici e documenti di consenso.

Queste raccomandazioni sono state sviluppate attraverso un consenso multidisciplinare di esperti coinvolti nella gestione dei pazienti con NET, basato sulla discussione strutturata e sull'analisi della letteratura scientifica disponibile; riguardano l'identificazione dei pazienti ad alto rischio, la valutazione pre-trattamento, le strategie di prevenzione/premedicazione, la gestione della CC durante e dopo RLT e il monitoraggio clinico post-procedura, con attenzione a sicurezza del paziente, radioprotezione e armonizzazione dei percorsi assistenziali. Intendono fornire indicazioni operative condivise per riconoscimento, prevenzione e gestione della CC nei pazienti sottoposti a RLT, supportare i professionisti sanitari nel garantire un utilizzo appropriato e sicuro della RLT, contribuire al miglioramento della qualità dell'assistenza.

Queste raccomandazioni devono essere considerate nel contesto delle buone pratiche di Medicina Nucleare e non sostituiscono alcuna disposizione legale/normativa nazionale o internazionale.

Numero di Raccomandazioni elaborate: 9

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

Comitato tecnico scientifico

Maria Luisa De Rimini (Direttore UOC Medicina Nucleare AORN Dei Colli, Napoli, Italia) Presidente AIMN

Francesco Panzuto (Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Unità Malattie Digestive, Centro di Eccellenza ENETS Ospedale Universitario Sant'Andrea, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia), Presidente ITANET

Antongiulio Faggiano (Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Ospedale Universitario Sant'Andrea, Centro di Eccellenza ENETS, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia)

Panel di esperti

Anestesisti

Pierpaolo Salsi (Reparto di Chirurgia Generale e Specialistica, Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS Di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia)

Daniele Sances (Divisione di Anestesia e Terapia Intensiva, Istituto Europeo Di Oncologia, IRCCS, Milano, Italia)

Chirurghi

Stefano Partelli (Facoltà di Medicina, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia; Centro di Ricerca Traslazionale e Clinica sul Pancreas, Unità di Chirurgia Pancreatica e dei Trapianti, Istituto Scientifico IRCCS San Raffaele, Milano, Italia)

Endocrinologi

Manuela Albertelli (Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova, Genova, Italia; Endocrinologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia)

Annamaria Colao (Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia)

Francesco Ferrà (Dipartimento di Patologia Umana dell'Età Adulta e dell'Infanzia "G. Barresi", Università di Messina, Messina, Italia)

Gastroenterologi

Maria Rinzivillo (Unità Malattie Digestive, Dipartimento di Scienze Chirurgico-Mediche e Medicina Traslazionale, Ospedale Universitario Sant'Andrea, Centro di Eccellenza ENETS, Università La Sapienza di Roma, Roma, Italia)

Medici Nucleari

Mirco Bartolomei (Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Universitario di Ferrara, Ferrara, Italia)

Rexhep Durmo (Unità di Medicina Nucleare, Azienda Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia)

Angelina Filice- **CHAIR**- (Unità di Medicina Nucleare, Azienda Sanitaria Locale - IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italia)

Chiara Maria Grana (Divisione di Medicina Nucleare, Istituto Europeo Di Oncologia, IRCCS, Milano, Italia)

Secondo Lastoria (Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Fondazione Senatore G. Pascale, Napoli, Italia)

Marco Maccauro (Dipartimento di Medicina Nucleare, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italia)

Luca Urso (Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, Ferrara, Italia; Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Universitario di Ferrara, Ferrara, Italia)

Gruppo di Lavoro metodologico

Riccardo Laudicella (Medicina nucleare, Dipartimento di Scienze biomediche e odontoiatriche e Imaging morfologico, Università di Messina, Messina, Italia)

Roberta Modica (Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II di Napoli, Napoli, Italia)

Valeria Pirro (Responsabile RLT, Struttura Complessa di Medicina Nucleare, Ospedale Ordine Mauriziano Umberto I, Torino, Italia)

Revisori esterni indipendenti

Non è stata effettuata una revisione esterna formale; il documento è stato condiviso e discusso tra le società scientifiche coinvolte e con due esperti specialisti in Medicina Nucleare a supporto e garanzia della consultazione pubblica: Dott. Stefano Panareo, Direttore Struttura Complessa Medicina Nucleare - Centro PET Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena e Dott.ssa Maddalena Sansovini, Responsabile di S.S. Medicina Nucleare Terapia, Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST srl Meldola (FC). E' stata richiesta una revisione esterna alla Società Scientifica SIRM, che ha individuato come riferimento esperto per patologia il prof. Damiano Caruso, Professore Associato di Radiologia presso l'Università La Sapienza di Roma.

Il paper originale da cui è derivato questo documento è stato comunque sottoposto a rigorosa revisione anonima esterna da parte di due Esperti Internazionali selezionati dalla rivista "European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging" (Springer) con Impact Factor di 7.6.

Verrà effettuata una consultazione pubblica di 15 giorni in cui la bozza del documento sarà sottoposta a professionisti sanitari, esperti di metodologia, società scientifiche, rappresentanti istituzionali e, ove pertinente, rappresentanti dei pazienti, con l'obiettivo di raccogliere osservazioni strutturate e motivate. Tutti i commenti pervenuti saranno valutati in modo sistematico dal gruppo di sviluppo, considerando la loro rilevanza, la coerenza con il corpo delle evidenze disponibili e il potenziale impatto sulle raccomandazioni e sulla loro applicabilità. Eventuali modifiche al documento saranno introdotte sulla base di decisioni collegiali e adeguatamente documentate.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BPCA

N°	RACCOMANDAZIONE	RAZIONALE SCIENTIFICO	CLASSE	LIVELLO
1	<p>È raccomandato che i pazienti affetti da NET con sindrome da carcinoide candidati a RLT siano sottoposti, prima del trattamento Medico-Nucleare, a una valutazione clinica e biochimica finalizzata all'identificazione dei principali fattori di rischio per crisi da carcinoide, quali la presenza di una sindrome da carcinoide non adeguatamente controllata, un elevato carico tumorale, in particolare epatico (per una migliore definizione del quale è utile effettuare una RM con DWI e mdc epatospecifico), l'aumento dei marcatori biochimici di attività secretoria (SHIAA nelle urine 24 h), la presenza di cardiopatia da carcinoide e una storia di precedenti episodi di crisi carcinoide.</p> <p><i>Livello di accordo: 9; Consenso: raggiunto</i></p>	<p><i>La crisi da carcinoide è una complicanza acuta potenzialmente fatale, associata a un rilascio massivo di mediatori vasoattivi. Studi osservazionali e serie di casi indicano che il rischio di crisi è maggiore nei pazienti con sindrome da carcinoide attiva, elevato burden tumorale, in particolare epatico, e aumentati livelli di marcatori biochimici. Una valutazione pre-trattamento sistematica consente di identificare i pazienti a maggior rischio e di adottare strategie preventive e di monitoraggio dedicate.</i></p>	I	C
2	<p>È raccomandato valutare la presenza e la severità della cardiopatia da carcinoide nei pazienti con sindrome da carcinoide candidati a RLT mediante anamnesi mirata, esame clinico, dosaggio del frammento ammino-terminale del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) ed ecocardiografia e/o cardioTC e/o cardioRM.</p> <p><i>Livello di accordo: 9; Consenso: raggiunto</i></p>	<p><i>La cardiopatia da carcinoide rappresenta una delle principali complicanze croniche della sindrome da carcinoide ed è associata a prognosi sfavorevole e aumentato rischio di instabilità emodinamica durante procedure stressogene. L'ecocardiografia è il gold standard diagnostico per la cardiopatia da carcinoide e, insieme ai biomarcatori cardiaci, consente una stratificazione del rischio utile a orientare le decisioni cliniche e organizzative prima della RLT. Possono essere utilizzate anche la cardioTC e/o la cardioRM, in accordo con le linee guida ENETS.</i></p>	I	C
3	<p>Lo stato nutrizionale dei pazienti con tumori neuroendocrini e sindrome carcinoide candidati a terapia Medico-Nucleare con radioligandi (RLT) dovrebbe essere valutato prima del trattamento, durante e nel follow up; dovrebbero essere adottati, ove necessario, interventi nutrizionali mirati prima e durante il trattamento, in considerazione del rischio di malnutrizione e squilibri idroelettrolitici.</p>	<p><i>I pazienti con sindrome da carcinoide presentano frequentemente alterazioni dello stato nutrizionale, correlate a diarrea cronica, malassorbimento, aumento del dispendio energetico e carenze nutrizionali, in particolare di niacina. La malnutrizione può contribuire a un peggioramento della tolleranza ai trattamenti, a un aumento del rischio di complicanze e</i></p>	I	C

		<p>a una riduzione della qualità di vita. Vi sono altresì alcuni alimenti (ad esempio ad elevato contenuto di triptofano) da evitare nei giorni precedenti alla RLT. Sebbene le evidenze derivino prevalentemente da studi osservazionali e dal consenso di esperti, una valutazione nutrizionale sistematica e un supporto nutrizionale appropriato rappresentano una componente rilevante della gestione globale del paziente con sindrome carcinoide sottoposto a RLT.</p>		
	<p><i>Livello di accordo: 8; Consenso: raggiunto</i></p>			
4	<p>È raccomandato ottimizzare la terapia con analoghi della somatostatina nei pazienti con sindrome da carcinoide non adeguatamente controllata prima dell'esecuzione della RLT, evitando comunque la sospensione del trattamento in presenza di sintomatologia attiva.</p>	<p><i>Gli analoghi della somatostatina rappresentano il trattamento di base della sindrome da carcinoide e riducono il rilascio di mediatori vasoattivi. La sospensione o l'inadeguato controllo farmacologico nei pazienti sintomatici è associata a un aumento del rischio di crisi carcinoide. Sebbene manchino studi randomizzati dedicati, l'esperienza clinica e i dati di letteratura supportano il mantenimento o l'ottimizzazione della suddetta terapia prima della RLT.</i></p>	I	C
	<p><i>Livello di accordo: 9; Consenso: raggiunto</i></p>			
5	<p>Dovrebbe essere considerata l'adozione di uno schema di premedicazione farmacologica dedicata nei pazienti ad alto rischio di crisi carcinoide sottoposti a RLT, comprendente analoghi della somatostatina a breve durata d'azione e, ove appropriato, corticosteroidi, antiemetici e antistaminici. E' consigliabile fare riferimento allo schema e alle indicazioni riportati nel Position Paper Intersocietario di cui all'Allegato 3.</p>	<p><i>Le evidenze disponibili derivano prevalentemente da serie di casi e documenti di consenso, ma indicano che la premedicazione farmacologica può ridurre l'incidenza e la severità delle crisi da carcinoide associate a procedure stressogene. L'approccio è ampiamente adottato nella pratica clinica dei centri con maggiore esperienza nella gestione dei NET sindromici.</i></p>	IIa	C
	<p><i>Livello di accordo: 9; Consenso: raggiunto</i></p>			
6	<p>È preferibile che nei pazienti con sindrome da carcinoide e/o ad alto rischio di crisi da carcinoide, la RLT sia eseguita in centri ad alto volume di trattamenti e con presenza di una equipe multidisciplinare, con disponibilità di adeguato monitoraggio clinico e supporto anestesio-logico-rianimatorio (presenza fisica dedicata, reperibilità formalizzata e/o accordo strutturato con terapia intensiva in base ai modelli organizzativi locali). Si incoraggia la collaborazione tra i centri con poca o limitata</p>	<p><i>La gestione della crisi da carcinoide richiede un intervento tempestivo e competenze multidisciplinari. L'esecuzione della RLT in centri con esperienza dedicata consente una migliore prevenzione, il riconoscimento precoce delle complicanze e una gestione appropriata delle emergenze, con potenziali benefici in termini di sicurezza del paziente.</i></p>	I	C

	<p>esperienza di gestione della SC e centri a più alto volume di trattamenti, per la gestione di questi pazienti, in considerazione della rarità della complicità in una patologia già di per sé rara.</p> <p><i>Livello di accordo: 8; Consenso: raggiunto</i></p>			
7	<p>È raccomandato interrompere immediatamente la somministrazione della RLT e avviare tempestivamente il trattamento con analoghi della somatostatina per via endovenosa in caso di insorgenza di crisi da carcinoide durante la somministrazione del radiofarmaco. Le successive azioni da intraprendere per la gestione della crisi, volte alla stabilizzazione dei parametri vitali nei pazienti con instabilità emodinamica sono riportate nell'algoritmo contenuto nel Position Paper Intersocietario, Allegato 3.</p> <p><i>Livello di accordo: 9; Consenso: raggiunto</i></p>	<p><i>L'octreotide endovenoso rappresenta il trattamento di prima linea nella gestione della crisi da carcinoide. La somministrazione precoce è associata a un miglior controllo dei sintomi e alla stabilizzazione emodinamica, come riportato in numerosi case report e serie osservazionali. Ottenuta la stabilizzazione emodinamica, il trattamento può essere continuato per via sottocutanea con analoghi a breve emivita.</i></p>	I	C
8	<p>Dovrebbe essere considerato l'impiego di misure di supporto emodinamico e di corticosteroidi sistemici nei casi di crisi da carcinoide con instabilità cardiovascolare non adeguatamente controllata dalla sola somministrazione di analoghi della somatostatina.</p> <p><i>Livello di accordo: 9; Consenso: raggiunto</i></p>	<p><i>Una quota di crisi da carcinoide può presentare instabilità emodinamica severa e refrattarietà al trattamento iniziale. Sebbene le evidenze siano limitate, l'esperienza clinica suggerisce che un approccio integrato con supporto emodinamico possa contribuire al controllo della crisi e alla prevenzione delle complicanze maggiori.</i></p>	IIa	C
9	<p>È raccomandato garantire un periodo di osservazione clinica post-RLT di almeno 24–48 ore nei pazienti con sindrome da carcinoide ad aumentato rischio di crisi da carcinoide e fornire istruzioni e riferimenti per il paziente in caso di comparsa di sintomi tardivi.</p> <p><i>Livello di accordo: 8; Consenso: raggiunto</i></p>	<p><i>Le crisi da carcinoide possono manifestarsi anche a distanza di ore o giorni dalla somministrazione del radioligando. Un'osservazione prolungata consente l'identificazione precoce di segni di instabilità clinica e l'intervento tempestivo, migliorando la sicurezza del paziente.</i></p>	I	C

INDICE

1. Introduzione e razionale.....	9
2. Obiettivi, ambiti di applicazione e coinvolgimento degli stakeholders,,.....	10
2-a. Obiettivi generali delle RBPCA e benefici attesi	10
2-b. Popolazione a cui si applicano le RBPCA	
2-c. Modalità con cui sono stati acquisiti i punti di vista e le preferenze della popolazione target	
2-d. Descrizione degli utilizzatori target delle RBPCA	
3. Metodi.....	11
3-a. Ricerca bibliografica	
3-b. Metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni	
4. Sintesi delle evidenze e RBPCA.....	13
5. Revisione esterna.....	17
6. Consultazione pubblica.....	17
7. Applicabilità.....	18
6-a. Descrizione dei fattori facilitanti e degli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni nella pratica clinica e clinico-organizzativa	
6-b. Eventuali suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni	
6-c. Indicatori per monitorare l'implementazione delle raccomandazioni	
8. Aggiornamento delle RBPCA.....	23
9. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni.....	23
10. Elenco Allegati.....	23

1. Introduzione e razionale

La sindrome da carcinoide rappresenta la più frequente sindrome ormonale associata ai tumori neuroendocrini (NET) ed è caratterizzata da manifestazioni cliniche sistemiche e da complicanze croniche, tra cui la cardiopatia da carcinoide, che incidono significativamente sulla prognosi e sulla qualità di vita dei pazienti. Tali manifestazioni sono correlate al rilascio di mediatori vasoattivi, in particolare serotonina e tachichinine.

La crisi da carcinoide costituisce la complicanza acuta più grave della sindrome ed è dovuta a un rilascio improvviso e massivo di sostanze biologicamente attive, con conseguente instabilità emodinamica e respiratoria. Sebbene relativamente rara, la crisi da carcinoide rappresenta un'emergenza clinica potenzialmente fatale, che può insorgere spontaneamente o essere precipitata da condizioni di stress procedurale.

La terapia Medico-Nucleare con radioligandi (RLT) rappresenta un trattamento efficace e consolidato nei pazienti con NET avanzati o in progressione. Tuttavia, nei pazienti con sindrome da carcinoide, la RLT può determinare l'insorgenza di crisi da carcinoide durante o dopo la somministrazione del radioligando. Le evidenze disponibili su questo argomento sono limitate e derivano prevalentemente da studi osservazionali, serie di casi e documenti di consenso.

In assenza di raccomandazioni standardizzate, la gestione clinica della sindrome da carcinoide e delle crisi in corso di RLT risulta eterogenea, con potenziali ricadute negative in termini di sicurezza del paziente e appropriatezza dell'assistenza. Il razionale di queste Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) è quindi quello di tradurre le migliori evidenze disponibili e il consenso multidisciplinare degli esperti finalizzate a supportare le decisioni cliniche per l'identificazione precoce dei pazienti a rischio, alla prevenzione delle crisi da carcinoide e alla loro gestione tempestiva, promuovendo un utilizzo appropriato e sicuro della RLT.

2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder

a- Obiettivi generali delle RBPCA e benefici attesi

Le presenti Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) hanno l'obiettivo di supportare l'appropriatezza clinica e la sicurezza nell'utilizzo della terapia Medico-Nucleare con radioligandi (RLT) nei pazienti affetti da NET con sindrome da carcinoide. In particolare, mirano a supportare le decisioni cliniche per l'identificazione dei pazienti a rischio di crisi da carcinoide, per la prevenzione di tali eventi e per la loro gestione tempestiva qualora si verificano durante o dopo la RLT.

I benefici attesi includono la riduzione del rischio di eventi avversi gravi e potenzialmente fatali, una maggiore uniformità dei comportamenti clinici nei diversi contesti assistenziali, il miglioramento della sicurezza del paziente e l'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali.

b- Popolazione a cui si applicano le RBPCA

Le RBPCA si applicano a pazienti adulti (età ≥ 18 anni), di entrambi i generi, affetti da NET con sindrome da carcinoide, con o senza cardiopatia da carcinoide, candidati a terapia Medico-Nucleare con radioligandi o già in trattamento con RLT. Le raccomandazioni sono rivolte in particolare ai pazienti con malattia avanzata o metastatica, nei quali il rischio di crisi da carcinoide è maggiore in relazione al burden tumorale e all'attività secretoria della neoplasia.

c- Modalità con cui sono stati acquisiti i punti di vista e le preferenze della popolazione target

Le RBPCA sono destinate ai professionisti sanitari coinvolti nella gestione dei pazienti con NET sottoposti a RLT, in particolare Medici Nucleari, Endocrinologi, Oncologi, Cardiologi, Anestesiisti-Rianimatori, Chirurghi e Personale Infermieristico. Le raccomandazioni sono inoltre rivolte ai teams multidisciplinari dedicati ai NET, con l'obiettivo di favorire un approccio integrato e condiviso alla gestione della sindrome da carcinoide e delle sue complicanze.

3. Metodi

a- Ricerca bibliografica

È stata effettuata una revisione narrativa con approccio sistematico della letteratura internazionale (linee guida ENETS, consensus, studi osservazionali e case series), anche in considerazione dell'esiguità degli studi disponibili data la rarità della patologia.

L'analisi della letteratura è stata eseguita seguendo le indicazioni del "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Abbiamo effettuato una ricerca bibliografica sistematica sul database PubMed per individuare gli studi pubblicati che descrivessero eventuali crisi da carcinoidi in corso di/successive a RLT. Per la ricerca sono stati utilizzati i seguenti termini: ("RLT" O "radioligand therapy" O "PRRT" O "peptide-receptor radionuclide therapy") E ("Carcinoid crisis" O "carcinoid crises" O "carcinoid syndrome").

La ricerca è stata estesa fino al 31 maggio 2024 e abbiamo incluso articoli originali e anche casi clinici, considerando la rarità dello scenario considerato. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: (1) revisioni sistematiche e meta-analisi; (2) assenza di crisi da carcinoidi; (3) lingua diversa dall'inglese.

Per ogni articolo selezionato, abbiamo raccolto le seguenti informazioni: (1) numero di pazienti; (2) radiofarmaco utilizzato; (3) fattori di rischio per crisi da carcinoidi; (4) premedicazione pre-RLT; (5) sintomatologia della crisi da carcinoidi; (6) trattamento della crisi da carcinoidi; (7) evoluzione della crisi da carcinoidi.

La ricerca bibliografica ha prodotto 150 risultati. Dopo aver esaminato titoli e abstract e applicato i criteri di inclusione ed esclusione, abbiamo selezionato 7 articoli. Il diagramma di flusso che riassume il processo di selezione è riportato nella Fig. 1.

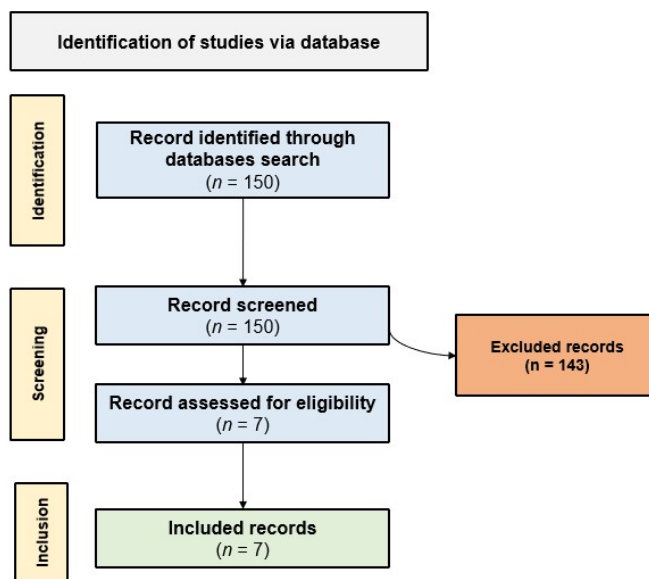


Fig 1. Diagramma di Flusso del Metodo di Selezione

b- Metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni

Le raccomandazioni della presente linea guida sono state elaborate attraverso un processo strutturato di Consensus Conference, in continuità metodologica e scientifica con il Position Paper intersocietario sviluppato da un gruppo multidisciplinare di esperti italiani e pubblicato su *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.

Il processo ha avuto inizio con una riunione strutturata del panel multidisciplinare di esperti, svoltasi in data 8 maggio 2024, durante la quale sono stati definiti l'ambito del documento, i principali quesiti clinici e l'approccio metodologico da adottare. Successivamente, il Gruppo di Lavoro Metodologico ha condotto una ricerca bibliografica sistematica della durata fino al 31 Maggio 2024, basata sui criteri di selezione delle evidenze e sugli standard di buona pratica della medicina basata sulle evidenze, in linea con quanto riportato nel Position Paper di riferimento.

Le evidenze identificate sono state quindi presentate al panel di esperti e discusse in modo approfondito in una serie di incontri online, svolti nelle otto settimane successive, al fine di valutarne qualità, consistenza, rilevanza clinica e applicabilità nel contesto della pratica clinica.

La formulazione delle raccomandazioni è stata successivamente avviata ed è avvenuta mediante deliberazione collegiale, in multiple sedute online dedicate a ciascuna raccomandazione, con l'obiettivo di raggiungere un consenso informato e condiviso.

Il processo si è concluso con la stesura del Position Paper intersocietario, sottomesso il 20 maggio 2025, accettato il 17 settembre 2025 e pubblicato il 7 ottobre 2025, che costituisce il principale riferimento scientifico e metodologico per la presente linea guida.

4. Sintesi delle evidenze e RBPCA

Le prove scientifiche relative alla CC durante o dopo la RLT sono limitate e si basano principalmente su casi clinici. Il primo caso è stato descritto nel 2006 da Davì e colleghi in un uomo di 65 anni con carcinoma bronchiale atipico ben differenziato, in progressione dopo diversi trattamenti, con metastasi epatiche estese. La CC si è verificata dopo il secondo ciclo di RLT (2.6 GBq di $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTATOC}$ co-somministrato con protezione renale). Durante l'infusione di RLT, gli autori descrivono un intenso rossore controllato con anti-istaminici tipo 1 (anti-H1, prometazina 50 mg intramuscolo - IM) e desametasone (4 mg per via endovenosa - EV - in 100 ml di soluzione salina); a causa della persistenza dei sintomi, il paziente ha successivamente ricevuto octreotide (0,5 mg sc 2/die), desametasone (4 mg al giorno) e anti-H1 (oxatomide 30 mg 2/die) dal giorno successivo alla RLT fino alla dimissione. Nonostante la terapia prolungata con anti-H1 a domicilio, il paziente presentava grave flushing, edema labiale e perioculare, diarrea e nausea con aumento della creatinina, dell'azoto ureico nel sangue, della cromogranina A (CgA), del acido 5-idrossiindolacetico (5HIAA), della serotonina ed ipopotassiemia; pertanto, è stato sottoposto a un trattamento intensivo con octreotide per via endovenosa (50 $\mu\text{g}/\text{h}$), anti-H1 e anti-H2 (clorfeniramina 10 mg e ranitidina 50 mg ogni 6 ore) e corticosteroidi (betametasone 4 mg ogni 8 ore), con miglioramenti clinici. Dopo 3 mesi, i marcatori biochimici sono migliorati e la RLT è stata continuata a un'attività inferiore (1.6 GBq al 3° ciclo), compreso il pretrattamento con anti-H1/H2, corticosteroidi e octreotide dal giorno successivo alla RLT, con solo un rossore transitorio dopo l'infusione. Yadav e colleghi hanno descritto il caso di un uomo di 60 anni affetto da carcinoma polmonare sindromico ben differenziato con diverse metastasi epatiche e peritoneali (5HIAA elevato), trattato con analogo della somatostatina (SSA) a lento rilascio (LAR, 20 mg al mese), sottoposto a RLT con $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTANOC}$ (7.4 GBq+protezione renale). La CC è iniziata entro 24 ore dal primo ciclo di RLT con vomito grave, nausea, diarrea, dispnea, rossore del viso, edema, cianosi periferica e tachicardia (ecocardiogramma - TTE - ed elettrocardiogramma - ECG - normali). Il trattamento iniziale ha mostrato una risposta scarsa (octreotide 100 mg e idrocortisone 100 mg EV ogni 8 ore, fluidi EV, antiemetici, antiacidi), mentre il trattamento intensivo (octreotide 100 mg EV ogni 6 ore) ha ottenuto un miglioramento sintomatico dopo 3 giorni. Il paziente è stato quindi dimesso con le seguenti raccomandazioni: octreotide 100 mg ogni 8 ore per 2 settimane, seguito da SSA LAR 30 mg al mese.

Un'altra CC è stata segnalata dal gruppo di Siow Ping in un uomo di 62 anni affetto da carcinoma tipico ben differenziato in progressione, con metastasi multiple al fegato e alle ossa, operato e trattato con SSA LAR 120 mg ogni 2 settimane con aggiunta di octreotide EV a causa di una precedente crisi con grave rossore, diarrea e ipotensione (valori molto elevati di 5-HIAA e CgA; nessun dato per sindrome cardiaca da carcinoma - CHD - che era tuttavia sospetta). Dopo 1 mese dalla sospensione della SSA LAR (rifiutando anche l'octreotide), il paziente è stato sottoposto a RLT con 7.4GBq di $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu}$ dopo premedicazione con antagonista del recettore della serotonina 3 (anti-5-HT₃, granisetron 2 mg), desametasone EV 4 mg e inibitori di pompa protonica (PPI). Ciononostante, il paziente ha avuto una CC con vampate di calore e diarrea 7 ore dopo la RLT, trattata con octreotide 50 $\mu\text{g}/\text{ora}$ EV; tuttavia, gli autori hanno descritto un peggioramento clinico con grave ipotensione, tachicardia, diarrea intensa e vampate di calore diffuse. La risoluzione della crisi è stata ottenuta somministrando fluidi, octreotide

(100 µg/ora EV), SSA LAR (120 mg per via sottocutanea - SC), ranitidina (50 mg EV), clorfeniramina (10 mg EV) e idrocortisone (50 mg EV). L'octreotide è stato ridotto gradualmente di 25 µg ogni ora e poi sospeso 24 ore dopo la RLT, con una terapia di dimissione prescritta che includeva prednisolone (30 mg al giorno per via orale - OS), clorfeniramina (4 mg ogni 8 ore per 3 giorni) e granisetron (1 mg OS in caso di diarrea).

Dhanani e colleghi hanno descritto il caso di una donna di 58 anni con NET sindromico (dolore addominale, vampate di calore, diarrea) dell'intestino tenue con metastasi mesenteriche, epatiche e ossee, operata e trattata con SSA LAR 30 mg (CgA molto elevata). Un TTE eseguito 6 mesi prima della RLT, mostrava una valvola tricuspide normale con rigurgito da lieve a moderato, lieve rigurgito aortico e mitralico (MR), considerato non specifico. La paziente è stata quindi sottoposta a RLT con [177Lu]Lu-DOTATATE: dopo una reazione iniziale alla premedicazione renale con aminoacidi (arginina e lisina) con nausea e vomito trattati con desametasone 8 mg/metoclopramide 10 mg EV, gli autori hanno osservato una CC immediatamente dopo il primo ciclo di RLT (8.1 GBq in 2 ore di infusione) con sincope, vomito, ipotensione (95/40 mmHg), seguita da polso non palpabile e stato di incoscienza con ripresa dopo un ciclo di rianimazione cardiopolmonare (CPR). L'Assistita è stata quindi ricoverata al pronto soccorso, dove le sue condizioni sono peggiorate fino alla scomparsa del battito al polso. Dopo intubazione orotracheale e a causa del fallimento dei tentativi di rianimazione (6 cicli di CPR e 2 mg di adrenalina per via endovenosa), è stato somministrato octreotide (100 µg, 2 dosi, a distanza di due minuti l'una dall'altra) con immediato ritorno al ritmo sinusale (ancora ipertensione). L'infusione di octreotide è stata mantenuta a 50 µg/h e la paziente è stata trasferita all'unità di terapia intensiva (UTI) per la ventilazione invasiva e la terapia standard post-arresto cardiaco, compresa la gestione mirata della temperatura (i campioni hanno mostrato valori molto elevati di 5-HIAA e CgA). È stata estubata il giorno successivo senza segni di insufficienza organica e l'infusione di octreotide è stata sospesa nei 6 giorni successivi. La TTE in terapia intensiva ha mostrato un grave rigurgito valvolare (in particolare tricuspide, TR) con dilatazione del ventricolo destro (angiografia coronarica normale), trattato con sostituzione meccanica delle valvole aortica, mitrale e tricuspide e chiusura di un forame ovale pervio (PFO). L'esame istopatologico delle valvole ha confermato il coinvolgimento da carcinomatoide.

Purtroppo la CC può anche essere fatale: una donna di 51 anni con NET ileale progressivo, sindromico, ben differenziato, secernente serotonina (Ki67 3%) con metastasi epatiche, MR e TR di primo grado al TTE (nessun dato temporale), operata e trattata con SSA (che controllava il rossore), è stata sottoposta a RLT con CC 4 giorni dopo il primo ciclo. Veniva pertanto ricoverata in terapia intensiva a causa di alterazione dello stato di coscienza, delirio progressivo e aumento dei parametri infiammatori (proteina C-reattiva 16 mg/dL, globuli bianchi 23,6 g/L) per sospetta urosepsi da idronefrosi cronica di II grado. Gli autori hanno riportato ipertensione arteriosa tramite catetere arterioso femorale e determinazioni non-invasive ipotensive con progressione di insufficienza epatica e renale (oliguria), delirio, diarrea sanguinolenta e livedo reticolare cutaneo. La TC ha successivamente rivelato una vasocostrizione arteriosa massiva e diffusa con infarto renale, epatico e splenico come sindrome secondaria da basso apporto con insufficienza multiorgano. Gli autori hanno anche descritto un aumento costante dell'indice di resistenza vascolare (riduzione dell'apporto cardiaco), dei marcatori di necrosi miocardica e dell'NT-proBNP (1287 pg/ml, come insufficienza cardiaca progressiva), dei valori di CgA, catecolamina (eccesso

di ammina vasoattiva) e 5-HIAA (meno evidenti rispetto agli altri). Da un punto di vista clinico si evidenziava scompenso idropico periferico con versamenti pleurici bilaterali estesi, oliguria, ipossiemia arteriosa; il trattamento intensivo è risultato inefficace (aumento della dose di octreotide EV fino a 500 µg/h, l'anti-istaminico ciproheptadina per OS, nimodipina, fentolamina e dobutamina) e l'autopsia ha rivelato la progressione della malattia NET nei diversi organi.

Passando agli studi di coorte, il gruppo Erasmus guidato da de Keizer ha riportato solo pochi casi di CC nel primo ciclo RLT di 479 pazienti trattati con [177Lu]Lu-octreotate (7.4 GBq) e protezione renale concomitante. Tutti i pazienti che hanno sviluppato CC (2 bronchiali, 1 dell'intestino tenue) presentavano un aumento dei biomarcatori al basale ed erano già sindromici (rossore, diarrea, ipopotassiemia e/o nausea) e con malattia metastatica estesa (epatica e 2/3 presentavano anche scheletrica). Il trattamento della CC (immediata in 2 casi, dopo 2 giorni in 1) comprendeva octreotide ad alto dosaggio, reintegrazione di liquidi EV e altre misure di supporto (corticosteroidi, antiemetici e/o loperamide) con completo recupero in tutti i casi. In tutti i pazienti sono state prese ulteriori precauzioni prima di proseguire i successivi cicli di trattamento, come il mantenimento della terapia con SSA, somministrazione di corticosteroidi, osservazione prolungata e riduzione della dose di RLT; ciononostante, i 2/3 dei pazienti con precedenti CC immediate hanno sviluppato un'altra crisi. Tapia Rico e colleghi hanno riportato l'esperienza di 2 centri terziari Australiani, con 7/206 pazienti «ad alto rischio» che hanno manifestato una CC entro 12 ore dal primo ciclo di [177Lu]Lu-octreotate (7.4 GBq). I pazienti sono stati considerati «ad alto rischio» a causa di precedenti CC, CgA basale elevata (5/7), metastasi epatiche estese (3/7) e CHD (1/7). La terapia con SSA LAR è stata interrotta 4 settimane prima della RLT e l'octreotide è stato somministrato a 4/7 pazienti; quattro pazienti hanno continuato l'infusione di SSA durante la RLT a causa di sintomi basali incontrollabili e di un elevato carico tumorale. Nonostante la profilassi (blocco istaminergico e serotoninergico, più desametasone), i pazienti hanno manifestato CC dopo la RLT, con uno di questi che ha richiesto supporto emodinamico. Il trattamento delle crisi variava da dosi regolari di octreotide SC a infusioni EV di octreotide (50-100 µg/100 µg/h) con miglioramenti; tuttavia, 5/7 hanno nuovamente manifestato sintomi durante i cicli successivi di RLT. Nella Tabella 1 sono riassunte le CC durante/dopo la RLT sopra menzionate.

Studio	N° e tipo di NET (CHD)	Radiofarmaco (ciclo, dose)	Fattori di rischio	Premedicazione RLT	sintomi della CC	Trattamento CC	Evoluzione
Davi et al.	1 carcinoma bronchiale atipico ben differenziato (no)	[⁹⁰ Y]Y-DOTATOC (2nd, 2.6GBq)	Metastasi epatiche estese	Protezione renale	Rossore persistente al volto e al tronco superiore, severo edema oculare e labiale, diarrea, nausea	octreotide ev, anti-H1/H2, steroidi in s.salina	Miglioramento clinico e prosecuzione della RLT*
Yadav et al.	1 carcinoma bronchiale atipico ben differenziato (no)	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTANOC (1st, 7.4GBq)	Sindrome da carcinoma, metastasi epatiche estese, elevati livelli di 5-HIAA	Protezione renale	Severo vomito, diarrea, dispnea, rossore facciale, edema, cianosi periferica e tachicardia	octreotide ev	Miglioramento clinico
Siow Ping et al.	1 carcinoma bronchiale atipico ben differenziato (no)	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTApeptide (1st, 7.4GBq)	Precedente CC, elevati livelli di 5-HIAA e CgA	anti-5-HT3 per os, steroidi ev, PPI e protezione renale	Severa ipotensione, tachicardia, rossore, diarrea	fluidi ev, octreotide, anti-H1/H2, steroidi, SSA LAR sottocute	Miglioramento clinico
Dhanani et al.	1 NET del piccolo intestino (si)	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTATATE (1st, 8.1GBq)	Sindrome da carcinoma, metastasi epatiche estese, CHD	Protezione renale	Sincope, vomito, ipotensione, assenza di polso, stato di non-coscienza	CPR, adrenalina e octreotide ev**	Miglioramento clinico e prosecuzione della RLT dopo trattamento della CHD
Stenzel et al.	1 NET ileale G2 secernente serotonina (si)	NA	Sindrome da carcinoma, CHD	NA	Alterata coscienza, delirium, oliguria, diarrea ematica, livido reticularis del derma, ipertensione	fluidi massivi e octreotide ev, anti-istaminici, nimodipina, fentolamine e dobutamine per os	Exitus
de Keizer et al.	2 carcinoidi bronchiali, 2 VIPomi, 1 feocromocitoma, 1 NET del piccolo intestino (no)	[¹⁷⁷ Lu]Lu-octreotate (1st, 7.4GBq)	Sindrome da carcinoma, metastasi epatiche, biomarkers elevati	2/6 SSA, 6/6 protezione renale	Rossore, diarrea, nausea, in 2 ipotensione (in 1/2 ischemia cardiaca)	octreotide ad alte dosi, fluidi ev, altre misure di supporto***	Miglioramento clinico e prosecuzione della RLT****
Tapia Rico et al.	NA (si, 1/7)	[¹⁷⁷ Lu]Lu-octreotate (1st, 7.4GBq)	Precedente CC, elevata CgA (5/7), metastasi epatiche (3/7), CHD (1/7)	4/6 octreotide, 7/7 anti-istaminici, anti-serotoninergici, desametasone	Rossore, diarrea, sudorazione profusa e/o dolore addominale in 6/7, peggioramento del rossore e broncocostrizione in 1/7	octreotide anche ev, supporto emodinamico e vasopressorio in 1/7	Miglioramento clinico e prosecuzione della RLT*****

Tabella 1. Riassunto delle CC durante/dopo RLT descritte in letteratura

Legenda: 5-HIAA: acido 5-idrossi-indolacetico (); 5-HT3: anti-5-HT3 antagonisti selettivi del recettore della serotonina; anti-H1/2 anti-istaminici; CHD cuore da carcinoma; CPR rianimazione cardio-polmonare, NA non disponibile; PPI inibitori di pompa protonica; SSA LAR analogo della somatostatina a rilascio prolungato.

*RLT a dose ridotta con premedicazione a base di anti-H1/H2, corticosteroidi e octreotide (solo rossore transitorio)

**CHD trattato con sostituzione meccanica delle valvole aortica, mitrale e tricuspide e chiusura del forame ovale

***corticosteroidi, potassio, antiemetici, fentolamina, bisoprololo, morfina, e/o loperamide

****nonostante le precauzioni, 3 pazienti con precedente CC immediata hanno sviluppato ulteriori crisi

*****5/7 hanno riavuto sintomi sindromici durante i successivi cicli di RLT

5. Revisione esterna

Non è stata condotta una revisione esterna formale e indipendente delle raccomandazioni. Tuttavia, il documento è stato oggetto di un processo di revisione e confronto all'interno delle società scientifiche coinvolte, attraverso la condivisione delle bozze e la discussione collegiale tra esperti appartenenti a differenti ambiti disciplinari. I commenti e i contributi emersi durante tale confronto sono stati utilizzati per affinare il contenuto delle raccomandazioni, migliorarne la chiarezza e rafforzarne l'applicabilità nella pratica clinica. Le osservazioni ritenute pertinenti sono state integrate nella versione finale del documento, con particolare attenzione agli aspetti di sicurezza del paziente, appropriatezza clinica e fattibilità organizzativa. E' stata richiesta inoltre una revisione esterna alla Società Scientifica SIRM, che ha individuato come riferimento esperto per patologia il prof. Damiano Caruso, Professore Associato di Radiologia presso l'Università La Sapienza di Roma.

Il lavoro da cui ha preso spunto il documento è stato inoltre sottoposto a rigorosa revisione anonima esterna da parte di due Esperti Internazionali selezionati dalla rivista "European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging" (EJNMMI, Springer) con Impact Factor di 7.6. Il feedback dei revisori ha consentito di implementare la qualità globale del documento.

6. Consultazione Pubblica

Oltre alla revisione esterna da parte di referees indipendenti della già citata Rivista Scientifica di pubblicazione, è stata successivamente avviata una consultazione pubblica, conforme alle indicazioni metodologiche dell'ISS, per favorire la massima condivisione e il consenso intersocietario sul documento. Sono state invitate tramite lettera formale le società scientifiche coinvolte nella gestione dei pazienti della popolazione oggetto delle Raccomandazioni.

Sono state coinvolte anche le Associazioni Pazienti (AINET e NET ITALY) e, per le Istituzioni, il coordinatore del Gruppo Tumori Rari della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta.

La consultazione si svolgerà in modalità telematica su piattaforma con raccolta dei dati identificativi dei partecipanti (nome, cognome, email, associazione di riferimento, laurea/specializzazione, affiliazione completa), come previsto dal Manuale Operativo CNCG per la produzione di RBPCA, rendendo quindi tracciabile il contributo degli stakeholder.

Sarà impiegato un questionario su una scala Likert a 5 punti per ciascuna affermazione (1= massimo disaccordo fino a 5= massimo accordo) affiancata da campi testuali liberi per commenti qualitativi item-by-item.

Gli esiti quantitativi (distribuzioni dei punteggi) e qualitativi (sintesi dei commenti) della consultazione saranno integrati nel documento e riportati in apposito Allegato, a supporto della trasparenza del processo e dell'eventuale revisione finale degli statement.

7. Applicabilità

a- Descrizione dei fattori facilitanti e degli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni nella pratica clinica e clinico-organizzativa

L'applicazione delle raccomandazioni è facilitata dalla crescente diffusione di team multidisciplinari dedicati alla gestione dei NET, nonché dall'esperienza consolidata dei centri di Medicina Nucleare nella somministrazione della terapia con radioligandi. La disponibilità di protocolli operativi condivisi, di flowchart decisionali e di percorsi assistenziali strutturati rappresenta un ulteriore elemento favorevole all'implementazione delle raccomandazioni nella pratica clinica.

Tra i principali ostacoli si annoverano la variabilità organizzativa tra i diversi centri, la non uniforme disponibilità di supporto Anestesiologico-Rianimatorio e di risorse dedicate al monitoraggio prolungato dei pazienti ad alto rischio. Ulteriori criticità possono derivare dalla necessità di coordinamento tra più unità operative e dalla gestione logistica dei pazienti in contesti assistenziali complessi.

b- Eventuali suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni

Al fine di favorire l'implementazione delle raccomandazioni, è auspicabile l'adozione di strumenti operativi quali checklist di valutazione pre-trattamento, algoritmi decisionali per l'identificazione dei pazienti a rischio di crisi carcinoidi e protocolli standardizzati per la gestione dell'emergenza durante e dopo la RLT (presenti nel paper pubblicato sulla rivista EJNMMI). La formazione periodica del personale sanitario coinvolto e il rafforzamento della collaborazione multidisciplinare rappresentano ulteriori elementi chiave per garantire l'aderenza alle raccomandazioni.

Ulteriori elementi facilitanti saranno la diffusione delle raccomandazioni tramite vari mezzi di informazione (congressi, interviste, mail, social dedicati al lavoro, canali societari, sito della Rete Oncologica Regionale laddove presente) e il coinvolgimento delle Associazioni Pazienti e loro canali informativi quali ad esempio l'Associazione A.I.NET Vivere la Speranza – Amici di Emanuele Cicio – OdV/Onlus e l'Associazione NET Italy - Associazione Pazienti con Tumori Neuroendocrini.

c- Indicatori per monitorare l'implementazione delle raccomandazioni

L'implementazione delle RBPCA può essere monitorata attraverso indicatori clinici e organizzativi:

- incidenza di crisi carcinoidi durante o dopo la RLT,
- percentuale di pazienti sottoposti a valutazione pre-trattamento standardizzata del rischio attraverso schede dedicate,

- numero di trasferimenti in AR per eventi avversi gravi correlati alla CC
- survey sulla presenza di protocolli condivisi di gestione dell'emergenza e implementazione dell'algoritmo proposto
- la verifica periodica della diffusione del documento nei Centri erogatori di RLT su territorio Italiano. Tali indicatori possono supportare la valutazione dell'impatto delle raccomandazioni sulla pratica clinica e favorire eventuali interventi correttivi.

Di seguito sono stati sviluppati indicatori specifici per ogni raccomandazione.

Raccomandazione 1

Indicatore: Percentuale di pazienti con NET e sindrome da carcinoide candidati a RLT che hanno una documentazione di valutazione clinica e biochimica completa dei fattori di rischio per crisi da carcinoide prima dell'inizio del trattamento.

Numeratore: Numero di pazienti con valutazione documentata di controllo della sindrome, burden tumorale (incluso coinvolgimento epatico), 5-HIAA urinario 24 h, cardiopatia da carcinoide e anamnesi di crisi pregresse.

Denominatore: Numero totale di pazienti con sindrome da carcinoide candidati a RLT.

Raccomandazione 2

Indicatore: Percentuale di pazienti con sindrome da carcinoide candidati a RLT sottoposti a valutazione cardiologica completa pretrattamento.

Numeratore: Numero di pazienti con anamnesi mirata, esame clinico cardiovascolare, NT-proBNP ed ecocardiografia eseguiti e documentati.

Denominatore: Numero totale di pazienti con sindrome da carcinoide candidati a RLT.

Raccomandazione 3

Indicatore: Percentuale di pazienti con sindrome da carcinoide candidati a RLT sottoposti a valutazione dello stato nutrizionale prima dell'inizio del trattamento.

Numeratore: Numero di pazienti con valutazione nutrizionale documentata e, se indicato, piano di supporto nutrizionale avviato.

Denominatore: Numero totale di pazienti con sindrome da carcinoide candidati a RLT.

Raccomandazione 4

Indicatore: Percentuale di pazienti con sindrome da carcinoide sintomatica che mantengono o ottimizzano la terapia con analoghi della somatostatina prima della RLT.

Numeratore: Numero di pazienti sintomatici nei quali la terapia con SSA è mantenuta o ottimizzata prima della RLT.

Denominatore: Numero totale di pazienti con sindrome da carcinoide sintomatica candidati a RLT.

Raccomandazione 5

Indicatore: Percentuale di pazienti ad alto rischio di crisi da carcinoide sottoposti a schema di premedicazione farmacologica dedicata prima della RLT.

Numeratore: Numero di pazienti ad alto rischio che ricevono premedicazione con SSA a breve durata d'azione \pm altri farmaci indicati.

Denominatore: Numero totale di pazienti ad alto rischio di crisi da carcinoide sottoposti a RLT.

Raccomandazione 6

Indicatore: Percentuale di pazienti con sindrome da carcinoide o ad alto rischio di crisi trattati con RLT in centri con esperienza multidisciplinare documentata.

Numeratore: Numero di pazienti trattati in centri dotati di team multidisciplinare NET e supporto anestesiologicalo-rianimatorio.

Denominatore: Numero totale di pazienti con sindrome da carcinoide o ad alto rischio sottoposti a RLT.

Raccomandazione 7

Indicatore: Percentuale di crisi da carcinoide insorte durante RLT gestite secondo protocollo con interruzione immediata della RLT e somministrazione di octreotide endovenoso.

Numeratore: Numero di crisi da carcinoide durante RLT gestite con sospensione della RLT e avvio tempestivo di SSA EV.

Denominatore: Numero totale di crisi da carcinoide insorte durante la somministrazione di RLT.

Raccomandazione 8

Indicatore: Percentuale di crisi da carcinoide con instabilità emodinamica trattate con approccio integrato comprendente supporto emodinamico e corticosteroidi sistemici.

Numeratore: Numero di crisi con instabilità cardiovascolare trattate con supporto emodinamico \pm corticosteroidi.

Denominatore: Numero totale di crisi da carcinoide con instabilità emodinamica.

Raccomandazione 9

Indicatore: Percentuale di pazienti con sindrome da carcinoide o ad alto rischio sottoposti a osservazione clinica post-RLT per almeno 24–48 ore.

Numeratore: Numero di pazienti osservati clinicamente per ≥ 24 –48 ore dopo RLT.

Denominatore: Numero totale di pazienti con sindrome da carcinoide o ad alto rischio sottoposti a RLT.

N° Raccomandazione	Indicatore	Numeratore	Denominatore
1	% pz con NET e SC candidati a RLT con documentazione di valutazione clinica e biochimica completa dei fattori di rischio per CC prima dell'inizio del trattamento	N° pz con valutazione documentata di controllo della sindrome, burden tumorale (incluso coinvolgimento epatico), 5-HIAA urine 24 h, cardiopatia da carcinoide e anamnesi di crisi pregresse.	N° totale di pazienti con SC candidati a RLT.
2	% pz con SC candidati a RLT sottoposti a valutazione cardiologica completa pre-trattamento.	N° pz con anamnesi mirata, esame clinico cardiovascolare, NT-proBNP ed ecocardiografia eseguiti e documentati	N° totale di pazienti con SC candidati a RLT
3	% pz con SC candidati a RLT sottoposti a valutazione dello stato nutrizionale prima dell'inizio del trattamento.	N° pz con valutazione nutrizionale documentata e, se indicato, piano di supporto nutrizionale avviato.	N° totale di pazienti con SC candidati a RLT
4	% pz con SC sintomatica che mantengono o ottimizzano la terapia con analoghi della somatostatina prima della RLT.	N° pz sintomatici nei quali la terapia con SSA è mantenuta o ottimizzata prima della RLT.	N° totale di pz con SC sintomatica candidati a RLT
5	% pz ad alto rischio di CC sottoposti a schema di premedicazione farmacologica dedicata prima della RLT.	N° pz ad alto rischio che ricevono premedicazione con SSA a breve durata d'azione ± altri farmaci indicati.	N° totale di pz ad alto rischio di CC sottoposti a RLT.
6	% pz con SC o ad alto rischio di CC trattati con RLT in centri con esperienza multidisciplinare documentata.	N° pz trattati in centri dotati di team multidisciplinare NET e supporto anestesiológico-rianimatorio.	N° totale di pz con SC o ad alto rischio di CC sottoposti a RLT.
7	% di crisi da carcinoide insorte durante RLT gestite secondo protocollo con interruzione immediata della RLT e somministrazione di octreotide endovenoso	N° di crisi da carcinoide durante RLT gestite con sospensione della RLT e avvio tempestivo di SSA EV.	N° totale di CC insorte durante la somministrazione di RLT.
8	% di CC con instabilità emodinamica trattate con approccio integrato comprendente supporto emodinamico e corticosteroidi sistemici.	N° di crisi con instabilità cardiovascolare trattate con supporto emodinamico ± corticosteroidi.	N° totale di CC con instabilità emodinamica.
9	% pz con SC o ad alto rischio per CC sottoposti a osservazione clinica post-RLT per almeno 24-48 ore.	N° pz osservati clinicamente per $\geq 24-48$ ore dopo RLT.	N° totale pz con SC o ad alto rischio per CC sottoposti a RLT.

Tab 2. Indicatori sintetici per ogni raccomandazione

8. Aggiornamento delle RBPCA

Le RBPCA saranno rivalutate entro 3–5 anni o prima in caso di nuove evidenze rilevanti, tramite le medesime modalità della stesura attuale.

9. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni

Questo studio è stato parzialmente finanziato dal Ministero della Salute italiano – Programma annuale Ricerca Corrente 2025 per i soli costi di pubblicazione in formato open access (rivista EJMIMI, Springer).

Il contenuto delle raccomandazioni è stato sviluppato in piena autonomia scientifica e non è stato influenzato da soggetti esterni, enti finanziatori o interessi commerciali.

A tal proposito, tutti gli autori non hanno dichiarato alcun interesse finanziario o non finanziario rilevante.

10. Allegati

Allegato 1. Dichiarazione di conformità delle raccomandazioni

Allegato 2. Moduli, debitamente compilati, firmati e aggiornati, per la dichiarazione dei conflitti di interesse di tutti i componenti del gruppo di sviluppo delle RBPCA.

Allegato 3. Position Paper Intersocietario

Allegato 4. Schede di votazione per ogni raccomandazione

OSSERVAZIONI RICEVUTE

In seguito alla Consultazione Pubblica, sono pervenute al Gruppo di Lavoro 3 osservazioni, di seguito riportate. Dopo discussione multidisciplinare, esse sono state in parte recepite ed integrate nel testo del documento. Non sono pervenute ulteriori osservazioni dalle altre Istituzioni/Società scientifiche coinvolte.

Osservazione 1, dr.ssa M. Sansovini, Responsabile di S.S. Medicina Nucleare Terapia, IRST “Dino Amadori”, Meldola (FC).

- La raccomandazione 6, relativa alla disponibilità di supporto anestesiológico-rianimatorio, merita a mio avviso una maggiore definizione operativa. Nella realtà organizzativa italiana, l'interpretazione di "adeguata disponibilità" varia considerevolmente tra centri: sarebbe utile specificare se si intende una presenza fisica dedicata, una reperibilità formalizzata o un accordo strutturato con la terapia intensiva. L'ambiguità attuale rischia di penalizzare centri competenti o di creare difformità applicative.
- La raccomandazione 9 — osservazione post-RLT di 24-48 ore — è clinicamente condivisibile, ma non affronta le implicazioni gestionali legate alla degenza prolungata di pazienti post-Lu177 che anche in questo caso rischia di penalizzare centri competenti o di creare difformità applicative.

Esito della valutazione multidisciplinare: sono state effettuate a seguito delle osservazioni modifiche nel testo della raccomandazione 6, relativa alla disponibilità di supporto anestesiológico-rianimatorio. Nessuna modifica alla raccomandazione 9.

Osservazione 2, dr. S. Panareo: Dott. Stefano Panareo, Direttore SC Medicina Nucleare - Centro PET, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena

- **Raccomandazione 3:** l'aspetto nutrizionale è importante per controllare l' eventuale Sindrome da Carcinoidale (SC) intercorrente in corso di RLT tuttavia non mi è chiaro se sistematicamente il Paziente potenzialmente a rischio di SC dovrebbe venire valutato dal punto di vista nutrizionale prima della RLT oppure se vengono valutati alimentariamente parlando solo determinati Pazienti (se si quali?).
- **Raccomandazione 6:** scrivere che i Pazienti a rischio di SC dovrebbero essere trattati solo da centri con comprovata esperienza (e mi trovo d'accordo) potrebbe suscitare qualche malumore comunitario/societario. Forse cercherei di essere più *soft* nell'esprimere tale concetto: si potrebbe scrivere che i centri con poca o limitata esperienza di gestione della SC potrebbero consultarsi con centri maggiormente esperti. Si potrebbe pertanto nominare dei centri cosiddetti "*opinion leaders*".
- **Raccomandazione 7:** nella raccomandazione 5 si parla di necessaria premedicazione con analoghi SST a breve durata; nella raccomandazione 7 si afferma che in caso di SC si sospende RLT e si infonde analogo SST e.v. Solo questo farmaco? Non si aggiunge altro che contrasti tutta

la eventuale sintomatologia insorgente? Forse si potrebbe specificarlo? allegare una scheda farmaci a titolo esemplificativo?

Esito della valutazione multidisciplinare: sono state effettuate modifiche nel testo della raccomandazione 3, rispetto alla popolazione di pazienti da attenzionare dal punto di vista nutrizionale; della raccomandazione 6 circa la necessità di coordinamento tra centri di maggiore e minore esperienza nel trattamento e gestione di pazienti sindromici; nel testo della raccomandazione 7 inserendo il riferimento all'algoritmo completo della gestione delle crisi da carcinoide in fase di instabilità emodinamica.

Osservazione 3, dr.ssa N. Gandolfo, Presidente SIRM, Direttore del Dipartimento Immagini e Coordinatore della Breast Unit Asl3 Regione Liguria.

:

- Il documento è ben strutturato, di notevole importanza e deriva dalla pubblicazione del review article "AIMN, ITANET, SIE joint position paper for the recognition, prevention and management of NET carcinoid syndrome and crises during peptide receptor radionuclide therapy" in European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07596-2>. Segnaliamo la mancanza di un Medico Radiologo nel gruppo di lavoro. Come è noto e riportato anche nell'articolo sopracitato tra i fattori di rischio della crisi da carcinoide c'è il carico di malattia, valutato con esame TC con mdc, soprattutto epatico, valutato con RM con DWI e mdc epatospecifico come riportato in letteratura (ENETS).
- Inoltre, suggeriamo inserimento del possibile ricorso a esami radiologici cardio TC e/o cardio RM per la valutazione della severità della cardiopatia correlata come riportato in letteratura (ENETS)."

Esito della valutazione multidisciplinare: sono state effettuate modifiche nel testo della raccomandazione 1 inserendo gli esami di radiodiagnostica utili al fine di valutare il carico di malattia epatico; nel testo della raccomandazione 2 circa gli esami da eseguire per valutare la severità della cardiopatia da carcinoide.