



# Linee guida NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

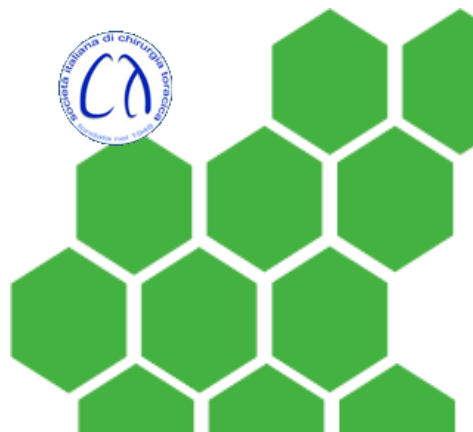
Si ringrazia ITANET (Italian Association for Neuroendocrine Tumours)  
per il contributo incondizionato

**Edizione 2024**

In collaborazione con



Società Italiana di Dermatologia  
(SIDEmaST)





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 12 aprile 2021**

**Aggiornamento 18 marzo 2022**

**Aggiornamento 16 settembre 2025**

<b>Coordinatrice</b>	Francesca Spada Oncologo	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
<b>Segretario scientifico</b>	Fabio Gelsomino Oncologo	Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
<b>Presidente ITANET</b>	Francesco Panzuto Gastroenterologo	Malattie dell'Apparato Digerente, Azienda Ospedaliero- Universitaria Sant'Andrea, Roma

### Membri del panel di esperti edizione 2024

Giuseppe Badalamenti	Oncologia Medica, Policlinico Paolo Giaccone, Università degli Studi di Palermo
Paolo Bossi	Oncologia Medica ed Ematologia, Istituto Clinico Humanitas - Università Humanitas, Rozzano (Milano)
Mauro Cives	Oncologia Medica, AOU Consorziale Policlinico di Bari - Università degli Studi di Bari
Sara Coppola	Chirurgia Tumori Rari, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
Maria Vittoria Davì	Endocrinologia, Policlinico G.B. Rossi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Matteo Fassan	Anatomia Patologica, Università degli Studi di Padova
Chiara Maria Grana	Medicina Nucleare, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
Anna La Salvia	Ricerca Clinica in Oncologia Medica, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma
Sara Massironi	Malattie Digestive e Pancreatiche, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
Roberta Modica	Endocrinologia, Università degli Studi di Napoli Federico II
Giovanna Niero	Associazione Italiana Malati di Melanoma e Malattie della Pelle – AIMaME, Roma
Stefano Partelli	Chirurgia Pancreatica, Università Vita-Salute San Raffaele - Ospedale San Raffaele, Milano

Francesco Panzuto	Malattie dell'Apparato Digerente, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma
Elisabetta Pennacchioli	Chirurgia del Melanoma e Sarcomi, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
Francesco Petrella	Chirurgia Toracica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori di Monza - Università degli Studi di Milano
Pietro Quaglino	Dermatologia, Città della Salute e della Scienza, Università degli Studi di Torino
Maria Rinzivillo	Malattie dell'Apparato Digerente, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Roma
Francesca Maria Rizzo	Oncologia, ASL Brindisi, Presidio "Di Summa - Perrino", Brindisi
Dario Zerini	Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano

### Revisori edizione 2024

#### Interni ad AIOM

Paolo Antonio Ascierto	AIOM	Oncologia Medica, Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli
Nicola Fazio	AIOM	Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
Dario Giuffrida	AIOM	Oncologia Medica, Istituto Oncologico del Mediterraneo, Catania
Paola Queirolo	AIOM	Oncologia Medica Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

#### Esterni ad AIOM

Francesco Panzuto	SIGE	Malattie dell'Apparato Digerente, AOU Sant'Andrea, Roma
Edith Lahner	SIGE	Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, AOU Sant'Andrea, Roma
Nadia Di Muzio	AIRO	Radioterapia, Ospedale San Raffaele, Milano
Valentina Ambrosini	AIMN	Medicina Nucleare, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna - IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna
Cesare Gridelli	AIOT	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera "S.G. Moscati", Avellino
Franco Grimaldi	AME	Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione clinica, AOU, Udine
Luca Landoni	SICO	Chirurgia Generale e del Pancreas, Policlinico G.B. Rossi, Verona



Claudio Ricci	SICO	Chirurgia del Pancreas ed Endocrina, Policlinico di Sant'Orsola, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Maria Antonietta Mazzei	SIRM	Radiologia, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena
Giovanni Pellacani	SIDEMAST	Dermatologia, Sapienza Università di Roma
Antongiulio Faggiano	SIE	Endocrinologia, Sapienza Università di Roma
Maria Chiara Zatelli	SIE	Endocrinologia, Università degli Studi di Ferrara
Giuseppe Pelosi	SIAPEC	Anatomia Patologica, Università degli Studi Statale di Milano, Gruppo MultiMedica IRCCS, Milano
Alessandro Zerbi	AISP	Chirurgia del Pancreas, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

### Gruppo metodologico Mario Negri

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
Marta Monteforte	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica

### Un ringraziamento speciale va:

- **a tutti i membri del panel di esperti** che, con la loro esperienza e competenza, hanno contribuito alla stesura delle precedenti edizioni delle LG NEN AIOM fin dalla loro prima stesura nel 2013. In particolare, si ringraziano **i membri del panel di esperti** della precedente edizione del 2021 (*G. Bonomo, R. Casadei, S. Cingarlini, M. Davì, M. Fassan, A. Filice, V. Granata, R. Modica, F. Panzuto, N. Pimpinelli, P. Quaglino, M. Rinzivillo, R.E. Rossi, S. Tafuto, D. Zerini*) per aver contribuito alla stesura della parte sulle GEP-NEN e su MCC di questo manuale;
- **ai numerosi medici e ricercatori clinici affiliati ad ITANET (Italian Association for Neuroendocrine Tumours)** il cui impegno, profuso nell'arco degli ultimi 12 anni, ha permesso di aggiornare in modo multidisciplinare e accurato i contenuti delle varie edizioni delle LG NEN;
- **alla Sig.ra G. Niero**, rappresentante dell'Associazione italiana Malati di Melanoma e Malattie della Pelle (AIMaME), per il suo coinvolgimento incondizionato;
- **al Gruppo metodologico dell'Istituto Mario Negri (Milano)** che, con solida e strutturata competenza, ha contribuito in maniera significativa alla parte metodologica di questo manuale;
- **a tutti i revisori interni ed esterni AIOM** per aver contribuito, con la loro esperienza, alla stesura e revisione di questo manuale.

## Indice

Come leggere le raccomandazioni .....	7
Scopo e obiettivi della Linea guida .....	9
Algoritmi .....	12
1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN.....	12
2. Criteri di impostazione terapeutica nelle PAN-NEN .....	13
3. Criteri di impostazione terapeutica nei NET avanzati del piccolo intestino.....	14
4. Algoritmo di inquadramento cardiologico clinico-diagnostico del paziente con sindrome da carcinoide ...	15
5. Algoritmo di gestione terapeutica del paziente con sindrome da carcinoide.....	16
6. Algoritmo di impostazione diagnostica dei pazienti con NET polmonare.....	17
7. Criteri di impostazione terapeutica in un NET polmonare avanzato.....	18
8. Criteri di impostazione terapeutica in un NEC avanzato.....	19
<b>1. GEP-NEN .....</b>	<b>20</b>
1.1 Parte generale .....	20
1.1.1 Introduzione.....	20
1.1.2 Diagnostica anatomo-patologica .....	21
1.1.3 Diagnostica di laboratorio .....	28
1.1.4 Diagnostica strumentale radiologica .....	32
1.1.5 Diagnostica nucleare.....	34
1.1.6 Terapia con analoghi “freddi” della somatostatina .....	48
1.1.7 Terapia radiorecettoriale .....	53
1.1.8 Chemioterapia nei GEP-NEC .....	60
1.1.9 Diagnostica e trattamento delle metastasi epatiche.....	67
1.2 NEN dello stomaco.....	78
1.2.1 Classificazione clinica.....	78
1.2.2 Trattamento .....	80
1.3 NEN del duodeno .....	85
1.4 NEN del pancreas .....	87
1.5 NEN del piccolo intestino .....	125
1.6 NEN del retto.....	134
1.7 NEN dell’appendice .....	136
<b>2. Carcinoma a cellule di Merkel .....</b>	<b>143</b>
2.1 Parte generale .....	143
2.1.1 Introduzione.....	143
2.1.2 Diagnostica clinica.....	143
2.1.3 Diagnostica anatomo-patologica .....	145
2.1.4 Diagnostica medico-nucleare.....	146
2.1.5 Significato ed evoluzione dell’immunoterapia nel carcinoma a cellule di Merkel .....	149
2.2 Malattia localizzata.....	162
2.3 Malattia avanzata.....	174
<b>3. Tumori neuroendocrini (NET) polmonari .....</b>	<b>179</b>
3.1 Introduzione ed epidemiologia .....	179
3.2 Anatomia patologica.....	180
3.3 Diagnostica strumentale e stadiazione.....	183

---

3.4 Trattamento.....	190
<b>4. Sindrome da carcinoide .....</b>	<b>200</b>
<b>5. Sindromi genetiche .....</b>	<b>204</b>
<b>6. Sindromi paraneoplastiche .....</b>	<b>209</b>
<b>7. Quesiti GRADE .....</b>	<b>212</b>
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE) .....</i>	<i>215</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi .....</i>	<i>235</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.....</i>	<i>301</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni .....</i>	<i>328</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse .....</i>	<i>332</i>

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68, 73)	Forte a favore



### (1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx: .....
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove
La qualità delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove: .....

### (3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione. Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>MODERATA</b>	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY</b>		

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it/](http://www.aiom.it/)

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

## Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”.
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”.
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione degli opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea guida, come membro stabile del panel, ha un rappresentante dei pazienti, che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata *ad hoc* la letteratura riguardante i valori e le preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Le Linee guida AIOM sulle Neoplasie neuroendocrine (NEN) hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: l’approccio diagnostico e terapeutico alle NEN del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) (capitolo 1); l’approccio diagnostico e terapeutico al carcinoma a cellule di Merkel (MCC) (capitolo 2); l’approccio diagnostico e terapeutico alle NEN ben differenziate del polmone (capitolo 3); l’approccio diagnostico e terapeutico alla sindrome da carcinoide (capitolo 4) ed alcuni aspetti di una delle sindromi genetiche più importanti come la MEN1 (capitolo 5).

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o diagnosi di GEP-NEN o MCC senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche.

L'analisi della letteratura scientifica, integrata con i dati derivanti da studi clinici italiani e internazionali, evidenzia alcune differenze tra uomini e donne nei tumori neuroendocrini (NET), principalmente in termini epidemiologici e clinici. Le donne tendono ad avere un'età media alla diagnosi più bassa e presentano più frequentemente comorbidità come il diabete mellito, mentre negli uomini sono più comuni fattori di rischio cardiovascolari, abitudine al fumo e consumo di alcol. In alcuni studi è emersa una maggiore incidenza di malattia in stadio avanzato o con metastasi linfonodali e ossee nei pazienti di sesso maschile. Tuttavia, tali differenze non si traducono in un impatto clinicamente significativo sulla prognosi o sulla risposta ai trattamenti né esistono degli studi clinici disegnati ad hoc per rispondere a questi quesiti. I dati attualmente disponibili, infatti, non supportano differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale (OS) o sopravvivenza libera da progressione (PFS) tra i sessi, né giustificano la formulazione di raccomandazioni differenziate per sesso o genere.

Alla luce di queste considerazioni, la presente Linea guida non include quesiti sesso/genere-specifici, né ha condotto revisioni sistematiche con sintesi delle evidenze disaggregate per sesso e genere. Di conseguenza, non sono state formulate raccomandazioni distinte sulla base di queste dimensioni.

Inoltre, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Per quanto riguarda altre tipologie di NEN (tumori neuroendocrini del timo, paraganglioma, feocromocitoma, sindromi cliniche diverse dalla sindrome da carcinoide e genetiche diverse dalla MEN1 ed associate alle NEN) si precisa che le stesse saranno trattate nelle future edizioni della Linea guida sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e alle relative raccomandazioni.

### **Applicabilità della Linea guida**

L'implementazione delle raccomandazioni per la gestione dei tumori neuroendocrini (NET) in Italia presenta numerosi fattori facilitanti ma anche alcune criticità che ne influenzano l'efficacia. Tra i principali facilitatori vi sono la crescente diffusione di reti multidisciplinari dedicate, il potenziamento dei centri di riferimento

specialistici e l'adozione di Linee guida nazionali e internazionali condivise, che favoriscono un approccio standardizzato e basato sulle evidenze. Inoltre, strumenti operativi quali algoritmi diagnostici e terapeutici, percorsi clinico-assistenziali (*clinical pathways*) strutturati e indicatori di qualità assistenziale (ad es. tempi di diagnosi, percentuale di pazienti trattati in centri di riferimento, tassi di adesione a specifici protocolli terapeutici) rappresentano elementi essenziali per la facilitazione dell'applicazione pratica delle raccomandazioni.

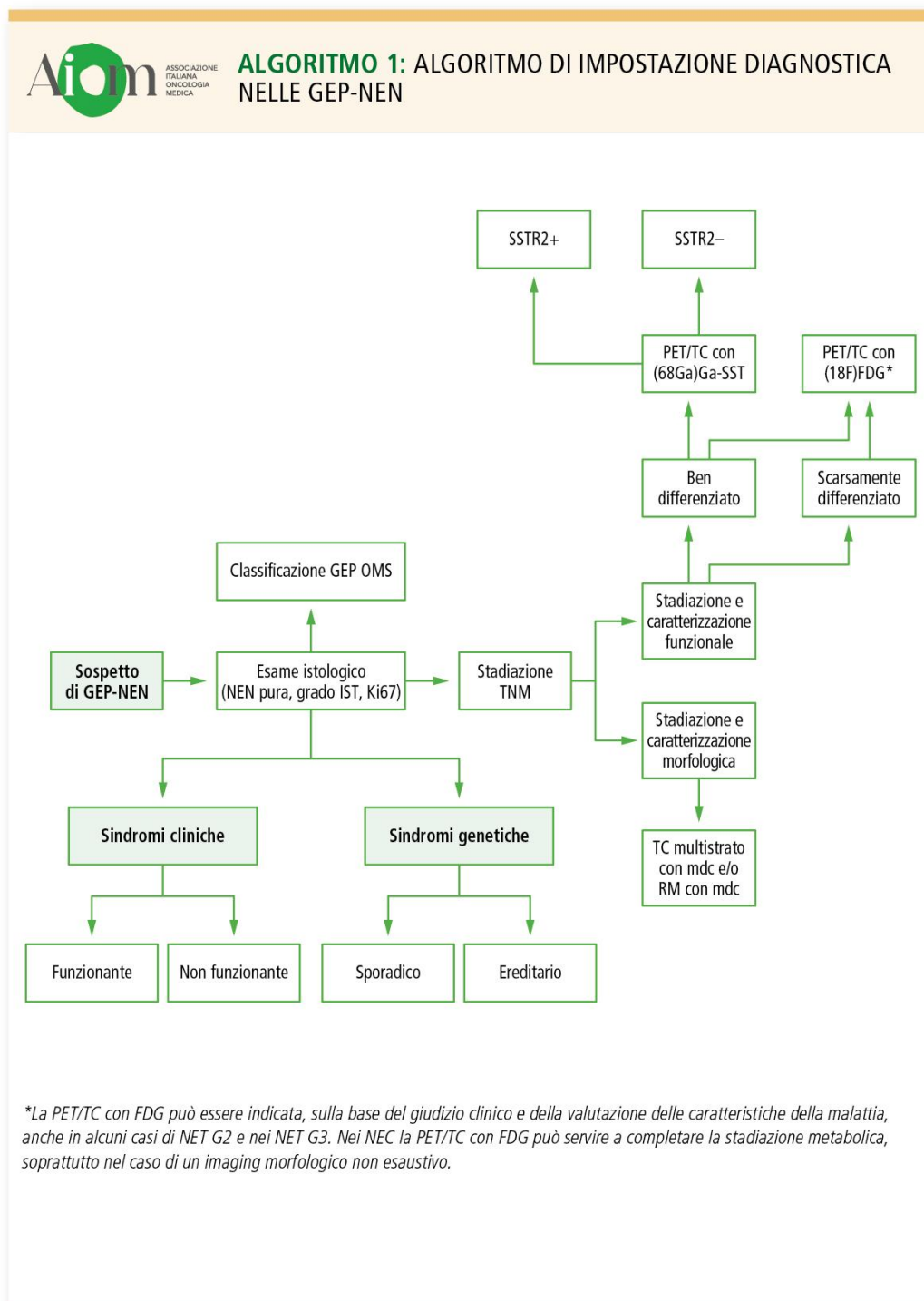
Tuttavia, permangono ostacoli significativi, quali la disomogeneità territoriale nell'accesso alle risorse diagnostiche e terapeutiche, la limitata integrazione tra i diversi livelli assistenziali e la carenza di formazione specifica per alcune figure professionali coinvolte. Questi fattori possono rallentare la piena adesione alle raccomandazioni, soprattutto in contesti periferici o in aree con risorse limitate. Dal punto di vista economico, l'adozione delle raccomandazioni può comportare un aumento iniziale dei costi, dovuto all'implementazione di tecnologie diagnostiche avanzate, all'uso di terapie innovative e alla necessità di strutturare reti multidisciplinari. Tuttavia, l'adozione di percorsi assistenziali standardizzati ha il potenziale di ottimizzare l'uso delle risorse, migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre i costi a lungo termine attraverso una gestione più efficiente e precoce della malattia.

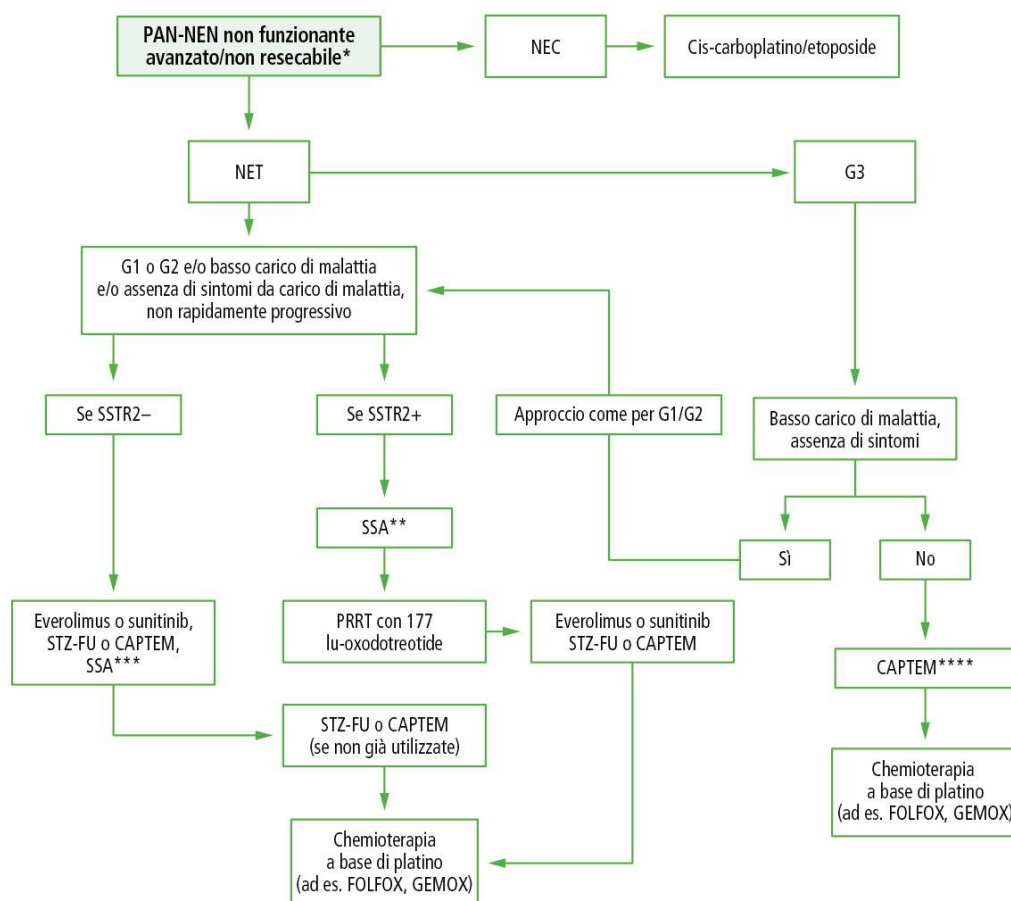
Per monitorare l'effettiva applicazione delle raccomandazioni, è indispensabile definire indicatori chiave di processo e di esito, quali il numero di pazienti diagnosticati e trattati secondo Linee guida, i tempi medi dalla diagnosi all'inizio della terapia, la percentuale di casi discussi in team multidisciplinari e i tassi di sopravvivenza e qualità di vita valutati nel tempo. L'uso di sistemi informativi dedicati e registri clinici può supportare la raccolta e l'analisi di tali dati, facilitando una revisione continua e un miglioramento della pratica clinica. Infine, la promozione di iniziative formative e campagne di sensibilizzazione contribuisce a superare gli ostacoli culturali e organizzativi, favorendo una diffusione più ampia e uniforme delle raccomandazioni su tutto il territorio nazionale.

Si specifica che, per il momento, AIOM non ha in atto iniziative esplicite di verifica dell'implementazione e dell'applicabilità delle Linee guida nel territorio italiano.



## ALGORITMI




**ALGORITMO 2: CRITERI DI IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA  
NELLE PAN-NEN**


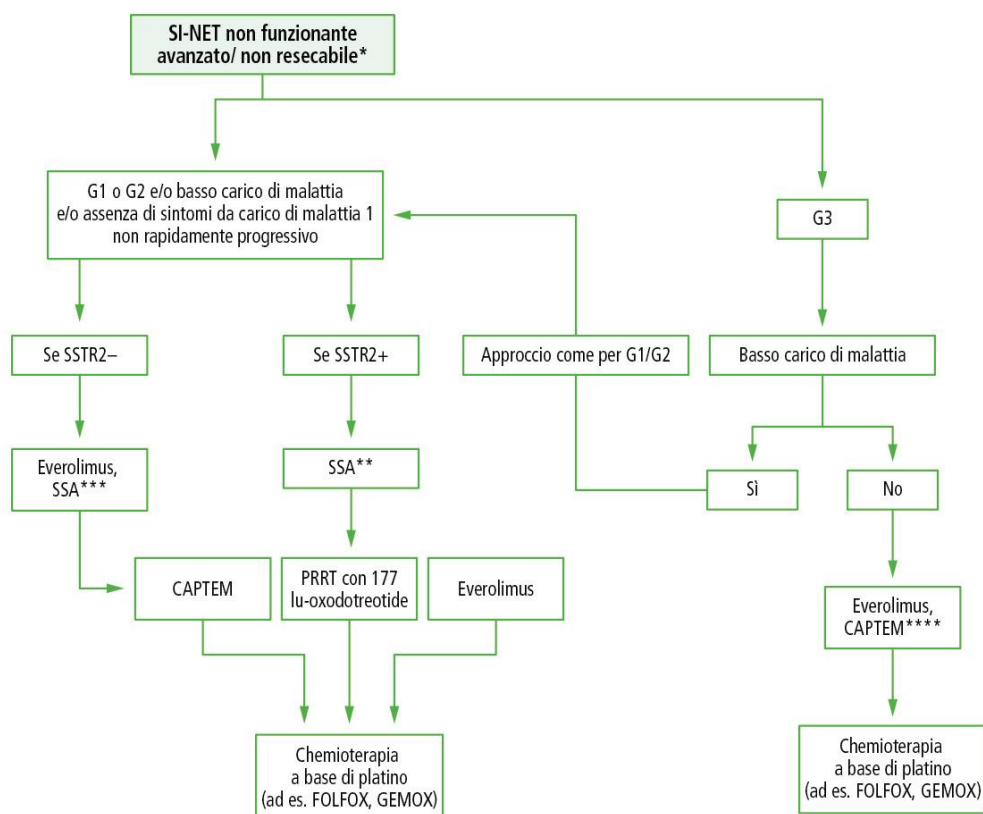
NET: tumori neuroendocrini (ben differenziati); SSA: analogo della somatostatina; PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy; STZ: streptozotocina; 5-FU: 5-fluorouracile; CAP: capecitabina; TEM: temozolomide.

\*Auspicabile l'arruolamento in trial clinici, laddove disponibili.

\*\*Preferibilmente se Ki67 <10%.

\*\*\*SSA da valutare in casi selezionati in associazione con altre terapie anche se SSTR2- (Susini et al. Ann Oncol. 2006).

\*\*\*\*Temozolomide prescrivibile secondo la legge 648/1996 nei carcinomi endocrini avanzati, qualora non si ritenga di praticare streptozotocina (Clin Cancer Res. 2007).


**ALGORITMO 3: CRITERI DI IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA  
NEI NET AVANZATI DEL PICCOLO INTESTINO**


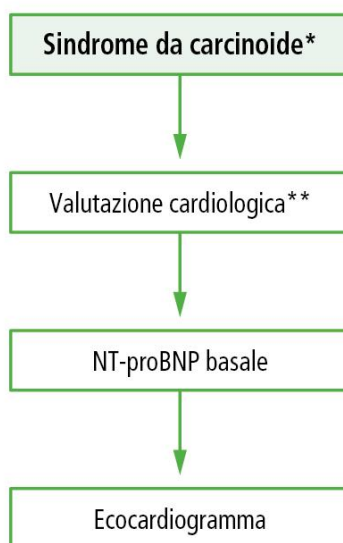
NET: tumori neuroendocrini (ben differenziati); SSA: analogo della somatostatina; PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy; CAP: capecitabina; TEM: temozolomide.

\*Auspicabile l'arruolamento in trial clinici, laddove disponibili.

\*\*Preferibilmente se Ki67 <10%.

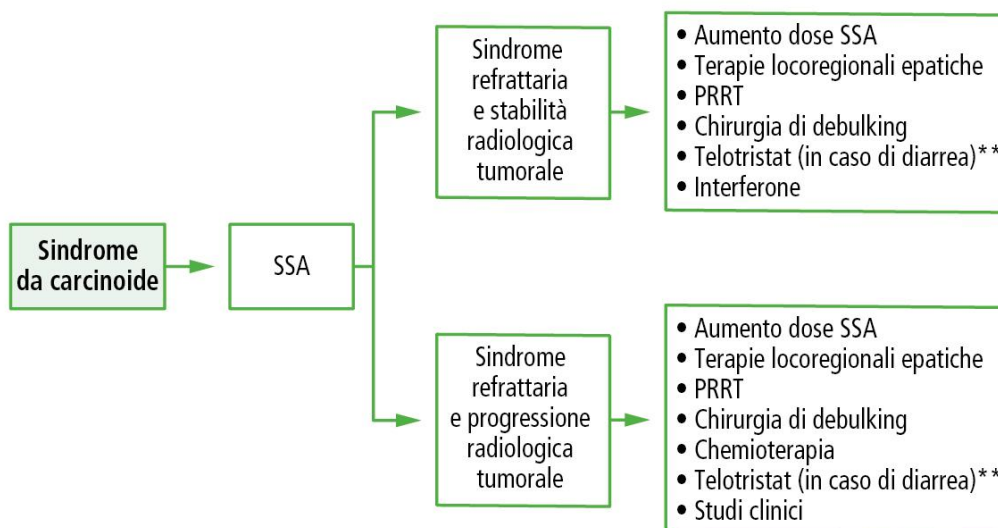
\*\*\*SSA da valutare in casi selezionati in associazione con altre terapie anche se SSTR2- (Susini et al. Ann Oncol. 2006).

\*\*\*\*Temozolomide prescrivibile secondo la legge 648/1996 nei carcinomi endocrini avanzati, qualora non si ritenga di praticare streptozotocina (Clin Cancer Res. 2007).

**ALGORITMO 4:** ALGORITMO DI INQUADRAMENTO  
CARDIOLOGICO CLINICO-DIAGNOSTICO DEL PAZIENTE  
CON SINDROME DA CARCINOIDE

*\*Con o senza 5HIAA elevato.*

*\*\*Preferibilmente da specialisti dedicati.*

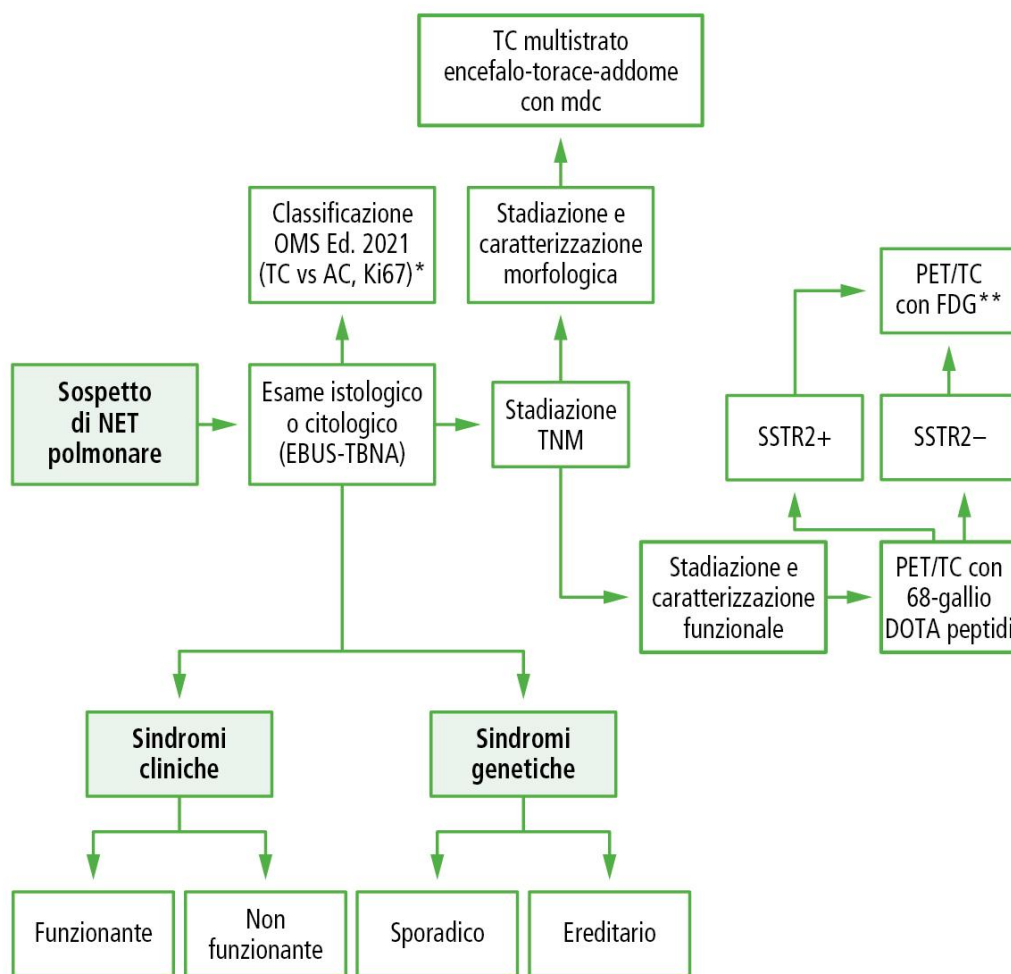
**ALGORITMO 5: ALGORITMO DI GESTIONE TERAPEUTICA  
DEL PAZIENTE CON SINDROME DA CARCINOIDE**

SSA: analogo della somatostatina.

PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy.

\*Aumento di dose o riduzione dell'intervallo tra le somministrazioni.

\*\*Attualmente in Italia in classe di rimborsabilità C.


**ALGORITMO 6: ALGORITMO DI IMPOSTAZIONE DIAGNOSTICA  
DEI PAZIENTI CON NET POLMONARE**


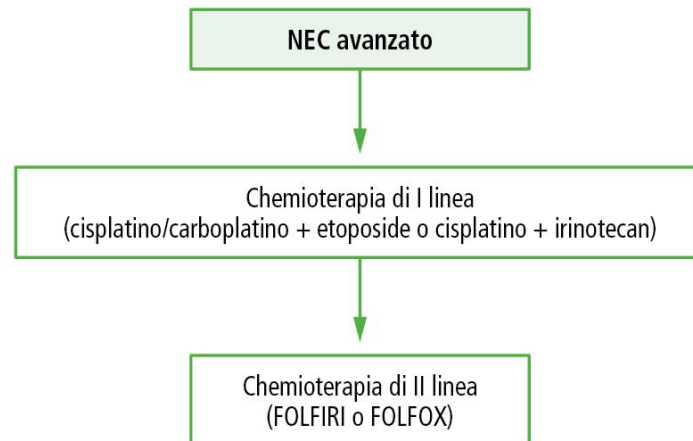
\*Non sempre è possibile distinguere fra carcinoide tipico (TC) e carcinoide atipico (AC), soprattutto in presenza di materiale biotico scarsamente rappresentativo della lesione (carcinoid tumor not otherwise specified).

\*\*La PET/TC con FDG può essere indicata, sulla base del giudizio clinico e della valutazione delle caratteristiche della malattia, sia nei TC che nei AC, oltre che nelle forme scarsamente differenziate.

**ALGORITMO 7: CRITERI DI IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA  
IN UN NET POLMONARE AVANZATO****NET polmonare** →

- Ki67 e/o
- PET/TC con [68Ga]Ga-SST e/o
- PET/TC con [18F]FDG\* e/o
- Evolutività radiologica e/o
- Resecabilità chirurgica e/o
- Sintomaticità da effetto massa del tumore e/o
- Tumour burden e/o
- Sindrome clinica

*\*La PET/TC con FDG può essere indicata, sulla base del giudizio clinico e della valutazione delle caratteristiche della malattia, sia nei TC che nei AC, oltre che nelle forme scarsamente differenziate.*

**ALGORITMO 8: CRITERI DI IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA  
IN UN NEC AVANZATO**



## 1. GEP-NEN

### 1.1 Parte generale

#### 1.1.1 Introduzione

Le neoplasie neuroendocrine (NEN), più comunemente note come tumori neuroendocrini (NET), rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie la cui incidenza complessiva è inferiore a 6 nuovi casi per anno per 100.000 individui, perciò vengono considerate neoplasie rare (1).

La competenza e l'esperienza medica sulle NEN sono distribuite in maniera eterogenea sul territorio nazionale. In Italia esistono 8 centri di eccellenza per i NET gastro-entero-pancreatici (GEP-NET) e 5 di questi lo sono anche per i NET del polmone (PULM-NET), certificati dalla Società Europea dei Tumori Neuroendocrini (ENETS). Tali centri sono così distribuiti: 4 a Milano, 1 a Verona, 2 a Roma e 1 a Napoli. Esistono, inoltre, strutture ospedaliere, universitarie o di ricerca, nelle quali vi sono competenze mono- o oligo-specialistiche sui NET. Parallelamente a ciò esiste una Rete Tumori Rari, ufficialmente istituita nella Conferenza Stato-Regioni nel 2017.

Pur avendo a disposizione quanto sopra, il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con sospetto diagnostico o diagnosi di NET spesso è correlato alla visione del medico che lo segue o alla scelta deliberata di paziente e/o familiari di chiedere pareri altrove. Infatti, in Italia il paziente con sospetto diagnostico o diagnosi di NEN può essere gestito in ambito locale (regionale o nazionale) beneficiando della copertura del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per procedure diagnostiche e di stadiazione specifiche per le NEN e per ricevere varie terapie, sistemiche o locoregionali, specifiche per le NEN. In ogni caso, la copertura economica del SSN non prevede che il paziente venga gestito necessariamente in strutture specialistiche o dedicate alle NEN.

Considerate la rarità e l'eterogeneità clinica e biologica delle NEN, esperienza, competenza e centralizzazione della casistica possono giocare un ruolo importante. È ipotizzabile che un team di specialisti, tutti dedicati alle NEN, che discutano simultaneamente il caso clinico del paziente e preferibilmente alla diagnosi o al riscontro del sospetto diagnostico, sia la migliore impostazione diagnostico-terapeutica che si possa fornire.

Tuttavia, un percorso diagnostico-terapeutico codificato del paziente con NEN, o sospetto tale, non è stato definito in termini assoluti e soprattutto burocratici. Sul piano clinico due elementi emergono più di altri, in termini di potenziale beneficio clinico per il paziente: 1) che si segua un percorso diagnostico-terapeutico multispecialistico dedicato ed integrato, e 2) che tale impostazione avvenga il prima possibile nella storia clinica del paziente. La migliore strategia terapeutica è quella che si basa sulla certezza della diagnosi e della caratterizzazione della malattia e del paziente.

Le Linee guida AIOM sulle NEN mettono insieme l'esperienza e la competenza di specialisti di varie aree, appartenenti in parte all'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in parte ad altre Società scientifiche tra cui la Società Italiana dei Tumori Neuroendocrini (ITANET), che è una società specifica di patologia (le NEN), con cui AIOM ha deciso di collaborare fin dalla prima stesura delle Linee guida sulle NEN nel 2013, al fine di coinvolgere, in un percorso dinamico, tutte le competenze specialistiche dedicate alle NEN e di creare una *forma mentis* specifica.

**Un percorso diagnostico-terapeutico univoco, condiviso, validato e fattibile sul territorio nazionale italiano sarebbe pertanto auspicabile onde evitare che il paziente con una NEN si autocoordini nel suo percorso di cura, con le relative ripercussioni emotive, cliniche ed economiche.**

## Bibliografia

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008; 26(18):3063-72.

### 1.1.2 Diagnostica anatomo-patologica

***La diagnosi di GEP-NEN richiede come condizione necessaria e sufficiente la conferma diagnostica istocitopatologica.***

La diagnosi anatomo-patologica di GEP-NEN richiede sempre lo studio congiunto, morfologico ed immunoistochimico, grazie a cui essa possa essere posta agevolmente anche da patologi non dedicati; per i casi dubbi è raccomandata la revisione da parte di un panel di esperti patologi all'interno di gruppi

multidisciplinari di diagnosi e cura (1-2). La classificazione OMS del 2022 (3), sintetizzata nella tabella 1.1, determina il percorso diagnostico anatomico-patologico per le GEP-NEN.

La classificazione OMS 2022 riprende il razionale delle precedenti classificazioni, standardizzando la nomenclatura ed uniformando i sistemi classificativi delle NEN nelle diverse sedi. In particolare, le GEP-NEN devono essere classificate in base a sede, tipo di differenziazione morfologica (ben differenziato vs scarsamente differenziato), *grading* prognostico (NET G1, NET G2, NET G3 e NEC) (tabella 1.1) e stadio clinico (TNM) (3-8).

**Tabella 1.1: Classificazione OMS 2022 delle GEP-NEN**

Diagnosi	G (grading)	IM (indice mitotico)	Ki-67%	Differenziazione
1. Tumore neuroendocrino (NET)	1	<2/10 HPF*	<3%	Ben differenziato
2. Tumore neuroendocrino (NET)	2	2-20/10 HPF*	3-20%	Ben differenziato
3. Tumore neuroendocrino (NET)	3	>20/10 HPF	>20%	Ben differenziato
4. Carcinoma neuroendocrino (NEC)		>20/10 HPF*	>20%	Scarsamente differenziato
5. Neoplasie miste non neuroendocrine**-neuroendocrine (MiNEN)	-	-	-	Scarsamente differenziato*** Ben differenziato°
6. Lesioni iperplastiche e pre-neoplastiche	-	-	-	-

\* HPF: High Power Fields, ossia campi microscopici ad alto ingrandimento (40x).

\*\* La componente non neuroendocrina non deve essere necessariamente di tipo ghiandolare (adenocarcinoma) (9); nel pancreas è frequente l'associazione con il carcinoma acinare (10) e nelle zone di passaggio esofago-gastrico ed ano-rettale è frequente l'associazione con il carcinoma squamoso (9).

° In rarissimi casi la componente neuroendocrina può corrispondere a forme di NET G1, G2 o G3 definiti in precedenti pubblicazioni MANET (9).

\*\*\* La maggior parte delle neoplasie miste annovera come componente neuroendocrina il NEC e ricade nella vecchia categoria MANEC definita da WHO 2010. MiNEN è la somma dei rarissimi MANET e dei MANEC.

Le classificazioni OMS sono specificamente intese (11-12) per neoplasie asportate chirurgicamente; il loro utilizzo in campioni citologici e/o istologici bioptici è possibile con maggiore riproducibilità e sensibilità nei NEC (13); nei NET, in particolare in piccoli campioni, è invece opportuno specificare nel referto istologico il limite applicativo intrinseco al tipo di materiale per la definizione del valore percentuale del Ki-67 e/o dell'indice mitotico, e di conseguenza del *grading* finale (14-15).

### Caratterizzazione morfologica e grading

Le GEP-NEN si distinguono in tumori (NET) e carcinomi (NEC) (vedi tabella 1.1).

#### Caratterizzazione morfologica

I NET presentano pattern morfologico ben differenziato: **“organoide”** (a nidi, trabecole oppure solido) con rarissime atipie.

I NEC presentano pattern morfologico scarsamente differenziato: **crescita diffusa, solida**, estesa **necrosi** e numerose **atipie citologiche** e sono distinti in due sottogruppi morfologici, a piccole ed a grandi cellule (16-19).

#### Grading

Il **grading** (G) rende conto dell'indice proliferativo del tumore, inteso come numero di mitosi su 10 campi ad alto ingrandimento 40x (HPF) e/o come valore di Ki-67, parametro immunoistochimico che si ottiene misurando la percentuale di cellule neoplastiche con positività nucleare per l'anticorpo MIB-1 su 500-2000 cellule, valutato nell'area di maggiore marcatura nucleare (definita hot-spot tumorale).

L'applicazione congiunta del criterio differenziativo (caratterizzazione morfologica) e del **grading** tumorale definisce le categorie prognostiche secondo OMS 2022.

Esistono tre categorie prognostiche (NET G1, NET G2, NET G3) accomunate dallo stesso carattere morfologico: sono le NEN ben differenziate distinte in base al valore di Ki-67 e/o indice mitotico (IM). Quando il valore di IM e quello di Ki-67 sono discordanti, la categoria prognostica associata è quella definita dal valore più alto tra i due (esempio IM 1 e Ki-67 4%: categoria NET G2).

Le NEN scarsamente differenziate sono sempre NEC, a prescindere dal valore di Ki-67 che, per definizione, è considerato superiore al 20%. Numerosi studi hanno dimostrato che anche nei NEC esiste un cut-off che permette di distinguerli in categorie prognostiche differenti. In sintesi, NEC con Ki-67 <55% sono associati a sopravvivenza media più lunga, ma sono poco o per nulla responsivi ai regimi contenenti platino; al contrario, i NEC con Ki-67 ≥55% mostrano sopravvivenza media ridotta, ma sono responsivi ai regimi chemioterapici contenenti platino (20-25).

### Neoplasie miste MiNEN (*mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasms*)

Vengono considerate tali le neoplasie nelle quali le due componenti, neuroendocrina e non-neuroendocrina, siano rappresentate entrambe in almeno il 30% delle cellule tumorali (9). Il termine MiNEN nasce dalla necessità di considerare la rara eventualità in cui la componente neuroendocrina sia di tipo ben differenziato. È tuttavia consigliabile, nei casi di gran lunga più frequenti in cui la neoplasia mista si presenti con NEC, associare al nuovo termine il precedente MANEC in considerazione del rilevante valore predittivo sull'*outcome* clinico esercitato dalla componente NEC; a questo proposito sarebbe opportuno esplicitare anche il valore di Ki-67% della componente NEC, risultato il più potente predittore indipendente di sopravvivenza nei pazienti affetti da MANEC (26).

### Immunoprofilo

L'identificazione del fenotipo neuroendocrino prevede l'impiego di marcatori immunoistochimici capaci di definire la natura neuroendocrina della neoplasia: cromogranina A (CgA) e sinaptofisina (SIN). Altri marcatori come CD56 (N-CAM), PGP 9.5 e NSE (enolasi neurone-specifica) sono poco affidabili e riproducibili. Nelle condizioni in cui la natura neuroendocrina della neoplasia è sostenuta solo da uno di questi in assenza di convincente positività almeno per SIN è opportuno discutere il caso nell'ambito di un gruppo multidisciplinare dedicato (tabella 1.2).

**Tabella 1.2: Marcatori per la caratterizzazione delle GEP-NEN**

Ruolo del marcatore	Tipo di marcatore
Diagnostico di NEN	SIN, CgA
Distribuzione nei NET	SIN e CgA espresse nel 100% delle cellule neoplastiche
Distribuzione di NEC	SIN nel 100% delle cellule neoplastiche; CgA Presente ma in % inferiori al 100% delle cellule neoplastiche
Indicativo di sede primitiva*	CDX2, Islet1, TTF1
Prognostico (per il <i>grading</i> )	Ki-67
“Predittivo” (per terapia con analoghi della somatostatina)	Recettore somatostatina sottotipo 2A (SST-2A)
Genetico	Geni MEN1, VHL, TSC1, TSC2, NF1, CDKN1B

\* Solo nei NET. CDX2, Islet1 e TTF1 possono essere espressi nei NEC, con percentuale variabile, in tutte le varie sedi dell'apparato digerente.

I NEC preservano la positività per SIN ma possono mostrare espressione ridotta di CgA. L'iter diagnostico morfologico ed immunoistochimico per NEN scarsamente differenziate può essere complicato dal fatto che presentano caratteri morfologici ed immunoistochimici che le appaiono alla grande famiglia dei tumori solidi a piccole cellule blu. Sarebbe opportuno, pertanto, in casi dubbi ricorrere anche a tecniche FISH e PCR per la definizione del corretto fenotipo tumorale (27).

Ancorché la secrezione ormonale non sia sinonimo di sindrome ormono-correlata e non rappresenti pertanto prova di funzionalità della NEN, la definizione del profilo di produzione ormonale (insulina, glucagone, somatostatina, polipeptide intestinale vasoattivo, gastrina, serotonina, calcitonina) è un utile complemento alla diagnosi (soprattutto per NEN pancreatiche e duodenali).

Per definire l'origine di un NET a primitività occulta possono essere utili fattori trascrizionali quali TTF1 (origine polmonare) (28), CDX2 (origine gastro-entero-pancreatica, con espressione più intensa ed estesa per le sedi intestinali) (29), Islet1 (origine pancreatica) (30). Le informazioni ottenute dall'uso di questi marcatori vanno comunque interpretate in un contesto clinico appropriato in considerazione del fatto che l'affidabilità dell'espressione di questi fattori di trascrizione è inversamente proporzionale al grado di differenziazione della NEN, sono infatti descritte espressioni aberranti di TTF1 (28), Islet1 (31) e CDX2 (32) in forme scarsamente differenziate di sedi extrapolmonari o extraintestinali.

La ricerca immunoistochimica dei recettori della somatostatina (SST) è considerata opzionale, è ristretta al sottotipo 2 (SST2) ed eventualmente al 3 e 5, che sono i recettori bersaglio dei due analoghi della somatostatina di uso clinico pratico (octreotide e lanreotide); è consigliato l'uso di anticorpi monoclonali ed è interpretata come positiva in presenza di un pattern di reattività di membrana per la cui valutazione è consigliabile l'uso di score, secondo proposte pubblicate e validate (33).

## Stadiazione

La stadiazione delle NEN sottoposte a intervento chirurgico radicale segue lo schema del sistema TNM pubblicato dalla UICC/AJCC (VIII edizione) per le singole sedi (stomaco, ileo, appendice, colon-retto, pancreas) (34-36). La Società Europea dei Tumori Neuroendocrini (ENETS) ha pubblicato un sistema di

stadiazione per le NEN delle diverse sedi che è in parte simile a quello dell'UICC, mentre si discosta da questo per le localizzazioni gastriche, appendicolari e pancreatiche (11).

Recenti evidenze indicano che la stadiazione secondo ENETS delle NEN pancreatiche risulta superiore allo schema UICC nella possibilità di stratificare i pazienti in gruppi prognosticamente significativi (12). In sede appendicolare, entrambi gli schemi di stadiazione correlano con la sopravvivenza, e lo schema UICC appare lievemente superiore in termini di significatività statistica (37).

In assenza di studi clinici che dimostrino quale sia il sistema di stadiazione maggiormente informativo in termini prognostici è consigliabile applicare entrambi gli schemi.

**Riassumendo, i requisiti minimi indispensabili nell'esame istologico\* di una NEN** possono essere riassunti come segue:

1. Morfologia tumorale (ben differenziato o scarsamente differenziato).
2. Immunoistochimica per cromogranina A e sinaptofisina.
3. Proliferazione tumorale: Ki-67 e indice mitotico.

*\* In caso di materiale operatorio, è necessario integrare il referto anatomo-patologico con la valutazione della:*

- *angio-invasione;*
- *invasione perineurale;*
- *invasione locale: profondità d'invasione per i visceri ed infiltrazione del parenchima esocrino nel pancreas;*
- *stadio secondo TNM.*

## Bibliografia

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10):1335-42.
2. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut.* 2012; 61(1):6-32.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon, France: IARC, 2022.
4. Bosman FT. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics. Tumors of the digestive system. IARC Press, 2010.
5. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas.* 2010; 39(6):753-66.
6. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol.* 2011; 29(17):2372-7.



7. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, et al. NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas*. 2010; 39(6):713-34.
8. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed Neuroendocrine-Nonneuroendocrine Neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol*. 2016; 27(4):284-311.
9. La Rosa S, Adsay V, Albarello L, et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(12):1782-95.
10. Rindi G, Falconi M, Klersy C, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(10):764-77.
11. Carlinfante G, Baccarini P, Berretti D, et al. Ki-67 cytological index can distinguish well-differentiated from poorly differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative cytohistological study of 53 cases. *Virchows Arch*. 2014; 465(1):49-55.
12. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449(4):395-401.
13. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. In: *WHO Classification of tumours of endocrine organs*. IARC, 2017.
14. Grillo F, Albertelli M, Brisigotti MP, et al. Grade increases in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumor metastases compared to the primary tumor. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(5):452-9.
15. Tatsumoto SKY, Sakurai Y, Shinohara T, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. *Abdom Imaging*. 2013; 38(2):358-66.
16. Franko J, Feng W, Yip L, et al. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14(3):541-8.
17. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, et al. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(23):7798-803.
18. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol*. 2008; 19(5):903-8.
19. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(4):1083-92.
20. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013; 24(1):152-60.
21. Sorbye H, Baudin E, Perren A. The problem of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: well-differentiated neuroendocrine tumors, neuroendocrine carcinomas, and beyond. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(3):683-98.
22. Sorbye H, Baudin E, Borbath I, et al. Unmet needs in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Neuroendocrinology*. 2019; 108(1):54-62.
23. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(1):85-93.
24. Fazio N, Milione M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: the NET G3 subcategory is a reality. *Oncologist*. 2017; 22(3):359.
25. Busico A, Maisonneuve P, Prinzi N, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine neoplasms (H-NENs): histology and molecular analysis, two sides of the same coin. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(7-8):616-29.
26. Milione M, Maisonneuve P, Pellegrinelli A, et al. Ki-67 proliferative index of the neuroendocrine component drives MANEC prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25(5):583-93.
27. Milione M, Gasparini P, Sozzi G, et al. Ewing sarcoma of the small bowel: a study of seven cases, including one with the uncommonly reported EWSR1-FEV translocation. *Histopathology*. 2014; 64(7):1014-26.
28. Zhang C, Schmidt LA, Hatanaka K, et al. Evaluation of napsin A, TTF-1, p63, p40, and CK5/6 immunohistochemical stains in pulmonary neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142(3):320-4.
29. Zimmermann N, Lazar-Karsten P, Keck T, et al. Expression pattern of CDX2, estrogen and progesterone receptors in primary gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and metastases. *Anticancer Res*. 2016; 36(3):921-4.
30. Schmitt AM, Riniker F, Anlauf M, et al. Islet 1 (Isl1) expression is a reliable marker for pancreatic endocrine tumors and their metastases. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(3):420-5.
31. Agaimy A, Erlenbach-Wunsch K, Konukiewicz B, et al. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol*. 2013; 26(7):995-1003.
32. Bari MF, Brown H, Nicholson AG, et al. BAI3, CDX2 and VIL1: a panel of three antibodies to distinguish small cell from large cell neuroendocrine lung carcinomas. *Histopathology*. 2014; 64(4):547-56.



33. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol.* 2007; 20(11):1172-82.
34. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2012; 95(2):135-56.
35. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012; 95(2):157-76.
36. Brierley JD. TNM classification of malignant tumors, 8<sup>th</sup> edition. UICC, 2017.
37. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37(4):606-12.

### **1.1.3 Diagnostica di laboratorio**

In passato è stata posta molta enfasi sulla diagnosi biochimica delle NEN, per la convinzione che questi tumori fossero caratterizzati da una peculiare attività secernente e da una specifica sindrome clinica correlata. In realtà, la letteratura scientifica più recente ha ridimensionato notevolmente il concetto di diagnosi biochimica di queste malattie, a causa dell'alta percentuale di forme non funzionanti e del consistente numero di falsi positivi dovuti ad alcuni dei marker tumorali più diffusi (1).

In particolare, dunque, la diagnostica di laboratorio mantiene un suo ruolo clinicamente rilevante nelle seguenti condizioni:

- nella “sindrome da carcinoide”, il marker tumorale specifico è il dosaggio nelle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA). L'accuratezza di questo marker è elevata quando il valore è almeno doppio rispetto al cut-off massimo (valore almeno doppio rispetto a quello massimo normale) (2). È indispensabile, per evitare falsi positivi significativi, che il paziente rispetti precise indicazioni dietetiche prima di raccogliere il campione (evitare ananas, banane, kiwi, prugne, frutta secca, frutta esotica, bevande alcoliche, formaggi stagionati, fumo). Con tali accortezze, il test ha una sensibilità di circa il 70% e una specificità fino al 100%. Per tali motivi, l'utilizzo del dosaggio del 5-HIAA dovrebbe essere limitato ai pazienti con diagnosi di NEN per un accurato inquadramento della sindrome da carcinoide, e poi anche per monitorare la risposta alla terapia medica e l'eventuale progressione di malattia. Non è consigliabile un suo utilizzo di screening nell'approccio al paziente con diarrea in assenza di una diagnosi di NEN;

- nella diagnosi di sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) associata al gastrinoma, livelli elevati di gastrinemia basale si riscontrano nel 98-99% dei pazienti (2). La gastrinemia basale maggiore di 10 volte rispetto al valore massimo normale si osserva nel 40% circa dei pazienti e tale riscontro è altamente indicativo per diagnosi di ZES. Una maggiore accuratezza diagnostica si ottiene eseguendo il test alla secretina, ovvero effettuando dosaggi seriati di gastrinemia dopo stimolo sottocutaneo con secretina (0,4 ug/kg). Un incremento dopo stimolo di almeno 120 pg/ml è indicativo di ZES (sensibilità 94%, specificità 100%). Possibili falsi positivi nel dosaggio di gastrinemia basale (ma non di gastrinemia dopo stimolo secretinico) sono riconducibili all'uso di inibitori della pompa protonica e alla presenza di una gastrite cronica atrofica. Tali condizioni vanno rigorosamente investigate prima di attribuire un'ipergastrinemia ad una condizione di ZES;
- nella diagnosi di insulinoma, la combinazione di elevati livelli di insulinemia ( $\geq 3,0$   $\mu\text{U/ml}$  o 18 pmol/l), associati a ipoglicemia ( $< 45$  mg/dl), ed elevati valori di C-peptide ( $\geq 0,6$  ng/ml) e proinsulina ( $\geq 5$  pmol/l) è suggestiva di sindrome da insulinoma, dopo aver escluso la presenza di Ab-anti-insulina circolanti (sindrome di Hirata) e l'assunzione di sulfaniluree (3). Il test del digiuno con misurazione dei tre parametri suddetti in un periodo di 72 ore consente di raggiungere un'accuratezza diagnostica del 100%;
- nella diagnosi di glucagonoma, vengono raccomandati la valutazione della glicemia ed il dosaggio del glucagone, che deve essere inappropriatamente elevato ( $> 500-1000$  pg/ml). Livelli inferiori di glucagone si possono associare a cirrosi, pancreatite, diabete mellito, digiuno prolungato, sepsi, ustioni, insufficienza renale, iperglucagonemia familiare ed acromegalia.

A fronte dei suddetti marker specifici, la CgA plasmatica è considerata il principale marker generico, ovvero utilizzabile indipendentemente dalla presenza di un'attività secernente specifica del tumore e dall'eventuale sindrome correlata, essendo valida anche per le NEN non funzionanti.

Si tratta di una glicoproteina presente nei granuli citoplasmatici di tutte le cellule neuroendocrine diffuse nell'organismo, la cui accuratezza diagnostica varia molto in funzione del tipo di tumore, dell'estensione della malattia e del tipo di metodica utilizzata per il dosaggio.

La sensibilità oscilla tra il 70% e il 90% (2), la specificità varia notevolmente e risente di numerosi possibili falsi positivi, tra i quali la gastrite cronica atrofica del corpo-fondo gastrico, l'infezione da *Helicobacter pylori*, l'utilizzo di inibitori della pompa protonica, le malattie infiammatorie croniche, l'ipertensione arteriosa non controllata.

A causa dei numerosi e frequenti possibili falsi positivi e delle diversità metodologiche nella misurazione plasmatica della CgA, questo marker non dovrebbe essere utilizzato come screening nell'approccio a pazienti che presentano generici sintomi gastrointestinali che solo eccezionalmente sono riferibili alla presenza di una NEN. L'uso della CgA è infatti limitato ai pazienti con una diagnosi documentata di NEN per monitorare l'andamento della malattia durante il follow-up e la risposta alla terapia medica (4-8). Tuttavia, diversi studi in letteratura hanno evidenziato come, anche quando utilizzato per predire la recidiva o la progressione di malattia, vi sia concordanza tra il dato biochimico di aumento della CgA >25% e l'imaging radiologico solo in una quota di pazienti che si attesta attorno al 50% (9-10).

L'enolasi neurone specifica (NSE) è un'enolasi presente nei neuroni e nelle cellule neuroendocrine e può essere indicativa per neoplasie che originano da questi tipi di cellule. L'NSE non è in grado di distinguere tra diversi istotipi di NEN, ma livelli elevati di NSE sono stati invocati come potenzialmente utili nell'identificazione di tumori scarsamente differenziati. L'NSE non dovrebbe essere comunemente usata nella pratica clinica in quanto non offre particolari benefici rispetto alla CgA e la sua accuratezza e sensibilità sono limitate (11-12).

## NETest

Il NETest è basato sulla valutazione in biopsia liquida da sangue periferico del profilo di espressione di 51 geni implicati nella tumorigenesi neuroendocrina. Il NETest si è dimostrato accurato in diversi contesti clinici nell'ambito delle NEN. Una review e metanalisi del 2020 ha riportato una capacità del NETest di discriminare tra una condizione di malattia stabile vs malattia in progressione dell'85%, con un'accuratezza al momento della diagnosi di NEN del 95% (13). Il NETest si è dimostrato superiore rispetto alla cromogranina A, considerata universalmente il marker tumorale aspecifico di riferimento nelle NEN (14). È stata inoltre riportata, in una popolazione di 103 NEN sottoposte a chirurgia con intento radicale, una capacità del test di

predire la recidiva di malattia pari al 100%, anche in questo caso significativamente superiore rispetto all'accuratezza della cromogranina A (22%) (15).

Nell'insieme, la letteratura scientifica disponibile supporta il valore del NETest come biomarker accurato sia per la diagnosi che nel predire la recidiva di pazienti radicalmente operati. Tuttavia, la sua elevata sensibilità è controbilanciata da una bassa specificità, che potrebbe essere attribuita all'interferenza nell'espressione di alcuni geni a seguito di condizioni benigne (16). Inoltre, sebbene si tratti di un promettente biomarcatore predittivo di risposta ai trattamenti, i cut-off utilizzati negli studi non sono standardizzati e necessitano di ulteriore validazione clinica (17).

## Bibliografia

1. Duque M, Modlin IM, Gupta A, et al. Biomarkers in neuroendocrine tumors. *JOP*. 2013; 14(4):372-6.
2. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007; 25(15):1967-73.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypo-glycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:709-28.
4. Yao JC, Pavel M, Phan AT, et al. Chromogranin A and neuron specific enolase as prognostic markers in patients with PNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(12):1-9.
5. Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, et al. Elevated plasma Chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology*. 2009; 89:302-7.
6. Leon A, Torta M, Dittadi R, et al. Comparison between two methods in the determination of circulating chromogranin A in neuroendocrine tumors (NETs): results of a prospective multicenter observational study. *Int J Biol Markers*. 2005; 20(3):156-68.
7. Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *End Rel Cancer*. 2011; 18:S17-25.
8. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(2):473-82.
9. Ćwikła JB, Bodei L, Kolasinska-Ćwikła A, et al. Circulating transcript analysis (NETest) in GEP-NETs treated with somatostatin analogs defines therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11):E1437-45.
10. Pavel M, Jann H, Prasad V, et al. NET blood transcript analysis defines the crossing of the clinical Rubicon: when stable disease becomes progressive. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(2):170-82.
11. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998; 78:1102e7.
12. Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: from monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(1):59-7.
13. Öberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood. *Ann Oncol*. 2020; 31(2):202-12.
14. Malczewska A, Oberg K, Kos-Kudla B. NETest is superior to chromogranin A in neuroendocrine neoplasia: a prospective ENETS CoE analysis. *Endocr Connect*. 2021; 10(1):110-23.
15. Modlin IM, Kidd M, Frilling A, et al. Molecular genomic assessment using a blood-based mRNA signature (NETest) is cost-effective and predicts neuroendocrine tumor recurrence with 94% accuracy. *Ann Surg*. 2021; 274(3):481-90.
16. Van Treijen MJC, Korse CM, van Leeuwen RS, et al. Blood transcript profiling for the detection of neuroendocrine tumors: results of a large independent validation study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:740.
17. Puliani G, Di Vito V, Feola T, et al. NETest: a systematic review focusing on the prognostic and predictive role. *Neuroendocrinology*. 2022; 112(6):523-36.

### **1.1.4 Diagnostica strumentale radiologica**

La diagnostica radiologica ha un ruolo determinante nella gestione dei pazienti affetti da NET del tratto gastrointestinale.

In accordo con la presentazione clinica, la scelta della metodica di imaging deve essere focalizzata sia sull'identificazione della lesione primitiva, sia sulla stadiazione, per effettuare un bilancio globale di malattia (1-4). Nonostante gli avanzamenti tecnologici non è ancora disponibile un singolo esame radiologico in grado di soddisfare tutte le richieste cliniche. Per tale motivo, la scelta del tipo di esame e la tecnica di acquisizione devono essere adattate al singolo paziente e allo specifico quesito diagnostico.

Per quanto riguarda il bilancio globale di malattia dal punto di vista morfologico, la tomografia assiale computerizzata (TC) con scansioni del tratto torace-addome-pelvi con somministrazione endovenosa (e.v.) di mezzo di contrasto (mdc), multifasica, rappresenta la metodica più adeguata da utilizzare al momento della stadiazione e per il follow-up (1-3). La TC ha infatti il vantaggio di acquisire l'intero volume corporeo in pochi secondi, permettendo di valutare in un singolo esame eventuali sedi di localizzazione secondaria di malattia. Le sedi più frequenti di metastasi sono il fegato (70-82%), seguito da polmoni (9-15%), osso (15%), peritoneo e mesentere (6%, più frequentemente nei NET ileali), tessuti molli ed encefalo (4-6%) (5-6).

Per la valutazione locoregionale delle NEN addominali, in particolare del pancreas, la TC e la risonanza magnetica (RM) sono le metodiche di scelta (1-4, 7-11). Anche in questo caso è necessaria la somministrazione e.v. di mdc per l'esecuzione di uno studio contrastografico dinamico multifasico, indispensabile per una corretta identificazione e caratterizzazione delle lesioni, che, nella maggior parte dei casi, sono ipervascolari nella fase arteriosa tardiva (1). I più recenti lavori riportano sensibilità analoghe tra TC e RM, con valori variabili tra 69% e 94% (1), che riflettono le diverse tecnologie utilizzate e i differenti disegni degli studi, per lo più basati su casistiche con bassa numerosità di pazienti. Inoltre, recenti evidenze di letteratura (9-11) riportano come la RM, grazie alla superiore risoluzione di contrasto e all'implementazione di protocolli che utilizzino sequenze pesate in diffusione (DWI), abbia una più elevata accuratezza diagnostica rispetto alla TC, soprattutto nell'identificazione delle lesioni atipiche, non ipervascolari (1).

Inoltre, considerata la possibile multicentricità dei NET a livello del piccolo intestino (12), lo studio radiologico di questa parte anatomica impone la distensione liquida delle anse del tenue (tramite entero-TC o enteroclisi TC) al fine di ottimizzare la stadiazione locoregionale in tale sede. Kamaoui et al. hanno dimostrato una sensibilità ed una specificità dell'enteroclisi TC nel dimostrare piccoli NET ipervascolari, rispettivamente del 100% e 96% (13). La tecnologia di doppia energia (DE) in TC, grazie alla possibilità di aumentare la visibilità delle piccole lesioni ipervascolari, può ulteriormente migliorare la stadiazione locoregionale delle NEN multicentriche (14). L'entero-RM non è da preferire in questi casi, a meno che ci siano specifiche controindicazioni alla TC, a causa della minore versatilità nelle ricostruzioni multiplanari utili alla strategia chirurgica, della lunga durata dell'esame e per una maggior possibilità di artefatti, soprattutto da respiro, nei pazienti poco collaboranti o anziani.

## Bibliografia

1. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):212-44.
2. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*. 2013; 266(1):38-61.
3. Yu R, Wachsman A. Imaging of neuroendocrine tumors: indications, interpretations, limits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(3):795-814.
4. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) - Imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(1):45-57.
5. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):186-94.
6. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016; 139:2679-86.
7. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology*. 2000; 216(1):163-71.
8. Rapoport ED, Hansen CP, Kjaer A, et al. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. *Acta Radiol*. 2006; 47(3):248-56.
9. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*. 2000; 214(2):483-90.
10. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging*. 2011; 33(5):1071-9.
11. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(6):803-18.
12. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg*. 2004; 240(1):117-22.
13. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(3):629-33.
14. Ali IT, Thomas C, Elbanna KY, et al. Gastrointestinal imaging: emerging role of dual-energy computed tomography. *Curr Radiol Rep*. 2017; 5, 31.

### **1.1.5 Diagnostica nucleare**

La prima metodica medico-nucleare impiegata con successo per lo studio delle NEN è stata la scintigrafia con <sup>111</sup>In-Pentetreotide o Octreoscan (somatostatin receptor scintigraphy, SRS), che ne ha completamente rivoluzionato l'approccio diagnostico (1-3). La SRS (che impiega un radiofarmaco recettoriale analogo alla somatostatina) permette la visualizzazione in vivo della presenza dei recettori della somatostatina (SST) sulle cellule neuroendocrine. Infatti, le cellule delle NEN, in particolare le forme ben differenziate, esprimono SST, soprattutto il sottotipo-2 (SST-2).

L'evoluzione strumentale offre oggi la possibilità di studiare le NEN non solo con la scintigrafia ma anche con tecniche tomografiche integrate quali la SPECT (single photon emission computed tomography)/TC e, soprattutto, la PET (positron emission computed tomography)/TC. Quest'ultima metodica non solo offre l'indiscusso vantaggio di una maggiore risoluzione spaziale, ma soprattutto permette l'impiego di diversi radiofarmaci (sia recettoriali che metabolici) per caratterizzare le lesioni neuroendocrine sotto diversi profili biologici.

Le indicazioni all'impiego dell'imaging recettoriale (con radiofarmaci che legano i recettori per la somatostatina) (4-9) includono la stadiazione (caratterizzazione del primitivo e delle lesioni metastatiche linfonodali e a distanza) e la localizzazione del tumore primitivo ignoto in pazienti con metastasi neuroendocrine accertate, per entrambe le indicazioni se di dimensioni e con espressione recettoriale adeguata, la dimostrazione in vivo dell'espressione dei SST sulle cellule neuroendocrine (per la pianificazione terapeutica), nonché la ristadiazione dell'estensione della malattia a seguito del trattamento. In particolare, l'imaging recettoriale rappresenta la metodica imprescindibile prima di iniziare la terapia radiorecettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina (PRRT) (10). La SST PET/TC è considerata appropriata anche come nuovo baseline a 12 mesi dal termine della PRRT (11).

L'imaging recettoriale (mediante SRS, SPECT/TC o PET/TC) con traccianti recettoriali analoghi della somatostatina (<sup>68</sup>Ga-SST) è considerato ad oggi lo "standard of care" nella gestione delle GEP-NEN (7-9). È doveroso tuttavia precisare che lo stato dell'arte e le evidenze in letteratura indicano come la PET/CT con radiofarmaci analoghi della somatostatina marcati con <sup>68</sup>Ga (<sup>68</sup>Ga-SST) rappresenti la metodica di prima

scelta, in considerazione della superiore accuratezza diagnostica rispetto sia alla SRS che alla SPECT/TC (7-9). Infine, è possibile in casi selezionati ricorrere all'impiego di radiofarmaci metabolici quali il [18F]FDG o la [18F]DOPA.

### **Imaging funzionale scintigrafico**

L'<sup>111</sup>In-Pentetreotide è stato il primo radiofarmaco approvato per l'imaging delle NEN e viene tuttora comunemente usato nel mondo. Per un esame accurato e riproducibile è necessario attenersi ai protocolli riportati nelle Linee guida per la preparazione e la somministrazione del radiofarmaco e la modalità di acquisizione delle immagini (5-6). È importante ricordare che i protocolli comunemente adottati (con immagini acquisite 4, 24 e, se necessario, 48 ore dopo l'iniezione) possono comprendere immagini tomografiche SPECT, preferibilmente dopo 24 ore, per migliorare la sensibilità diagnostica. L'introduzione nella clinica di tomografi SPECT/TC ha aumentato l'accuratezza diagnostica della sola SRS. La distribuzione fisiologica del radiofarmaco (6) impiegato dalle metodiche scintigrafiche comprende la milza, il fegato e i reni, insieme ad una variabile visualizzazione di ipofisi, tiroide, vescica e intestino. Le immagini devono essere interpretate alla luce delle informazioni cliniche, anche se in generale le aree che mostrano una captazione superiore alla normale distribuzione nel fegato sano sono classificate come positive. Nella valutazione di una scansione è importante considerare le possibili fonti di false positività (principalmente ascrivibili ad aree di flogosi attiva, di esiti dei trattamenti radianti o chirurgici). Tra i falsi negativi vengono annoverate le lesioni sub-centimetriche (soprattutto in assenza di acquisizioni SPECT/TC), le lesioni in sedi di fisiologica biodistribuzione (il radiofarmaco usato nella scintigrafia presenta elevata fissazione a carico del fegato e dell'intestino, frequenti sedi di localizzazione delle NEN) e quelle che hanno una scarsa/variabile espressione dei SST (forme scarsamente differenziate, neuroblastoma, feocromocitoma, insulinaoma). La sensibilità della SRS nelle GEP-NEN varia dal 75% al 100% (2-6).

Sebbene le Linee guida internazionali ancora includano la SRS tra le metodiche medico-nucleari per la valutazione funzionale dello stato recettoriale, qualora possibile è preferibile l'impiego della PET/TC con <sup>68</sup>Ga-SST.



## Imaging funzionale PET/TC

Radiofarmaci recettoriali:

### ▪ *PET/TC con 68Ga-SST*

Per superare i limiti rappresentati dalla ridotta risoluzione spaziale della scintigrafia e della più sfavorevole biodistribuzione del radiofarmaco da essa impiegato (fissazione a livello epatico ed intestinale, frequenti sedi di localizzazioni neuroendocrine), fin dall'inizio degli anni 2000 è stata sempre più impiegata la 68Ga-SST PET/TC, ovvero radiofarmaci beta-emittenti (marcati con 68Gallio) analoghi della somatostatina (68Ga-SA) (7-9). I tre analoghi più comunemente usati nella pratica clinica sono [68Ga]Ga-DOTA-Tyr3-octreotide ([68Ga]Ga-DOTA-TOC), [68Ga]Ga-DOTA-Tyr3-octreotate ([68Ga]Ga-DOTA-TATE) e [68Ga]Ga-DOTA-Nal3-octreotide ([68Ga]Ga-DOTA-NOC). Tutti i sopracitati radiofarmaci presentano buona affinità per i SST-2 (soprattutto il [68Ga]Ga-DOTA-TATE), mentre solo il [68Ga]Ga-DOTA-NOC presenta un'affinità anche per i SST-3 e 5. Dal punto di vista clinico, tuttavia, non vi sono evidenze che dimostrino come a queste differenze di affinità recettoriale corrispondano significative differenze cliniche. Pertanto, nella pratica clinica questi radiofarmaci vengono usati indifferentemente; tuttavia si rammenta che i valori del SUVmax (maximum standardised uptake value) non sono direttamente confrontabili se ottenuti con radiofarmaci diversi.

La 68Ga-SST PET/TC offre diversi vantaggi rispetto alla scintigrafia convenzionale (7-9):

- più elevata risoluzione spaziale (la scintigrafia convenzionale non permette la caratterizzazione di lesioni di dimensioni inferiori a 1 cm, mentre è doveroso ricordare come tale vantaggio sia di entità più ridotta se vengono considerate le acquisizioni con nuovi tomografi SPECT/TC);
- più favorevole biodistribuzione dei radiofarmaci PET rispetto a quelli impiegati per la scintigrafia (minore fissazione a livello epatico ed intestinale, frequenti sedi di insorgenza di NEN);
- analisi semi-quantitativa dell'entità della fissazione del radiofarmaco a carico delle lesioni, usualmente effettuata mediante stima del SUVmax che permette, a parità di radiofarmaco impiegato, di effettuare confronti diretti delle variazioni della fissazione nel tempo;
- minor tempo di esecuzione (di circa 2 ore per la PET/CT rispetto alle acquisizioni a 4-24 ore per la scintigrafia convenzionale).

Queste caratteristiche hanno reso la PET/TC con radiofarmaci che si legano ai SST la metodica di scelta per lo studio delle NEN ben differenziate: la FDA (U.S. Food and Drug Administration) ha approvato [68Ga]Ga-DOTA-TATE (2016), [68Ga]Ga-DOTA-TOC (2019) e [64Cu]Cu-DOTA-TATE (2020), mentre l'EMA (Agenzia del farmaco europea) ha approvato il [68Ga]Ga-DOTA-TOC (2016) (12).

Specifiche Linee guida indicano le procedure per la preparazione del paziente, la sintesi ed i controlli di qualità dei radiofarmaci e per l'acquisizione della 68Ga-SST PET/TC (7-9).

Le indicazioni all'impiego della [68Ga]/[64Cu]SST PET/TC (7-9) includono la stadiazione, la ricerca del tumore primitivo occulto in pazienti con metastasi accertate, la ristadiazione e la selezione dei pazienti candidabili alla terapia con analoghi della somatostatina ("freddi" o PRRT). La SST PET/TC è considerata appropriata anche come nuovo baseline a 12 mesi dopo il termine della PRRT (11).

La fisiologica distribuzione dei radiofarmaci recettoriali in un soggetto sano include l'ipofisi, la milza, le ghiandole surrenali, il fegato, i reni e le vie escrettrici (10). Fissazione di lieve entità può essere riscontrata a livello tiroideo, dell'intestino e del processo uncinato del pancreas (riscontrabile nel 30-70% dei casi a seconda del radiofarmaco impiegato) (8-9, 12).

La corretta interpretazione della 68Ga-SST PET/TC (8-10, 13-14) necessita non solo della conoscenza delle sedi di fisiologica fissazione, ma anche delle condizioni che possono causare falsa positività o negatività. Possono essere cause di falsa positività le sedi di infiammazione/infezione (in quanto i SST sono presenti sulle cellule linfoidi attivate) e condizioni parafisiologiche (come, ad esempio, la presenza di milze accessorie) o benigne (iperplasia pancreatica, tiroidite). Le principali cause di falsa negatività sono rappresentate dalle dimensioni delle lesioni al di sotto del potere di risoluzione della PET/TC (circa 5 mm) e da lesioni con bassa o variabile espressione dei SST (ad es. neuroblastoma, carcinoma midollare della tiroide, lesioni neuroendocrine scarsamente differenziate).

Riguardo alla preparazione del paziente prima dell'esame con 68Ga-SST PET/TC (8-9) non c'è consenso internazionale sul potenziale ruolo della concomitante terapia con analoghi freddi della somatostatina come fattore interferente sulla captazione dei [68Ga]/[64Cu]SST a livello delle lesioni tumorali. Infatti, esistono in letteratura alcune evidenze che addirittura riportano un incremento del rapporto tumore/fondo in pazienti in corso di terapia (14-15). Pertanto, in accordo alle Linee guida internazionali (8-9), diversi centri richiedono la

sospensione (o lo switch verso analoghi a più breve emivita), mentre altri non prevedono alcuna interruzione del trattamento. Qualora si decida di effettuare la sospensione del trattamento, il tempo di intervallo tra la sospensione e l'esecuzione della PET/TC varia a seconda del tipo di analogo (un giorno per molecole a breve emivita e 3-4 settimane nel caso di trattamento con analoghi a lunga emivita). In alcuni centri si effettua la scansione PET/TC subito prima della dose mensile di analogo a lunga emivita.

Diversi studi confermano la superiorità della  $^{68}\text{Ga}$ -SST PET/TC rispetto alle altre metodiche di imaging convenzionale. In uno dei primi studi pubblicati che comprendeva un significativo numero di pazienti ( $n=84$ ), la maggior parte ( $62/84$ ) con GEP-NEN, la PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC presentava una maggiore sensibilità (97%) rispetto alla TC (61%) e alla scintigrafia convenzionale con  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide (52%) per la rilevazione delle lesioni neuroendocrine soprattutto a livello linfonodale e scheletrico ed in sedi insolite, come mammella, utero e prostata (15). Diversi studi successivi hanno confermato l'elevata accuratezza della PET/CT anche con altri tipi di tracciante  $^{68}\text{Ga}$ -SST (DOTA-NOC e DOTA-TATE) (16-18) ed il loro impatto sul management clinico. Una recente revisione sistematica (15 che ha incluso dati di 1561 pazienti ha riportato una variazione del management nel 44% dei casi (range: 16-71%) dopo la  $^{68}\text{Ga}$ -SST PET/CT, in linea con i risultati riportati in studi precedenti in casistiche molto più limitate (18).

Oltre agli indubbi vantaggi legati all'elevata accuratezza diagnostica, un ulteriore vantaggio di questi radiofarmaci è quello di poter essere utilizzati nell'ambito della teragnostica. Sostituendo infatti il  $^{68}\text{Ga}$  con isotopi che emettono una radiazione citotossica ( $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ) possiamo utilizzare il DOTA-TOC e il DOTA-TATE anche per il trattamento delle NEN (19). Recentemente, l'AIF-NOTA octreotide, radiofarmaco beta-emittente agonista per SST marcato con  $^{18}\text{F}$ , è stato impiegato con successo, superando la performance di  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE/NOC (20).

In conclusione, in Europa la  $^{68}\text{Ga}$ -SST PET/TC rappresenta la metodica di scelta sia per l'identificazione di lesioni neuroendocrine ben differenziate che per la dimostrazione in vivo della presenza dei SST (presupposto necessario per iniziare terapie target con analoghi caldi). Qualora non disponibile la  $^{68}\text{Ga}$ -SST PET/TC, anche la scintigrafia può essere impiegata, pur consapevoli dei limiti che può avere rispetto alla PET/TC.

---

- **PET/TC con  $^{68}\text{Ga}$ -antagonisti ( $^{68}\text{Ga}$ -SST-antagonisti)**

Recentemente, sono stati impiegati anche radiofarmaci PET/TC antagonisti della somatostatina marcati con  $^{68}\text{Ga}$ : i risultati preliminari, sia in vitro che in vivo, sono molto promettenti in quanto questi radiofarmaci presentano maggiore affinità per i SST. Ad oggi diversi radiofarmaci antagonisti sono stati impiegati in studi di fase I e II (JR11, LM3, LM4) ed alcuni sono stati impiegati anche per il trattamento radiometabolico.

La migliore qualità dell'immagine (ridotto background) e la maggiore affinità per i SST potrebbero rappresentare la base per un loro impiego anche in forme NEN caratterizzate dalla scarsa/variabile espressione di SST (21) ed inoltre potrebbero avere un impatto notevole sull'efficacia della PRRT (22).

- **PET/TC con [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-exendin**

[ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-exendin è un radiofarmaco PET emergente che si lega al recettore GLP-1 e che è stato impiegato per l'identificazione dell'insulinoma (un tumore neuroendocrino che induce crisi ipoglicemiche di difficile trattamento e la cui identificazione è solitamente difficile a causa delle piccole dimensioni e del fatto che solo il 20% esprime i SST). Le evidenze preliminari supportano il ruolo di questo nuovo radiofarmaco per l'identificazione pre-operatoria dell'insulinoma occulto (sensibilità riportata pari al 97,7%) (23-24).

#### *Radiofarmaci metabolici*

Oltre ai radiofarmaci recettoriali, i radiofarmaci PET/TC di uso clinico che marcano il metabolismo delle cellule neuroendocrine sono rappresentati dalla [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA (la cui captazione riflette il metabolismo delle amine biogene) e dal [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (la cui captazione corrisponde al metabolismo glucidico cellulare). Molti altri radiofarmaci sono stati impiegati per lo studio delle NEN (tra cui la  $^{11}\text{C}$ -HTP che è stata impiegata in alcuni studi pubblicati nell'uomo) ma, date le difficoltà di sintesi e la buona accuratezza diagnostica dei composti già in uso, questi radiofarmaci alternativi non vengono *routinariamente* impiegati.

- **PET/TC con [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA**

Un'ampia letteratura dimostra l'elevata sensibilità ed accuratezza diagnostica della PET con [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA per l'identificazione di forme NEN ben differenziate e la sua superiorità rispetto alle metodiche di imaging convenzionale (25). Si deve ricordare, tuttavia, che la fisiologica distribuzione della [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA a livello

pancreatico limita la possibilità di studiare tumori in questa sede. Inoltre, data la riportata inferiorità della [18F]DOPA rispetto alla SST PET/TC nello studio delle NEN che esprimono i SST (26) e le difficoltà tecniche della sua sintesi, il suo impiego clinico è principalmente rivolto allo studio di forme NEN caratterizzate da scarsa/variabile espressione dei SST (ad es. neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide) (9).

#### ▪ **PET con [18F]FDG**

La sensibilità della PET/TC con [18F]FDG per i NET G1-G2 è generalmente bassa (58% in uno studio prospettico su 96 pazienti) (7, 9, 27) in quanto le cellule tumorali neuroendocrine ben differenziate sono caratterizzate da un basso metabolismo glucidico. Al contrario, i NET G3 presentano una più elevata avidità per [18F]FDG (28). Analogamente ad altri tumori solidi, l'avidità per [18F]FDG rappresenta anche per le NEN un fattore prognostico: in uno studio su 98 pazienti con NEN arruolati dopo l'intervento chirurgico e programmati per varie terapie è stato dimostrato come tra [18F]FDG, Ki-67, CgA e la presenza di metastasi epatiche l'unico parametro che correlava con la prognosi era la positività alla PET con [18F]FDG (29). La PET/TC con [18F]FDG è un esame che può fornire, quindi, indicazioni prognostiche in tutte le forme di NEN, per la sua capacità di identificare potenziali cloni cellulari scarsamente differenziati (caratterizzati quindi da un più elevato metabolismo glucidico). Le attuali Linee guida internazionali raccomandano l'impiego della PET/TC con [18F]FDG per la caratterizzazione delle forme G3 e per le forme G2 (in particolare nei pazienti che presentano elevati valori di Ki-67) (7-9) e nei NEC (30), in accordo con i risultati degli studi più recenti (31-32) e di consensus di esperti. In particolare, la [18F]FDG PET/TC è raccomandata, indipendentemente dal grado, in tutti i casi di mismatch tra SST PET/CT e TC diagnostica, ovvero nei casi in cui lesioni evidenti alla TC diagnostica non presentano significativa espressione recettoriale alla SST PET/TC (33).

#### **Quesito 1. Nella stadiazione dei GEP-NET è preferibile l'utilizzo della SST PET/TC rispetto alla scintigrafia con <sup>111</sup>In-Pentetreotide?**

La <sup>68</sup>Ga-SST PET/TC rappresenta la metodica di scelta per lo studio delle lesioni GEP-NEN che esprimono i SST. I numerosi vantaggi rispetto all'SRS (superiore risoluzione spaziale dei radiofarmaci impiegati nella PET, migliore biodistribuzione, ridotti costi, facilità di sintesi) sono la base per il crescente impiego dell'imaging PET/TC.

Dei 129 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 4 studi sono stati inclusi: una revisione sistematica di studi di accuratezza diagnostica e 3 studi di accuratezza diagnostica inclusi nella revisione sistematica (34-37). Una recente metanalisi (34) ha confrontato il ruolo del [68Ga]Ga-DOTA-TATE con l'Octreoscan e con l'imaging convenzionale. Il lavoro ha seguito la checklist PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis guidelines*, <http://www.prisma-statement.org/>). Sono stati inclusi: studi clinici con più di 10 soggetti con diagnosi di NEN (polmonare o GEP). Sono stati esclusi: metanalisi, revisioni sistematiche, case report o studi con meno di 10 soggetti o che non prevedevano un confronto diretto tra DOTA-TATE e Octreoscan o l'imaging convenzionale oppure lavori che non analizzavano la diagnosi bensì il trattamento. Nei casi in cui alcune informazioni risultavano mancanti sono stati direttamente contattati i *corresponding author* degli studi. L'analisi è stata condotta per paziente. Sono stati individuati (dopo ricerca su Medline, EMBASE, database delle Cochrane Reviews e letteratura grigia da gennaio 1999 al 29 settembre 2015) 2479 articoli, di cui 17 (971 pazienti) erano in grado di soddisfare i criteri di inclusione. Di questi, solo 3 studi (per un totale di 169 pazienti) hanno confrontato direttamente l'accuratezza diagnostica della PET/TC con l'Octreoscan nella stessa popolazione di pazienti e hanno dimostrato la superiorità del [68Ga]Ga-DOTA-TATE rispetto all'Octreoscan (range di sensibilità 87-100%; range di specificità 86-100%). In particolare, Hofman et al. (35) hanno confrontato l'octreotide SPECT/TC con il [68Ga]Ga-DOTA-TATE: la PET/TC ha fornito informazioni aggiuntive in 33/40 pazienti (83%); inoltre in un'analisi condotta per lesione il [68Ga]-DOTA-TATE ha identificato la presenza di 90 sedi aggiuntive di malattia. Srirajaskanthan et al. (36) hanno studiato i risultati ottenuti con la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC in 51 pazienti con octreotide SPECT negativa (35) o equivoca (16): la PET/TC ha identificato un numero di lesioni significativamente superiore (168/226 lesioni,  $p < 0,001$ ). Deppen et al. (34) hanno riportato come la PET con [68Ga]Ga-DOTA-TATE sia molto più accurata (0,94; IC95% 0,89-1) dell'Octreoscan (0,82; IC95% 0,74-0,90;  $p < 0,02$ ).

**Limiti:** Ridotta accuratezza diagnostica della scintigrafia con 111In-Pentetreotide (vedi sopra nel dettaglio). Dei 12 studi analizzati nella metanalisi di Deppen et al. che confrontavano la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con altro imaging, 6 avevano un disegno retrospettivo, 5 prospettico ed in uno non era specificato il tipo di disegno. Inoltre, in 4 studi non era specificato il metodo di assegnazione del cieco (detection bias) ed in 5 studi

mancaivano informazioni specifiche di confronto delle immagini fra le metodiche utilizzate. Score medio ottenuto dagli studi mediante QUADAS=7,8 (IC95% 6,7-9,1).

**Bilancio beneficio/danno:** La PET/TC con radiofarmaci analoghi della somatostatina ha una maggiore accuratezza nell'identificazione delle lesioni a fronte di una dosimetria sempre favorevole. Possibili falsi negativi nel caso di lesioni FDG-positive ed in reperti di piccole dimensioni (<5 mm).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nella stadiazione dei GEP-NET, l'utilizzo della <sup>68</sup> Ga-SST PET/TC dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla scintigrafia con <sup>111</sup> In-Pentetreotide (34-37)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 2.** Nella stadiazione e caratterizzazione funzionale dei GEP-NET G2 e dei GEP-NET G3 è indicato l'utilizzo della [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC verso la sola stadiazione e caratterizzazione recettoriale con <sup>68</sup>Ga-SST PET/TC?

A nostra conoscenza ad oggi non esistono studi che specificatamente includano unicamente pazienti sottoposti a PET/TC con doppio tracciante (<sup>68</sup>Ga-SST e [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC) in fase di stadiazione. Infatti, i lavori presenti in letteratura per lo più confrontano il ruolo delle due metodiche eseguite durante il corso della malattia e non necessariamente in stadiazione. Dalla ricerca bibliografica sono stati individuati tuttavia 4 studi (29, 31-32, 38) che valutano il ruolo del [<sup>18</sup>F]FDG nei pazienti con NEN o che confrontano il [<sup>18</sup>F]FDG con l'imaging recettoriale. Tuttavia, tali studi, sia retrospettivi che prospettici, sono estremamente eterogenei e presentano potenziali limiti sia per l'eterogeneità dei pazienti inclusi che per gli obiettivi studiati (confronto delle accuratezze diagnostiche, impatto sul management o sulla PFS, prognosi).

Lo studio prospettico con la maggiore numerosità campionaria ha indagato il ruolo prognostico della positività al [<sup>18</sup>F]FDG in 98 pazienti con NEN (29): la positività al tracciante glucomimetico risulta un importante fattore di rischio che riduce la PFS; la [<sup>18</sup>F]FDG positività è associata ad un significativo rischio di morte (HR 10,3; IC95% 1,3-78,9).

**Limiti:** Potenziali limiti dello studio sono rappresentati dall'aver incluso pazienti con NEN a diversa primitività e *grading* e la scarsa durata del follow-up (1 anno) (indirectness).

L'aspetto evolutivo della malattia (ovvero la possibilità che una malattia ben differenziata all'esordio si trasformi in una forma più aggressiva) è stato valutato da Nilica et al. (31). In un gruppo di 66 pazienti candidati alla PRRT (e quindi tutti con confermata espressione di SST all'imaging recettoriale), la 68Ga-SST (DOTATOC) PET/TC è stata effettuata prima dell'inizio della PRRT e ripetuta a 3 mesi dopo la fine della PRRT e a 6 e 9 mesi. La PET/TC con FDG è stata effettuata entro 2 mesi dallo scan con 68Ga-SST. Il range del follow-up è stato di 11,8-80 mesi. Poco meno della metà dei pazienti è sempre stata [18F]FDG negativa (42,2%; 28 pazienti). Il 36,4% (24 pazienti) è sempre stato [18F]FDG-positivo (di questi, 5 erano G1), il 13,6% (9 pazienti) è diventato [18F]FDG-positivo durante il follow-up (di questi, 2 erano G1) ed il 7,6% (5 pazienti) era [18F]FDG-positivo all'inizio, ma è diventato [18F]FDG-negativo durante il follow-up (tutti erano G2). Gli autori concludono che la positività [18F]FDG correla con un maggior rischio di progressione e che può essere riscontrata, all'esordio o durante la storia naturale della malattia, anche in pazienti con tumore di grado 1 o 2. Lo standard di riferimento dello studio era il follow-up clinico-radiologico e, dove applicabile, la conferma istologica.

**Limiti:** I principali limiti dello studio sono rappresentati dal fatto che i pazienti inclusi erano tutti in stadio avanzato e che richiedevano un trattamento di tipo palliativo, in particolare la maggior parte era rappresentata da pazienti con tumore ad origine pancreatica (20/66) e 15/66 pazienti erano in progressione all'inizio dello studio (indirectness).

Più recentemente, Panagiotidis et al. (32) hanno retrospettivamente valutato 104 pazienti NEN (G1=36, G2=40, G3=28): sono stati confrontati i risultati della PET/TC con [18F]FDG e con 68Ga-SST (DOTA-TATE) ed i relativi SUV sono stati correlati con il *grading*, la cromogranina A e il Ki-67 e l'impatto sul management clinico. La PET/TC con [18F]FDG e quella con 68Ga-SST (DOTA-TATE) sono risultate essere discordanti in 65/104 casi, mentre il management è stato modificato in 22 casi sulla base dell'esito della PET/TC con [18F]FDG, in 32 casi sui risultati forniti da entrambi i traccianti e in 50 casi sulla base dei risultati della 68Ga-SST (DOTA-TATE). Gli autori concludono che il [18F]FDG non ha avuto alcun impatto nei tumori G1, ha



avuto un impatto moderato nei G2 e un impatto importante nei G3. Un potenziale limite dello studio è quello di aver incluso una rilevante proporzione di pazienti con NEN a sede inusuale (33 casi di NEN dell'esofago, 3 NEN dell'ovaio) e circa un terzo dei casi (29) erano forme a primitività ignota.

Nello studio di Sharma et al. sono stati inclusi 37 pazienti con NET ben differenziato ad origine polmonare o del tratto GEP e sottoposti a PET con [68Ga]Ga-DOTA-NOC e [18F]FDG. Endpoint dello studio era la PFS. La PET con [68Ga]Ga-DOTA-NOC è risultata positiva in tutti i pazienti, mentre la PET con [18F]FDG è risultata positiva in 21/37 pazienti. All'analisi multivariata, l'unico fattore predittivo di PFS è risultato essere il SUVmax della 68Ga-SST PET/TC (HR 0,122; IC95% 0,019-0,779;  $p=0,026$ ), risultando pertanto superiore al SUVmax della PET-FDG ed agli altri fattori prognostici clinico-patologici convenzionali (38).

**Limiti:** Principale limite dei lavori presenti in letteratura, accanto alla scarsa numerosità campionaria, spesso inferiore ai 60 pazienti (imprecisione), è quello di avere incluso, nella maggior parte dei casi, tumori a diversa primitività (noto potenziale limite dato il diverso comportamento delle NEN a diversa primitività) e grado tumorale (fattore non trascurabile data la diversa probabilità pre-test di positività alla PET/TC con i diversi traccianti sulla base del *grading*) (indirectness). Un ulteriore limite è quello di non riportare il tempo che è intercorso tra la valutazione anatomo-patologica del *grading* e l'esecuzione della PET/TC con doppio tracciante (quindi risulta impossibile dirimere il ruolo della PET con [18F]FDG nella valutazione di pazienti in cui il *grading* tumorale è stato effettuato molto tempo, a volte anni, prima della PET). Inoltre, raramente il confronto tra le due metodiche ha riportato un'analisi per lesione, mentre nella maggior parte dei casi viene effettuata un'analisi per paziente (quindi non è stato analizzato il valore del volume di malattia metabolicamente attiva sulla variazione del management). Infine va precisato che, se da un lato l'impiego del [18F]FDG nei pazienti con NEN è soprattutto quello di diagnosticare la presenza di foci a maggiore aggressività in grado di condizionare l'evoluzione clinica (in termini di intervallo libero da malattia) e terapeutica (iniziare chemioterapia), dall'altro non esistono, nelle Linee guida internazionali, approcci terapeutici standardizzati per i pazienti portatori di patologia SST-positiva nei quali venga identificato un focus [18F]FDG-positivo, pertanto l'approccio terapeutico può essere variabile a seconda dei diversi centri

(eterogeneità). Date queste premesse, è evidente come la valutazione dell'impatto dell'uso combinato delle due metodiche sia estremamente complessa.

**Bilancio beneficio/danno:** Attualmente non c'è accordo internazionale su quando e quanto frequentemente debba essere effettuata la PET/TC con doppio tracciante, in particolare nei pazienti con NEN ben differenziati (grado 1 e 2) (39).

Le attuali Linee guida internazionali (ENETS, EANM), basate sull'opinione di esperti nella gestione multidisciplinare della malattia, indicano un ruolo per [18F]FDG nelle forme G3 (indifferenziate) (7, 9) e nelle forme G2 (specialmente se in presenza di valori elevati di Ki-67 o di lesioni 68Ga-SST fredde). L'impiego della PET/TC con [18F]FDG nelle forme G1, in assenza di più forti evidenze, andrebbe invece riservato a casi selezionati sulla base di un sospetto clinico di malattia più aggressiva (ovvero di un dato biotipico che venga ritenuto espressione della componente più aggressiva della malattia) o in presenza di progressione (infatti, come già segnalato, la progressione della malattia può essere riscontrata anche durante la storia naturale di una malattia di basso grado all'esordio).

Per contro, il ruolo aggiuntivo della 68Ga-SST PET/TC nelle forme G3 risulta non chiaro. Le forme G3 comprendono due gruppi di pazienti (40): forme che presentano un comportamento clinico più simile ai G2 (con morfologia ben differenziata e Ki-67 <55%) e forme molto aggressive (con morfologia scarsamente differenziata e Ki-67 >55%). Sulla base di queste conoscenze si può ipotizzare un'utilità clinica nei G3 con Ki-67 <55% (ovvero nelle forme che presentano un comportamento clinico più simile ai G2), mentre nelle forme G3 con Ki-67 >55%, considerando l'aggressività clinica che le caratterizza, la dimostrazione della presenza di SST, tra l'altro generalmente bassa, non determinerà un significativo impatto sul management.

Se da un lato l'esecuzione della PET/TC con [18F]FDG può fornire il beneficio di identificare cloni neuroendocrini di malattia più aggressiva (e che quindi condizionano la prognosi) ed eventuali concomitanti lesioni [18F]FDG-positive non neuroendocrine (sia maligne che benigne), dall'altro può non modificare il management delle forme [18F]FDG-negative con relativa non giustificabile esposizione a radiazioni ionizzanti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nella stadiazione e caratterizzazione funzionale dei GEP-NET G2 e dei GEP-NET G3, l'utilizzo della PET/CT FDG ad integrazione della stadiazione con 68Ga-SST PET/CT può essere preso in considerazione in casi selezionati (29, 31-32, 38)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, et al. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. Eur J Nucl Med. 1993; 20(4):283-92.
2. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med. 1993; 20(8):716-31.
3. Jamar F, Fiasse R, Leners N, et al. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. J Nucl Med. 1995; 36(4):542-9.
4. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. Neuroendocrinology. 2009; 90(2):167-83.
5. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: somatostatin receptor imaging with 111In-Pentetreotide. Neuroendocrinol. 2009; 90:184-9.
6. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37(7):1441-8.
7. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. Neuroendocrinology. 2017; 105(3):212-44.
8. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 37(10):2004-10.
9. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 44(9):1588-601.
10. Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2010; 54(1):61-7.
11. Hope TA. Updates to the appropriate-use criteria for somatostatin receptor PET. J Nucl Med. 2020; 61(12):1764.
12. Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: imaging neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2023; 64(2):204-10.
13. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, et al. Incidence of increased 68Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT. J Nucl Med. 2011; 52(6):886-90.
14. Fendler WP, Barrio M, Spick C, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT interobserver agreement for neuroendocrine tumor assessment: results of a prospective study on 50 patients. J Nucl Med. 2017; 58(2):307-11.
15. Ambrosini V, Campana D, Tomasetti P, et al. <sup>68</sup>Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012; 39(Suppl 1):S52-60.
16. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. Endocrine. 2012; 42(1):80-7.
17. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvash M, et al. The impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT imaging on management of patients with neuroendocrine tumors: experience from a National Referral Center in the United Kingdom. J Nucl Med. 2016; 57(1):34-40.
18. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2010; 51(5):669-73.

19. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5):800-16.
20. Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T, et al. <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-Octreotide outperforms <sup>68</sup>Ga-DOTATATE/NOC PET in neuroendocrine tumor patients: results from a prospective, multicenter study. *J Nucl Med*. 2023; 64(4):632-8.
21. Reubi JC, Waser B, Macke H, et al. Highly increased 125I-JR11 antagonist binding in vitro reveals novel indications for sst2 targeting in human cancers. *J Nucl Med*. 2017; 58:300-6.
22. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med*. 2014; 55:1248-52.
23. Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with <sup>68</sup>Ga-NOTA-Exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. *J Nucl Med*. 2016; 57(5):715-20.
24. Antwi K, Fani M, Nicolas G, et al. Localization of hidden insulinomas with <sup>68</sup>Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: a pilot study. *J Nucl Med*. 2015; 56(7):1075-8.
25. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med*. 2006; 47(9):1455-62.
26. Ambrosini V, Tomasetti P, Castellucci P, et al. Comparison between <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC and <sup>18</sup>F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(8):1431-8.
27. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy, and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2010; 51(5):704-12.
28. Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009; 50(12):1927-32.
29. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(3):978-85.
30. Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol*. 2023; 35(3):e13249.
31. Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of (<sup>68</sup>)Ga-DOTA-TOC and (<sup>18</sup>)F-FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(9):1585-92.
32. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017; 58(1):91-6.
33. Ambrosini V, Caplin M, Castaño JP, et al. Use and perceived utility of [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in neuroendocrine neoplasms: a consensus report from the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) Advisory Board Meeting 2022. *J Neuroendocrinol*. 2024; 36(1):e13359.
34. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE compared with <sup>111</sup>In-DTPA-Octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2016; 57(6):872-8.
35. Hofman MS, Kong G, Neels OC, et al. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012; 56:40-7.
36. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010; 51:875-82.
37. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and efficacy of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging and treatment management of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2016; 57(5):708-14.
38. Sharma P, Naswa N, Kc SS, et al. Comparison of the prognostic values of <sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(12):2194-202.
39. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect*. 2016; 5(5):174-87.
40. Fazio N, Milione M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: the NET G3 subcategory is a reality. *Oncologist*. 2017; 22:359.

### 1.1.6 Terapia con analoghi “freddi” della somatostatina

**Quesito 3.** Nei pazienti con GEP-NET non funzionante sottoposti a chirurgia resettiva radicale del tumore primitivo è indicato il trattamento adiuvante con analogo “freddo” della somatostatina rispetto al solo follow-up clinico-strumentale?

Il ruolo della terapia adiuvante nei NET ad oggi non è stato studiato con alcun tipo di farmaco, compresi gli analoghi della somatostatina (SSA). Per tale ragione la letteratura non può rappresentare un supporto all'utilizzo degli SSA in pazienti sottoposti a chirurgia radicale con la finalità di prevenire le recidive di neoplasia.

Le Linee guida internazionali (ENETS, ESMO, NCCN) sono concordi nel sottolineare come, dopo la chirurgia curativa, non vi sia alcuna indicazione per un trattamento medico specifico e non esista un ruolo dimostrato per il trattamento medico pre-operatorio o post-operatorio nei pazienti con NEN localizzata radicalmente resecata (1-3).

Pertanto, in linea generale, nei pazienti con NEN localizzata sottoposti a chirurgia resettiva radicale la raccomandazione è quella dei controlli clinico-strumentali periodici.

In Italia, al di fuori degli studi clinici, la normativa prevede la possibilità di prescrivere gli SSA solo in pazienti con forme avanzate di NET non funzionanti (metastatici o localmente inoperabili) o per il controllo della sindrome clinica ormonale eventualmente associata alle forme funzionanti. Nella nostra pratica clinica, quindi, al momento non è possibile prescrivere gli SSA a scopo adiuvante.

Futuri studi clinici sono necessari per rispondere a questo quesito.

**Limiti:** Mancano dati a supporto della terapia adiuvante nelle NEN.

**Bilancio beneficio/danno:** Tenendo conto di costi e tossicità degli analoghi della somatostatina e dell'assenza di studi *ad hoc*, il loro utilizzo nel setting adiuvante non è giustificato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti con GEP-NET non funzionante localizzato sottoposti a chirurgia radicale, il trattamento adiuvante con SSA non dovrebbe essere preso in considerazione (1-3)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

\*Opinione espressa dal panel.

**Quesito 4.** Nei pazienti con GEP-NET non funzionante, avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), non rapidamente progressivo, con basso Ki-67 ed esprimente i recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina rispetto al wait and see?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Dei 384 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 3 studi di efficacia sono stati inclusi (4-6). Lo studio CLARINET pubblicato da Caplin et al. (4) è uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico, di fase III, che è stato condotto su un campione di 204 pazienti affetti da NET avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), bene o moderatamente differenziato, sporadico, non funzionante ed esprimente i recettori della somatostatina. Nello studio sono stati arruolati pazienti con neoplasie non funzionanti a primitività pancreatica, ileale, dell'appendice, del colon-retto e occulta, di grado G1 o G2 secondo la classificazione WHO 2010 (7) ed era richiesta una valutazione centralizzata del Ki-67 che doveva essere <10%. La randomizzazione dei pazienti è stata stratificata in base alla presenza o meno di progressione di malattia e alle eventuali precedenti terapie, in modo da minimizzare il rischio di sbilanciamento tra i due gruppi. Erano esclusi pazienti precedentemente trattati con SSA, a meno che non lo avessero ricevuto più di 6 mesi prima dell'inizio dello studio e per meno di 15 giorni. I pazienti erano randomizzati a ricevere lanreotide autogel 120 mg oppure placebo ogni 28 giorni per 96 settimane. L'endpoint primario era la *progression free survival* (PFS), valutata secondo criteri RECIST versione 1.0, e gli endpoint secondari erano la *overall survival* (OS), la qualità di vita e la sicurezza. Lo studio prevedeva un *cross over* dei pazienti in progressione sotto placebo al trattamento con lanreotide nello studio di estensione CLARINET OLE (5). Il 96% della popolazione in studio è risultata in stabilità di malattia (SD) da almeno 3-6 mesi al momento dell'arruolamento. Il 33% dei pazienti arruolati nello studio aveva un *burden* epatico di malattia superiore al 25%. Il trattamento con lanreotide ha dimostrato una PFS significativamente più lunga rispetto al placebo (mediana non raggiunta vs mediana 18 mesi del braccio placebo,  $p < 0,001$ ), con una riduzione del rischio di progressione o morte del 53% (HR 0,47; IC95% 0,30-0,73). Il tasso di PFS stimato a 24 mesi nel braccio lanreotide era del 65% (IC95% 54-74,1) rispetto al 33% del braccio placebo (IC95% 23-43,3). Il beneficio clinico in termini di PFS è stato confermato anche nell'analisi per sottogruppi (età, sesso, BMI, origine del primitivo, durata di malattia, grado, impegno epatico  $\leq$  al 25%, Ki-67%, livelli di CgA, precedenti terapie)

sebbene l'ampio intervallo di confidenza dell'HR nel piccolo sottogruppo dei NET dell'*hindgut* farebbe pensare ad un risultato meno preciso in questo setting di pazienti che, però, potrebbe dipendere da un effetto casuale.

Il dato di OS non differiva significativamente nei due bracci, tuttavia il *cross over* dei pazienti in progressione durante il placebo nello studio di estensione con lanreotide (5) può aver falsato la stima della OS nel braccio placebo. La qualità di vita non differiva significativamente tra i pazienti in trattamento e quelli in placebo. Per il profilo di tossicità sono state registrate nei due gruppi percentuali sovrapponibili di eventi avversi di ogni grado e nello specifico anche di quelli di grado lieve e moderato. In dettaglio, l'evento avverso più comune correlato al lanreotide è stata la diarrea, come atteso, che tuttavia è stata più marcata nel braccio di trattamento con lanreotide così come il dolore addominale e la flatulenza.

**Limiti:** Il *cross over* dei pazienti in progressione durante il placebo nello studio di estensione con lanreotide (5) può aver falsato la stima della OS nel braccio placebo (rischio di bias).

Lo studio PROMID pubblicato da Rinke et al. (6) è un trial randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico, condotto su un campione di 85 pazienti affetti da NET del *midgut* (piccolo intestino o colon prossimale) o a primitività occulta, localmente avanzato non resecabile o metastatico. Lo studio prevedeva l'arruolamento di pazienti con neoplasia sporadica, sia funzionante (39% dei pazienti totali) che non funzionante (61% dei pazienti totali). La maggior parte dei pazienti presentava Ki-67 <2% (41 nel braccio di trattamento e 40 nel braccio placebo) ed il 12% dei pazienti arruolati aveva l'*imaging* per il recettore della somatostatina negativo. I pazienti non dovevano essere pretrattati, fatta eccezione per la chirurgia sul primitivo. L'*endpoint* primario era il *time to tumor progression* (TTP), valutato secondo i criteri WHO; gli *endpoint* secondari erano la risposta tumorale (secondo i criteri WHO), l'*overall survival* (OS), la qualità di vita, la risposta clinica e biochimica. Lo stato della malattia all'ingresso nello studio (progressione/stabilità) non era noto. Solo il 24% dei pazienti arruolati presentava un impegno epatico >10%.

Il trattamento con octreotide si è dimostrato associato ad un prolungamento significativo del TTP (14,3 mesi nel gruppo octreotide vs 6 mesi nel gruppo placebo con HR 0,34; IC95% 0,20-0,59; p=0,000072). I risultati più favorevoli erano ottenuti nel sottogruppo di pazienti con basso carico tumorale epatico (<10%) e primitivo resecato, mentre risultati analoghi sono stati registrati nei sottogruppi di pazienti funzionanti e non funzionanti.



Il beneficio clinico è stato mantenuto negli altri sottogruppi (età, livelli di cromogranina A plasmatica, tempo dalla diagnosi e performance status). L'HR per OS è stata di 0,81 (IC95% 0,30-2,18), tuttavia la mediana di OS non è stata stimata nel gruppo trattamento, mentre era stata stimata di 73 mesi nel gruppo placebo, ma tali dati non sono da considerarsi affidabili a causa del basso numero di morti nello studio. Per quel che riguarda l'OS non vi sono dati certi e affidabili derivanti dagli studi condotti fino ad oggi (8).

L'incidenza di eventi avversi seri è stata sovrapponibile nei due bracci (6), mentre quelli di grado WHO 2-4 erano più frequenti nel braccio di trattamento. La principale differenza in termini di tossicità severa tra i due bracci ha riguardato la comparsa di litiasi biliare.

**Limiti:** Il principale limite dello studio è rappresentato dalla mancata caratterizzazione dello stato di malattia e del tasso di crescita tumorale all'ingresso, che potrebbe aver inficiato la valutazione della risposta (indirectness). Inoltre, i risultati soffrono di imprecisione dovuto al basso campione arruolato (OS non raggiunta).

Nello studio di estensione in *open label* del CLARINET *trial* (5) gli sperimentatori hanno arruolato 88 pazienti (41 che avevano ricevuto lanreotide durante la *core phase* dello studio CLARINET e 47 che provenivano dal braccio placebo, di cui 15 erano rimasti in SD e 32 che erano andati in PD durante il *core study*). Lo studio aveva come obiettivo primario la valutazione della sicurezza e tossicità sul lungo termine e come obiettivo secondario l'efficacia, in particolare la PFS mediana dei pazienti originariamente randomizzati a lanreotide e di coloro che avevano ricevuto lanreotide dopo essere andati in PD nel braccio placebo.

Il profilo di sicurezza a lungo termine e la tolleranza di lanreotide sono stati favorevoli durante il periodo di trattamento (mediana di trattamento 40 mesi; gruppo lanreotide in continuo: intervallo 26-74 mesi). L'incidenza di eventi avversi gravi era simile tra i gruppi e tra i due studi. La maggior parte degli eventi avversi segnalati in pazienti che hanno ricevuto lanreotide nello studio principale è gradualmente migliorata con l'aumento della durata del trattamento, in particolare la diarrea. La PFS mediana per i pazienti inizialmente randomizzati a lanreotide è stata di 32,8 mesi (IC95% 30,9-68). Per i pazienti del gruppo placebo, che sono progrediti e sono passati a lanreotide nell'ambito dello studio OLE, il tempo mediano dalla prima PD alla successiva PD o morte è stato di 14 mesi (IC95% 10,1-non calcolabile). Tra i 15 pazienti senza PD dopo 96 settimane di placebo nello studio principale, solo 3 pazienti hanno riportato PD nella fase di estensione.



**Limiti:** Lo studio, per sua natura, non prevedeva il braccio di controllo (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Le evidenze a nostra disposizione, globalmente, dimostrano un beneficio clinico significativo in termini di allungamento della PFS a favore di un trattamento con SSA nella malattia metastatica o localmente avanzata, rispetto alla semplice osservazione. Questo beneficio viene mantenuto sia nella malattia in progressione che nella malattia stabile, nelle forme G1 e G2 e nei pazienti con impegno epatico <10% e >25%. Il profilo di tossicità degli SSA risulta accettabile.

Considerato il vantaggio in termini di PFS e il profilo di tollerabilità, il bilancio rischio/beneficio del trattamento con SSA rispetto al *wait and see* è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Nei pazienti con GEP-NET non funzionante, avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), non rapidamente progressivo, con basso Ki-67 ed esprimente i recettori della somatostatina, il trattamento con analoghi della somatostatina dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima linea (4-6)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines update for neuroendocrine neoplasm of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):125-38.
2. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(7):844-60.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and adrenal tumors. Version 1.2020. Available at [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
4. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014; 371(3):224-33.
5. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23(3):191-9.
6. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(28):4656-63.
7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumors of the digestive system. 4<sup>th</sup> edition. Lyon: IARC, 2010; 13-4.
8. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(1):26-32.

### 1.1.7 Terapia radiorecettoriale

La terapia radiorecettoriale (PRRT) dei NET consiste nella somministrazione sistemica di radiofarmaci marcati con un isotopo che emette una radiazione citotossica (ad es. radiazione  $\beta^-$ ) e che si lega ai recettori per la somatostatina espressi sulle cellule target. In questo modo la PRRT consente alla radiazione citotossica di colpire elettivamente le cellule che esprimono tali recettori (1). Iniziali studi di fase I e II hanno impiegato diversi radiofarmaci beta emittenti per la terapia (ad es.  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC e  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) (1), ma attualmente l'unico farmaco approvato da EMA e FDA è [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE.

La PRRT con [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-DOTA-TOC o [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE ha ottenuto un buon tasso di risposte in pazienti con NET bene/moderatamente differenziati metastatici o localmente avanzati non resecabili (2-4).

Tuttavia, i primi studi clinici differivano per dosi somministrate, schemi di trattamento (a uno o più radiofarmaci), numero di cicli, intervalli tra le dosi, criteri di inclusione e caratteristiche dei pazienti inclusi (3-9).

EANM (*European Nuclear Medicine Association*), IAEA (*International Atomic Energy Agency*) e SNMMI (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*) nel 2013 hanno pubblicato congiuntamente le Linee guida procedurali per la PRRT (1). Secondo le attuali Linee guida, la PRRT è indicata per il trattamento di pazienti con NET ben differenziato di grado G1 e G2, con imaging recettoriale positivo (scintigrafia o  $^{68}\text{Ga}$ -SST PET/TC), che siano localmente avanzati non resecabili o metastatici. Controindicazioni assolute alla PRRT sono la gravidanza, concomitanti e severe comorbidità, disordini di natura psichiatrica. L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento. La compromissione severa della funzionalità renale risulta una controindicazione relativa: considerando il più accentuato profilo di tossicità renale del [ $^{90}\text{Y}$ ]Y-DOTA-TOC, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale è raccomandato l'uso di [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-DOTA-TATE (nel qual caso possono essere tollerati livelli di creatinina  $\leq 1,7$  mg/dl). Specifici protocolli (in uno o più giorni) per ridurre la tossicità renale (di circa il 65%) vengono routinariamente impiegati (co-somministrazione di amminoacidi carichi positivamente). La velocità di filtrazione glomerulare ed il *rate* di estrazione tubulare devono essere almeno pari al 60% del valore normale corretto per l'età. Valori ematologici che controindicano

la PRRT sono: globuli bianchi  $<3000/\mu\text{l}$ , con conta neurofili  $<1000/\mu\text{l}$ , piastrine  $<75.000/\mu\text{l}$  per il  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$ ,  $<90.000/\mu\text{l}$  per il  $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TOC}$ , globuli rossi  $<3.000.000/\mu\text{l}$ .

Le Linee guida suggeriscono di impiegare i criteri morfologici RECIST per la valutazione della risposta alla PRRT (sebbene ne siano note le limitazioni nello studio di forme oncologiche a basso tasso di crescita).

La PRRT è in grado di ottenere una risposta obiettiva in circa il 30% dei pazienti ed un controllo della malattia in circa l'80% dei pazienti (10).

La combinazione di trattamento con  $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TOC}$  e  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  è stata proposta per agire sia su lesioni di grandi che di piccole dimensioni, sfruttando la diversa penetrazione tissutale dei due isotopi (11-13).

In una recente metanalisi si sono osservati più alti tassi di risposta con l'impiego combinato dei due radiofarmaci ( $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu} + [^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TOC}$  e  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE} + [^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TOC}$  42,11% e 66,67%), rispetto al loro impiego separato ( $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  da 27,63% a 57,35%;  $[^{90}\text{Y}]\text{Y-DOTA-TOC}$  da 22,81% a 56,1%) (14).

Due studi pubblicati nel 2017 hanno fornito la base per l'approvazione del trattamento con  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  da parte della FDA e dell'EMA. L'approvazione EMA è limitata alle sole forme del tratto GEP (15-16).

Sulla base dei risultati di questi studi, le Linee guida indicano l'impiego della PRRT in seconda linea o a progressione di malattia (17-18).

Attualmente diversi aspetti sono oggetto di dibattito circa l'impiego della PRRT, in particolare l'impiego di schemi di trattamento personalizzato sulla base della funzionalità renale del paziente (19-20), la sequenzialità del trattamento con possibile impiego sperimentale in prima linea e non solo in caso di progressione di malattia (21), l'uso combinato con la chemioterapia in pazienti con lesioni poco differenziate concomitanti (22), l'impiego della PET/TC con FDG prima di iniziare il trattamento, dato che i pazienti che presentano lesioni *mismatched*, ovvero la contemporanea presenza di fissazione del radiofarmaco metabolico e recettoriale in lesioni diverse, non sono considerati candidabili al trattamento con PRRT (23-24). Più recentemente sono stati studiati molti nuovi radiofarmaci per la terapia radiorecettoriale, in particolare analoghi della somatostatina marcati con alfa-emettitori (ad es.  $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-DOTA-TATE}$   $[^{212}\text{Pb}]\text{Pb-DOTAM-TATE}$ ) con risultati

promettenti. Infine, alcuni radiofarmaci antagonisti dei recettori per la somatostatina sono stati studiati per il trattamento su limitato numero di pazienti (ad es. JR11, LM3) (25-26).

**Quesito 5. Nei pazienti con GEP-NET ben differenziato, non resecabile o metastatico, funzionante o non funzionante, in progressione all'analogo della somatostatina, positivo ai recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con <sup>177</sup>Lu-Oxodotreotide?**

Dei 200 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 1 solo studio randomizzato e controllato è stato incluso (27).

Lo studio NETTER-1 è il primo studio di fase III, randomizzato, multicentrico (41 centri in 8 Paesi), in aperto, a gruppi paralleli, che ha confrontato la PRRT con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE con octreotide LAR 60 mg in pazienti con tumore neuroendocrino del *midgut* (piccolo intestino e colon prossimale) metastatico o localmente avanzato, non resecabile ed in progressione entro i 3 anni precedenti dopo una terapia di prima linea con octreotide LAR (20-30 mg ogni 3-4 settimane per almeno 12 settimane prima della randomizzazione) e con positività alla PET per i recettori della somatostatina. Sono stati inclusi 229 pazienti di cui 111 sono stati randomizzati nel braccio sperimentale a ricevere il trattamento con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE che prevedeva 4 somministrazioni ad intervalli di 8 settimane per una dose cumulativa di 29,6 GBq in associazione alla terapia con octreotide LAR 30; nel gruppo di controllo, invece, sono stati randomizzati 110 pazienti a ricevere octreotide LAR 60 mg ogni 28 giorni. La risposta alla terapia veniva valutata ogni 12 settimane dalla randomizzazione secondo i criteri RECIST 1.1. Endpoint primario dello studio era la PFS. Endpoint secondari erano OR, OS, sicurezza e profilo di tossicità. La percentuale stimata di PFS a 20 mesi è stata del 65,2% nel braccio sperimentale vs 10,8% nel braccio di controllo (IC95% 50-76,8), con una PFS mediana che non è stata raggiunta nel braccio sperimentale (IC95% 5,8-9,1), mentre è stata di 8,4 mesi nel braccio di controllo (HR 0,21; IC95% 0,13-0,33) con una riduzione del rischio di progressione o morte del 79% nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo. Il tasso di OR è risultato del 18% nel braccio sperimentale vs 3% nel braccio di controllo. All'*interim analysis* i decessi sono stati 14 nel braccio sperimentale e 26 nel gruppo di controllo. Gli autori riportano inoltre una tossicità ematologica severa limitata nel braccio sperimentale (neutropenia, trombocitopenia e linfopenia di grado 3-4 rispettivamente nell'1%, 2% e 9% dei pazienti) in assenza di tossicità renale (27).

Nel 2021 sono stati riportati i dati di un'analisi prepianificata di sopravvivenza e tolleranza a lungo termine dello studio NETTER-1, ossia dopo 158 decessi o 5 anni dalla randomizzazione dell'ultimo paziente ed un periodo di follow-up di circa 76 mesi (28). Nello specifico, nell'analisi sono stati inclusi 111 pazienti del braccio sperimentale con [177Lu]Lu-DOTA-TATE e 99 del gruppo di controllo con octreotide LAR 60 mg ogni 28 giorni. Quest'analisi ha evidenziato che l'obiettivo secondario di OS non è stato raggiunto con una OS di 48 mesi nei pazienti che hanno ricevuto [177Lu]Lu-DOTA-TATE e di 36,3 mesi in quelli che hanno ricevuto octreotide 60 mg ( $p=0,30$ ), sebbene sia verosimile che il *cross over* del 46% dei pazienti del gruppo di controllo al braccio sperimentale abbia potuto influenzare i dati di OS del gruppo di controllo stesso.

Quest'analisi ha inoltre evidenziato che solo 7 pazienti nel gruppo [177Lu]-DOTA-TATE (quindi circa il 6%) hanno presentato eventi avversi grado  $\geq 3$  durante tutto il periodo dello studio. Durante il follow-up a lungo termine, a cui quest'analisi si riferisce, solo 3 pazienti hanno sviluppato eventi avversi  $\geq$  grado 3 (1 mielodisplasia, 1 infezione respiratoria, 1 pancitopenia). In particolare, non è stata osservata tossicità renale di grado  $\geq 3$ . Gli autori concludono che, nonostante la OS finale non abbia raggiunto la significatività statistica, la differenza di 11,7 mesi nella sopravvivenza globale mediana con il trattamento con [177Lu]Lu-DOTA-TATE rispetto al solo octreotide LAR ad alte dosi potrebbe essere considerata clinicamente rilevante.

Nel 2017 è stata pubblicata un'analisi retrospettiva monocentrica condotta su 1214 pazienti con NET di varia origine trattati con [177Lu]Lu-DOTA-TATE presso il centro Erasmus di Rotterdam dal 2000 al 2015 (15). Di questi pazienti, 203 avevano un NET ad origine dal tratto gastro-intestinale (GE), 133 un NET del pancreas e 82 un NET ad origine primitiva sconosciuta. Gli outcome principali erano la PFS, il TTP e la OS.

Dopo accurata selezione di pazienti, i dati riportati sull'efficacia per raggiungere gli outcome sono relativi a 443 pazienti che avevano completato il ciclo di terapia, ovvero avevano ricevuto  $\geq 600$  mCi di radiofarmaco. I dati sulla sicurezza erano disponibili su 610 pazienti (selezionati in quanto avevano ricevuto un'attività di almeno 100 mCi).

Il tempo mediano di *follow-up* è stato di 64 mesi (IC95% 58-70).

L'obiettivo primario di PFS mediana è stato di 29 mesi, il TTP mediano di 35 mesi e la OS mediana di 58 mesi. In base alla sede del tumore primitivo, la OS mediana è stata di 71 mesi per i pancreatici (PFS 31 mesi, TTP 31 mesi ed un tasso di risposte parziali del 50%), 60 mesi per i pazienti con NET del *midgut* (PFS 30

mesi, TTP 42 mesi), 53 mesi per le primitività sconosciute (PFS 29 mesi, TTP 37 mesi), 52 mesi per le primitività bronchiali (PFS 20 mesi, TTP 25 mesi).

In termini di sicurezza, gli eventi avversi ematologici di grado 3-4 (riduzione di piastrine, globuli bianchi o emoglobina) sono stati osservati nel 10% dei casi. La sindrome mielodisplastica è stata riportata nell'1,5% dei casi, la leucemia acuta nello 0,7% dei casi.

Lo studio ha il vantaggio di riportare i dati *real world* in un centro di riferimento su una popolazione molto ampia, inclusi i pazienti con NET pancreatica, osservata per un lungo periodo temporale.

**Limiti:** Lo studio NETTER-1, per sua natura, prevedeva un braccio di controllo con una dose di analogo della somatostatina maggiore rispetto a quella approvata (indirectness). Inoltre, non è chiaramente specificato il numero di pazienti con sindrome clinica associata alla neoplasia (indirectness). Mancano a tutt'oggi dati approfonditi sulla tossicità a lungo termine della PRRT, sul suo impiego in prima linea, sui metodi per valutarne la risposta e sulla personalizzazione del trattamento. Inoltre, alcuni esiti sono a rischio di performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** La PRRT può rappresentare un'opzione terapeutica efficace per pazienti con lesioni neuroendocrine ben differenziate ad elevata espressione recettoriale, con limitati effetti collaterali severi, e possibilità così di cronicizzare/stabilizzare la malattia laddove non venga ottenuta una risposta completa (meno frequente). In particolare, le evidenze attualmente disponibili posizionano il trattamento con <sup>177</sup>Lu-Oxodotreotide a valle del fallimento di una precedente linea terapeutica con analoghi della somatostatina. Meno chiaro il beneficio globale dell'impiego della PRRT in forme più sdifferenziate, dove il controllo della sola componente differenziata, seppur documentato, non prescinde dal mancato controllo sulla componente della malattia [18F]FDG-positiva a maggiore aggressività che condiziona una prognosi più severa. Mancano a tutt'oggi dati approfonditi sui metodi di valutazione della risposta e sulla personalizzazione del trattamento. Inoltre, sebbene gli eventi avversi correlati alla PRRT siano per lo più di lieve entità e transitori, non sono al momento disponibili dati concernenti il profilo di tossicità a lungo termine, né sono disponibili dati definitivi circa il rischio di sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta nei pazienti trattati sia con PRRT che con chemioterapia a base di agenti alchilanti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti adulti con GEP-NET G1 o G2 non resecabile o metastatico, funzionante o non funzionante, positivo ai recettori per la somatostatina, in progressione all'analogo della somatostatina, la PRRT con <sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE dovrebbe essere presa in considerazione (27)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Si segnala che all'edizione 2024 del congresso annuale sulle neoplasie gastrointestinali organizzato dalla Società Americana di Oncologia Medica (ASCO-GI) sono stati presentati i risultati dell'analisi primaria dello studio NETTER-2, studio di fase III, multicentrico, a braccio aperto, di terapia radiorecettoriale con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE associata ad octreotide LAR 30 mg somministrata ogni 28 giorni verso alte dosi di octreotide LAR (60 mg ogni 28 giorni) in pazienti con GEP-NET G2 (superiore o uguale al 10%) o GEP-NET G3. I pazienti dovevano avere una malattia in progressione documentata radiologicamente in una finestra temporale di 6 mesi dalla randomizzazione e non dovevano aver ricevuto una precedente terapia sistemica. L'analisi della PFS è risultata clinicamente e statisticamente a favore del braccio sperimentale con [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE. Tale beneficio si è mantenuto anche nell'analisi prepianificata di sottogruppo (in particolare per primitività, espressione recettoriale, *grading*). Il profilo di tossicità è risultato simile a quanto già noto (29). Lo studio è stato di recente pubblicato sulla rivista *Lancet* (30) e, pertanto, per ragioni temporali, questa Linea guida non contiene specifiche raccomandazioni su tale popolazione.

Il [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE, ad oggi, è prescrivibile solo secondo le vigenti autorizzazioni regolatorie.

## Bibliografia

1. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(5):800-16.
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; 30(1):179-91.
3. Yordanova A, Mayer K, Brossart P, et al. Safety of multiple repeated cycles of <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(7):1207-14.
4. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12):2754-62.
5. Pauwels S, Barone R, Walrand S, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005; 46(Suppl 1):92S-8.
6. Menda Y, Madsen MT, O'Dorisio TM, et al. 90Y-DOTATOC dosimetry-based personalized peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018; 59(11):1692-8.
7. Hindorf C, Chittenden S, Causer L, et al. Dosimetry for (90)Y-DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007; 22(1):130-5.
8. Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers MHGP, et al. Persistent hematologic dysfunction after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: incidence, course, and predicting factors in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2018; 59(3):452-8.



9. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised <sup>177</sup>Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(9):1480-9.
10. Kim S-J, Pak K, Koo PJ, et al. The efficacy of (<sup>177</sup>)Lu-labelled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(13):1964-70.
11. De Jong M, Breeman WAP, Valkema R, et al. Combination radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005; 46( Suppl 1):13S-7.
12. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with <sup>90</sup>Y-DOTATATE and tandem <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38(10):1788-97.
13. Phaeton R, Jiang Z, Revskaya E, et al. Beta emitters rhenium-188 and lutetium-177 are equally effective in radioimmunotherapy of HPV-positive experimental cervical cancer. *Cancer Med*. 2015; 5(1):9-16.
14. Dannoon SF, Alenezi SA, Elgazzar AH. The efficacy of the available peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017; 38(12):1085-93.
15. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(16):4617-24.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376(2):125-35.
17. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):119-24.
18. Kwekkeboom 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(2):220-6.
19. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(3):490-9.
20. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, et al. Personalized <sup>177</sup>Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(3):728-42.
21. Van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, et al. Neoadjuvant treatment of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med*. 2015; 56(11):1647-53.
22. Herrera-Martínez AD, Hofland J, Hofland LJ, et al. Targeted systemic treatment of neuroendocrine tumors: current options and future perspectives. *Drugs*. 2019; 79(1):21-42.
23. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(2):227-39.
24. Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(6):881-8.
25. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted  $\alpha$ -emitter therapy with <sup>212</sup>Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: first-in-humans dose-escalation clinical trial. *J Nucl Med*. 2022; 63(9):1326-33.
26. Ballal S, Yadav MP, Tripathi M, et al. Survival outcomes in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients receiving concomitant <sup>225</sup>Ac-DOTATATE targeted alpha therapy and capecitabine: a real world scenario management based long-term outcome study. *J Nucl Med*. 2022; jnumed.122.264043.
27. Strosberg JR, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376(2):125-35.
28. Strosberg J, Caplin ME, Kunz PK, et al. Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22:1752-63.
29. Singh S, Halperin DM, Myrehaug S, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE in newly diagnosed patients with advanced grade 2 and grade 3, well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: primary analysis of the phase 3 randomized NETTER-2 study. *J Clin Oncol*. 2024; 42(3 suppl):LBA588-LBA588.
30. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. All the NETTER-2 Trial Investigators. [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024 Jun 29;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3.



### **1.1.8 Chemioterapia nei GEP-NEC**

Nei GEP-NEC in stadio avanzato (NEC G3 secondo la classificazione OMS 2019) (1) la chemioterapia rappresenta l'approccio terapeutico principale. Sebbene tali neoplasie appaiano relativamente chemio-sensibili, la loro prognosi è generalmente infausta (sopravvivenza mediana 7,5 mesi) (2-3). Fattori prognostici negativi per la sopravvivenza dei pazienti con malattia metastatica sono il performance status scaduto, l'alto carico di malattia, la presenza di metastasi epatiche, l'alto indice di proliferazione e l'LDH elevata (4).

Il regime chemioterapico più spesso proposto è quello con cisplatino o carboplatino (CDDP o CBDCA) + etoposide (VP-16), per estrapolazione dei dati sul carcinoma a piccole cellule del polmone, ma la letteratura a riguardo è piuttosto scarsa e basata su esperienze piuttosto datate, con bassa numerosità campionaria, dosi e schedule eterogenee (5-7).

Una seconda linea chemioterapica universalmente condivisa in pazienti in progressione a regimi contenenti platino non è stata definita, ed essendo le casistiche pubblicate molto eterogenee non è possibile fare un confronto. Nello studio retrospettivo di Welin et al. la combinazione temozolomide (TMZ) ± capecitabina ± bevacizumab è stata studiata in 25 pazienti con neoplasia con Ki-67 tra il 20% e il 30% ed in questi pazienti si è osservato un ORR del 32% (8). Il regime FOLFIRI è stato utilizzato in seconda linea in una popolazione di 19 pazienti affetti da NEC con valore mediano di Ki-67 del 50%, un ORR del 31% e una stabilità nel 31% dei pazienti, PFS mediana di 4 mesi e sopravvivenza mediana di 18 mesi (9). Risultati simili sono stati ottenuti da Hadoux et al. (2015) usando il FOLFOX in una popolazione simile (10).

A tal proposito, da marzo 2017 a gennaio 2021 è stato condotto in Italia uno studio multicentrico di fase II randomizzato, non comparativo, a bracci paralleli (SENECA), con l'obiettivo di valutare l'attività e la sicurezza di due regimi chemioterapici, FOLFIRI o CAPTEM, in pazienti con GEP-NEC o NEC polmonari, in progressione dopo una prima linea a base di platino (11). Endpoint primari dello studio erano il disease control rate a 12 settimane e la safety. Lo studio è stato chiuso prematuramente dopo un'interim analysis. Il controllo di malattia a 12 settimane è stato del 39,1% nel braccio con FOLFIRI e 28% nel braccio con CAPTEM. Il profilo di tossicità è risultato in linea con quanto noto dalla letteratura (12).

**Quesito 6.** Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), come terapia sistemica di prima linea è indicato un trattamento con cis/carboplatino + etoposide?

**Tabella 1.3:** Riassuntiva degli studi pubblicati su pazienti con GEP-NEC avanzato trattati con chemioterapia con platino/etoposide

Bibliografia	Disegno	Schedula	N°	RR (%)	SD (%)	PD (%)	PFS (m)	Mediana OS (m)
Moertel et al. 1991 (13)	Retr. monoc.	Cisplatino/etoposide	18	67	33	0	8	19
Mitry et al. 1999 (5)	Retr.	Cisplatino/etoposide	41 (27 GEP-NEC)	42	34	24	9	15
Hainsworth et al. 2006 (14) Primitivo sconosciuto	Prosp. fase II	Carboplatino/etoposide/paclitaxel	78	53	30	9	7,5	14,5
Sorbye et al. 2013 (15)	Retr. multic.	Cisplatino/etoposide o Carboplatino/etoposide	252	31	33	36	4	11
Yamaguchi et al. 2014 (16)	Retr. multic.	Cisplatino/etoposide o Irinotecan/etoposide	258	50/28			5,2	11,5
Iwasa et al. 2010 (7)	Retr. monoc.	Cisplatino/etoposide	21	14	48	38	1,8	5,8
Heetfeld et al. 2015 (17)	Retr. multic.	Cisplatino/etoposide o Carboplatino/etoposide	125 (12 NET G3, 113 NEC G3)	17 (NET G3) 35 (NEC G3)	8 (NET G3) 25 (NEC G3)	50 (NET G3) 27 (NEC G3)	2,4 NET G3 5 NEC G3	NR NET G3 16,4 NEC G3
Bongiovanni et al. 2015 (18)	Retr. monoc.	Cisplatino/etoposide o Carboplatino/etoposide	19	68,4	21,1	10,5	10,9	13,5

*Retr.: retrospettivo; prosp.: prospettico; monoc.: monocentrico; multic.: multicentrico; PFS: sopravvivenza libera da malattia; OS: sopravvivenza globale; RR: risposte obiettive; SD: stabilità di malattia; PD: progressione di malattia; m: mesi.*

Dei 65 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono state incluse 8 serie di casi retrospettive/prospettiche, provenienti da uno o più centri (5, 7, 13-18).

Nel 1991 Moertel et al. hanno trattato 45 pazienti con NEN metastatiche, 14 delle quali del tratto GEP. Il regime consisteva in 130 mg/m<sup>2</sup>/die di VP-16 per 3 giorni e 45 mg/m<sup>2</sup>/die di CDDP per 2 giorni, nei giorni 2 e 3, ogni 3 settimane. Solo 18 pazienti avevano un NEC (non specificato quanti del tratto gastro-entero-pancreatico). Il tasso di risposte obiettive tumorali era chiaramente differente tra i NEC (67%) ed i NET (7%). Nei NEC il TTP era 11 mesi e la OS 19 mesi, a testimonianza di una prognosi comunque infausta. Da allora il regime CDDP/VP-16 è diventato la terapia di riferimento nei NEC (13).

Nel 1999, in un'analisi retrospettiva francese, 53 pazienti con NEN avanzate hanno ricevuto CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> il giorno 1 + VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>/die per 3 gg, ogni 3 settimane. Dei 53 pazienti, 41 avevano un NEC e 20 di questi erano del tratto GEP (13 pancreatici). Si trattava di un regime di prima linea nel 70% dei NEC. Il tasso di risposte ancora una volta era chiaramente differente tra NEC (42%) e NET (9%). La PFS mediana era di 9 mesi nei NEC e di 2 mesi nei NET. Al contrario la OS era di 15 mesi nei NEC e di 18 mesi nei NET (5).

In un'altra analisi retrospettiva orientale di 21 pazienti con NEC del tratto epato-bilio-pancreatico (10 pancreatici) il CDDP veniva usato a 80 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e il VP-16 a 100 mg/m<sup>2</sup>/die per 3 giorni, ogni 3 settimane. Il trattamento era di prima linea. Da questo studio è emerso un tasso di risposte piuttosto basso, di solo il 14%, con scarse PFS (1,8 mesi) e OS (5,8 mesi) ed alta tossicità. Da segnalare che questi dati, ottenuti da una casistica piccola ed eterogenea, sono poco coerenti con gli altri studi pubblicati (7).

Nello studio multicentrico di fase II pubblicato da Hainsworth et al. 78 pazienti affetti da NEC, il 62% dei quali a primitività non nota, sono stati trattati con la combinazione carboplatino-paclitaxel-etoposide (4 cicli seguiti, in caso di stabilità o risposta, da altri 3 cicli con paclitaxel schedula settimanale). Il 53% dei pazienti ha avuto una risposta obiettiva (15% di risposte complete). La OS mediana dell'intera coorte è stata di 14,5 mesi. La principale tossicità è stata quella midollare, in linea con quanto precedentemente riportato in letteratura (14).

Nello studio NORDIC è stata condotta un'analisi retrospettiva su pazienti con NEC di origine GI o primitivo sconosciuto estrapolati da diverse fonti tra cui registri di patologia, registri di chemioterapia, codici ospedalieri e di patologia di 12 ospedali scandinavi (15). Sono stati identificati 252 pazienti di cui 53 hanno ricevuto best supportive care (BSC), 129 CDDP + VP-16, 67 carboplatino + VP-16, 28 carboplatino + VP-16 + vincristina e 28 pazienti altri chemioterapici. Il tasso di risposte non differiva tra i vari regimi contenenti platino e in particolare non sono state evidenziate differenze nell'uso del carboplatino o CDDP.

In questa stessa analisi i pazienti che avevano un NEC con Ki-67 <55% rispondevano meno (15% vs 42%; p=0,001) ma vivevano più a lungo (14 vs 10 mesi; p <0,001) rispetto a quelli con Ki-67 >55%.

Nello studio di Yamaguchi et al. sono stati analizzati 258 pazienti affetti da GEP-NEC trattati con la combinazione di cisplatino-irinotecan o cisplatino-etoposide. La ORR è stata rispettivamente del 50% e del 28% nel gruppo trattato con cisplatino-irinotecan ed in quello trattato con cisplatino-etoposide. La OS mediana

è stata di 13 mesi nel primo gruppo e di 7,3 mesi nel secondo gruppo. Fattori prognostici sfavorevoli sono risultati la primitività epato-bilio-pancreatica e i livelli elevati di LDH (16).

Nello studio di Heetfeld et al. (2015) sono stati analizzati 204 pazienti con GEP-NEN G3 (37 NET G3 e 167 NEC). Un regime a base di platino-etoposide è stato utilizzato in 113 pazienti affetti da NEC e 12 affetti da NET G3. La DCR (68% vs 33%;  $p=0,03$ ) e la PFS (5 vs 2,4 mesi) sono risultate significativamente superiori nel gruppo dei NEC rispetto ai NET G3. La OS mediana è stata di 23 mesi (99 mesi nei NET G3 e 17 mesi nei NEC) (17).

Nello studio di Bongiovanni et al. (2015), 20 pazienti con GEP-NEC sono stati trattati con platino-etoposide. Dei 19 pazienti valutabili, 13 hanno ottenuto una risposta obiettiva. La PFS e la OS mediana sono risultate rispettivamente di 10,9 e 13,5 mesi (18).

Visto il limitato beneficio del trattamento con regimi contenenti platino + etoposide, regimi alternativi contenenti oxaliplatino o TMZ potrebbero essere utilizzati in questo setting di pazienti. Al momento non ci sono dati prospettici al riguardo.

**Limiti:** Da questi dati emerge che i risultati pubblicati si basano su studi effettuati, alcuni datati, principalmente retrospettivi, spesso monocentrici e con numero di pazienti molto basso (rischio di bias e imprecisione). Inoltre, la popolazione in oggetto è spesso molto eterogenea includendo sia istologie diverse dai GEP-NEC che forme ben differenziate.

**Bilancio beneficio/danno:** La chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide potrebbe essere attiva e, potenzialmente, efficace come trattamento di prima linea in pazienti con GEP-NEC avanzato, in buone condizioni generali e con funzionalità d'organo conservata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti affetti da GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), un regime chemioterapico di combinazione cis/carboplatino + etoposide può essere preso in considerazione come terapia sistemica di prima linea (5, 7, 13-18)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 7. Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico) con Ki-67 >20% e <55% può essere raccomandato un trattamento con un regime a base di temozolomide rispetto ad un trattamento con cis/carboplatino + etoposide come trattamento di prima linea?**

Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 >20% e <55% si è visto un minor tasso di risposta al regime di combinazione con schemi contenenti platino.

Dei 37 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono state incluse 2 serie di casi retrospettive (8, 14).

In particolare, nello studio NORDIC in pazienti affetti da GEP-NEC con Ki-67 <55% il tasso di risposta era del 15% (rispetto al 42% dei pazienti con Ki-67 più alto) e la sopravvivenza mediana di 14 mesi (vs 10 mesi) ( $p < 0,001$ ) (14). Tra i 305 pazienti analizzati, 115 avevano un tumore con morfologia di carcinoma a piccole cellule mentre 148 avevano una morfologia non a piccole cellule. Dal punto di vista terapeutico, 129 pazienti avevano ricevuto una chemioterapia con cisplatino/etoposide, 67 con carboplatino/etoposide, 28 con carboplatino/etoposide/vincristina e, infine, 28 con altri chemioterapici non meglio specificati. Alcuni degli autori dello studio precedente avevano già esplorato il ruolo di regimi chemioterapici alternativi a platino/etoposide utilizzando la temozolomide (TMZ), in monoterapia o in combinazione con capecitabina, in 25 pazienti con NEC (la maggior parte ad origine gastrointestinale) che avevano già ricevuto almeno una linea di trattamento. Alcuni pazienti di questo studio erano inoltre stati trattati anche con bevacizumab. Le risposte obiettive sono state 8/25 (33%), di cui 7 parziali e 1 completa, con una PFS e OS mediana di 6 e 22 mesi, rispettivamente. Il profilo di tossicità è risultato sovrapponibile ai dati di letteratura (8).

**Limiti:** Bassa numerosità campionaria (imprecisione), natura retrospettiva dell'analisi (rischio di bias), eterogeneità dei pazienti pretrattati (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Vista la rarità del contesto clinico, le difficoltà nel condurre studi prospettici ben disegnati in un contesto simile, il limitato beneficio dei regimi chemioterapici con platino + etoposide, il basso livello di evidenza degli studi a disposizione, e tenendo anche conto del profilo di tossicità, regimi alternativi a platino/etoposide e contenenti TMZ potrebbero rappresentare un'opzione terapeutica attiva e potenzialmente efficace in pazienti con GEP-NEC avanzato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico) con Ki-67 >20% e <55% regimi a base di temozolomide possono essere presi in considerazione, in casi selezionati, come terapia sistemica di prima linea rispetto alla combinazione cis/carboplatino + etoposide (8, 15)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 8.** Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), in progressione dopo una prima linea con cis/carboplatino + etoposide può essere raccomandato un trattamento di seconda linea con regimi contenenti temozolomide, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine rispetto alla sola terapia di supporto?

Ad oggi, non esiste una terapia standard di seconda linea nei pazienti affetti da GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), in progressione dopo una prima linea con cis/carboplatino + etoposide.

Pertanto, sarebbe auspicabile l'arruolamento di questi pazienti in studi clinici.

Dei 48 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono state incluse 3 serie di casi retrospettivi (9-11).

Sono stati pubblicati i risultati di studi retrospettivi con regimi di chemioterapia quali FOLFIRI e FOLFOX (9-10).

Una serie di 19 pazienti con GEP-NEC che aveva ricevuto una chemioterapia contenente platino in prima linea ha ricevuto FOLFIRI in seconda linea. Le risposte obiettive sono state pari al 31% ed il controllo della crescita tumorale è stato del 62% (9). Uno studio retrospettivo ha valutato la combinazione di oxaliplatino e fluorouracile (FOLFOX) in 20 pazienti con NEC poco differenziato in progressione dopo una prima linea contenente cisplatino. Il tasso di risposta obiettiva è stato del 29% (5 risposte parziali su 17 pazienti valutabili); la PFS mediana di 4,5 mesi e la sopravvivenza globale mediana di 9,9 mesi, con un profilo di tossicità accettabile (10). Infine, come già accennato nel Quesito 7, Welin et al. (8) hanno trattato 25 pazienti affetti da NEC con TMZ in monoterapia o in combinazione con capecitabina. Alcuni pazienti sono inoltre stati trattati con bevacizumab. Le risposte obiettive sono state 8/25 (33%), di cui 7 parziali e 1 completa, con una PFS e un'OS mediana di 6 e 22 mesi, rispettivamente. Il profilo di tossicità è risultato sovrapponibile ai dati di letteratura (11). Pertanto, regimi contenenti irinotecan, oxaliplatino, TMZ o fluoropirimidine possono essere utilizzati insieme alla terapia di supporto.

**Limiti:** Popolazione poco numerosa (imprecisione). Studi retrospettivi con popolazione eterogenea (rischio di bias). Assenza di studi prospettici. Inoltre, da segnalare l'evoluzione della classificazione delle GEP-NEN negli ultimi anni (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Vista la rarità del contesto clinico, le difficoltà nel condurre studi prospettici ben disegnati in un contesto simile, il basso livello di evidenza degli studi a disposizione, e tenendo anche conto del profilo di tossicità, trattamenti chemioterapici di seconda linea con regimi contenenti TMZ, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine potrebbero essere attivi e potenzialmente efficaci in pazienti affetti da GEP-NEC avanzato in progressione ad una terapia di prima linea con regimi a base di cis/carboplatino + etoposide in buone condizioni generali e con buona funzionalità d'organo.

Questi pazienti potrebbero beneficiare di un trattamento di seconda linea, possibilmente nell'ambito di studi clinici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), in progressione dopo una prima linea con cis/carboplatino + etoposide, un trattamento di seconda linea con regimi contenenti temozolomide, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine può essere preso in considerazione (9-11)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2019 (WHO Classification of tumours series, 5<sup>th</sup> edition; vol. 1).
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high grade neuroendocrine carcinoma. Cancer. 2014; 120:2814-23.
- 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.
- Dasari A, Mehta K, Byers LA, et al. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: a SEER database analysis of 162,983 cases. Cancer. 2018; 124(4):807-15.
- Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. Br J Cancer. 1999; 81(8):1351-5.
- Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 2001; 92(5):1101-7.
- Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. Jpn J Clin Oncol. 2010; 40(4):313-8.
- Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. Cancer. 2011; 117(20):4617-22.
- Hentic O, Hammel P, Rebours V, et al. FOLFIRI regimen as second-line chemotherapy after failure of vepeside-cisplatin in poorly differentiated digestive neuroendocrine carcinoma: a potentially efficient treatment. Endocr Relat Cancer. 2012; 19(6):751-7.

10. Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(3):289-98.
11. Bongiovanni A, Liverani C, Pusceddu S, et al. Randomised phase II trial of CAPTEM or FOLFIRI as SEcond-line therapy in NEuroendocrine CArcinomas and exploratory analysis of predictive role of PET/CT imaging and biological markers (SENECA trial): a study protocol. *BMJ Open*. 2020; 10(7):e034393.
12. Bongiovanni A, Liverani C, Foca F, et al. A randomized phase II trial of Captem or Folfiri as second-line therapy in neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer*. 2024; 208:114129.
13. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991; 68(2):227-32.
14. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24(22):3548-54.
15. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO grade 3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013; 24(1):152-60.
16. Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci*. 2014; 105(9):1176-81.
17. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(4):657-64.
18. Bongiovanni A, Riva N, Ricci M, et al. First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2015; 8:3613-9.

### **1.1.9 Diagnostica e trattamento delle metastasi epatiche**

#### **Introduzione**

Circa il 60-80% dei GEP-NET sono metastatici al momento della diagnosi ed il fegato è la sede più frequentemente coinvolta.

Le opzioni terapeutiche locoregionali comprendono la chirurgia (LR) e le terapie locoregionali (ad es. ablazione, embolizzazione trans-arteriosa [TAE], chemioembolizzazione [TACE] e radioembolizzazione [TARE]). In casi accuratamente selezionati con metastasi diffuse e non resecabili può essere preso in considerazione anche il trapianto di fegato (OLT) (1).

Secondo le Linee guida ENETS (1), la resezione epatica con intento curativo è considerata il trattamento di scelta per i pazienti con neoplasie G1-G2, senza diffusione extraepatica, non essendo il coinvolgimento dei linfonodi dell'ilo una controindicazione assoluta.

#### **Sono stati descritti tre sottogruppi di pazienti:**

- tipo I: pazienti con metastasi singola;
- tipo II: pazienti metastasi monolobari + piccoli noduli in contiguità;
- tipo III: pazienti con metastasi diffuse (2).



I tipi I-II possono essere considerati per la chirurgia resettiva. Il tipo III è generalmente più adatto alle terapie locoregionali e sistemiche, anche se in casi selezionati di malattia multifocale resecabile la LR può rappresentare, quando possibile, la strategia più efficace rispetto ad altri trattamenti non chirurgici. Diverse pubblicazioni, seppur retrospettive, hanno dimostrato i benefici in termini di sopravvivenza a seguito di resezione simultanea o concomitante del tumore primitivo e delle metastasi, con OS a 5 anni sino all'80%. Tuttavia, la RFS a 5 anni si è dimostrata inferiore al 40%. Pertanto, nonostante il notevole vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad altri trattamenti non chirurgici, la LR offre la possibilità di una radicalità solo in un gruppo molto limitato di pazienti. In certe situazioni, come ad esempio nei casi di sindrome da carcinoide incoercibile, la chirurgia di debulking (rimozione di almeno il 70-90% della malattia) può dare un beneficio. In certe occasioni di insufficiente parenchima residuo del fegato dopo un'eventuale resezione (*future liver remnant*, FLR) i pazienti possono beneficiare di tecniche chirurgiche avanzate che consentono resezioni epatiche più estese. Tali opzioni devono essere prese in considerazione dopo un'attenta valutazione della risposta a trattamenti sistemici o locoregionali, ai fini di evitare procedure impegnative con significativa morbidità e beneficio oncologico marginale. Nei pazienti con coinvolgimento epatico multifocale, e in determinate condizioni, si possono valutare trattamenti più radicali come il trapianto di fegato (3).

Le procedure tecnicamente più complesse e più utilizzate sono:

- **Epatectomia in due tempi:** idealmente, qualsiasi paziente con malattia metastatica può essere candidato alla chirurgia se vengono mantenuti un FLR  $\geq 25\%$  del volume totale del fegato e un rapporto residuo tra volume e peso corporeo  $\geq 0,6$ , con afflusso/deflusso vascolare e biliare conservato. In alcune situazioni, la principale limitazione è l'impossibilità di asportare tutte le lesioni in un singolo intervento preservando un volume epatico futuro sufficiente. Per questo motivo si consiglia l'approccio in due tempi: in un primo step, attraverso la legatura o l'embolizzazione della vena porta destra, si genera un flusso portale compensatorio aumentato nel FLR, aumentando il suo volume funzionale; il secondo step generalmente è costituito da un'epatectomia maggiore. L'utilizzo di questa metodica ha permesso di aumentare il pool di pazienti in grado di ottenere una radicalità oncologica. Tuttavia, solo il 70% dei pazienti riesce a completare la seconda fase.

- **ALPPS** (*Associating Liver Partitioning and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*): questa tecnica introdotta nell'ultimo decennio ha l'obiettivo di ridurre il drop-out di pazienti con FLR insufficiente associando la legatura della vena porta e la transezione epatica in breve tempo; di fatto, è in grado di aumentare la rigenerazione parenchimale di oltre il 30% in poco tempo, ma è gravata da una morbi/mortalità (50-60% e 10-12% rispettivamente) significativa. L'utilizzo dell'ALPPS in pazienti con metastasi da NET solleva considerevoli dubbi vista la natura indolente, la crescita lenta e l'ampia scelta a disposizione in termini di trattamenti sistemici. Tuttavia, in pazienti estremamente selezionati che rispondono a trattamenti "neoadiuvanti", non suscettibili di LR, e dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, le tecniche chirurgiche avanzate possono essere una preziosa alternativa terapeutica (4).

**Concludendo, possiamo identificare i seguenti scenari:**

1. metastasi singole che coinvolgono non più di 2 segmenti epatici: la resezione epatica applicata a tale gruppo è associata a un prolungamento significativo della OS; la resezione curativa è generalmente possibile con le procedure chirurgiche convenzionali (resezioni atipiche, resezioni segmentarie anatomiche);
2. coinvolgimento multifocale (2 o più lesioni epatiche che coinvolgono 3 o più segmenti epatici): tale presentazione è a maggior rischio di recidiva, comunque resecabile con la chirurgia convenzionale (resezioni segmentali anatomiche, epatectomia sinistra o destra, epatectomie estese con FLR sufficiente);
3. pazienti con malattia "borderline": il coinvolgimento epatico in questo gruppo è elevato e il FLR <25-30%; da considerare le procedure chirurgiche definite "avanzate" (epatectomia in 2 tempi o ALPPS). In considerazione dell'elevato rischio chirurgico correlato a tali procedure potrebbero essere indicati trattamenti precedenti alla chirurgia in modo tale da "testare" nel tempo il comportamento biologico della neoplasia e controllare la progressione della malattia;
4. diffusione bilobare non resecabile (all'interno dei criteri di selezione): possono essere valutati per trapianto di fegato con benefici a lungo termine dimostrati (1-5);
5. diffusione bilobare non resecabile con coinvolgimento di >50% del parenchima epatico e vascolare (arterioso, portale o confluenza epatocavale): in questa categoria di pazienti la chirurgia non offre alcun tipo di beneficio.

**Quesito 9. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET non funzionanti potenzialmente resecabili ed in cui si prevede di asportare più del 90% della malattia epatica è indicato l'intervento chirurgico rispetto a un approccio non chirurgico?**

Pazienti affetti da metastasi epatiche da NET (NELM) G1 e G2 possono essere potenzialmente considerati per chirurgia con intento curativo. Questo approccio si associa a risultati di sopravvivenza piuttosto favorevoli; nonostante l'intento curativo, gran parte dei pazienti sviluppa una recidiva nel corso del follow-up.

La chirurgia di debulking o R2 (margini di resezione incompleti) può essere considerata in casi selezionati di pazienti affetti da NELM. Di consuetudine, tali procedure vengono considerate ai fini di ottenere il 90% dell'asportazione della malattia; recentemente sono stati pubblicati dati di sopravvivenza soddisfacenti ottenendo il 70% della resezione delle lesioni epatiche (6-8).

Degli 801 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 4 studi sono stati inclusi: una revisione sistematica di serie di casi retrospettive e 3 serie di casi retrospettive successive alla revisione sistematica (6, 9-11). Lo studio pubblicato da Saxena et al. (2012) include una revisione sistematica retrospettiva ed eterogenea di 29 lavori di pazienti sottoposti a resezione epatica da NELM: la OS a 1-3-5-10 anni è stata del 94%, 83%, 70,5% e 42%, rispettivamente; le resezioni R0 erano il 63%, la morbidità/mortalità perioperatoria è stata del 23% e 0%, rispettivamente. In questa serie, nel 18% dei casi il margine è stato R2. Tuttavia, i dati favorevoli di sopravvivenza sono in contrasto con i tassi molto meno favorevoli di RFS riportati a 1-3-5 e 10 anni, 63%, 32%, 29% e 1% rispettivamente (9).

Una successiva pubblicazione relativa ad una casistica monocentrica ha confrontato la chirurgia resettiva con altre terapie di 649 pazienti, di cui soltanto 58 affetti da GEP-NET (9%), sottoposti a resezione epatica (con interventi di varia complessità). La OS a 5 e 10 anni del gruppo sottoposto a intervento chirurgico è stata del 90% e 70% rispettivamente, significativamente superiore rispetto ad altre terapie confrontate: radiofrequenza (84%, 55%), chemioembolizzazione (55%, 28%) terapia sistemica (58%, 31%) o la sola osservazione (38%, 20%). Tuttavia, non vi è alcuna informazione riguardante i criteri di selezione e la presenza di recidive dopo tali trattamenti (10).

Un'ulteriore serie multicentrica di 339 pazienti sottoposti a resezione per metastasi epatiche da NET riporta una OS a 5 e 10 anni del 75% e 51%, mentre la RFS a 1, 3 e 5 anni risulta del 56,9%, 24,2% e 5,9%, rispettivamente. Da segnalare, 65 pazienti con riscontro di margine R2 dopo la chirurgia con una riduzione

della OS rispetto alle resezioni R0 (OS mediana di 77,5 mesi e 156,9 mesi, rispettivamente), senza un aumento significativo delle recidive. Lo stesso articolo riporta una OS superiore in pazienti con malattia funzionante rispetto a quelli con patologia non funzionante (11).

Inoltre, la soglia di citoriduzione/debulking è stata recentemente ri-considerata. Nella serie di Maxwell et al. (2016), 108 pazienti con NELM sono stati sottoposti a chirurgia di debulking “parenchyma sparing”, e di questi il 63,9% ha eseguito il 70% di debulking, mentre il 90% è stato raggiunto solo nel 38,9% dei pazienti. La OS in pazienti sottoposti a chirurgia citoriduttiva è stata del 72%. In pazienti con NELM ad origine pancreatica, la PFS e l’OS sono state significativamente favorevoli in caso di debulking superiore al 70%; questo dato non si è verificato nei tumori ad origine intestinale. La citoriduzione del 90% si associava ad un miglioramento solo della PFS in entrambi i gruppi (6).

**Limiti:** Le evidenze scientifiche derivano da revisione sistematica della letteratura di studi con casistiche estremamente eterogenee (eterogeneità), in assenza di studi prospettici randomizzati.

**Rapporto beneficio/danno:** Nel complesso, la resezione epatica per NELM occupa un ruolo centrale nel trattamento dei pazienti, nonostante presenti non pochi limiti: si tratta di un approccio perseguibile solo in una categoria selezionata di pazienti, con dei criteri di selezione tuttora non ben definiti sulla base delle serie retrospettive pubblicate (da sottolineare il frequente riscontro di bias di selezione con chirurgie in pazienti giovani, con poca/senza morbidità e modesto coinvolgimento epatico) rendendo difficile l’analisi degli outcome rispetto all’efficacia della procedura. Nonostante si consideri la LR un approccio curativo di prima scelta con delle ottime OS, la maggior parte dei pazienti sviluppa una recidiva. In tal senso, trattamenti neo/adiuvanti che permettano il controllo delle recidive evidenziate dopo intervento chirurgico (generalmente per micro-metastasi di tipo miliariforme) potrebbero avere un ruolo interessante da considerare in associazione alla chirurgia da NELM.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, con metastasi potenzialmente resecabili ed in cui si prevede di asportare più del 90% della malattia epatica, l’intervento chirurgico di resezione delle metastasi epatiche può essere preso in considerazione (6, 9-11)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 10. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, i trattamenti vascolari sono indicati rispetto ad altra terapia?**

Il trattamento endoarterioso delle metastasi da NET, in pazienti che non hanno una sindrome legata alla neoplasia e che, per performance status scadente o per estensione del coinvolgimento epatico, non sono candidati alla chirurgia, potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica da discutere con il paziente. Scopi sono il controllo locale della malattia, l'allungamento della PFS e il controllo dei sintomi ormonali (12). Esistono pochi studi comparativi tra le varie terapie endoarteriose che includono l'embolizzazione (TAE), la chemioembolizzazione convenzionale (cTACE) o con particelle a rilascio di farmaco (DEB-TACE) e la radioembolizzazione con Yttrio-90 (TARE).

Dei 290 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono state incluse 3 serie di casi (13-15).

In una recente analisi retrospettiva in due centri accademici statunitensi, 248 pazienti con metastasi epatiche da NET non resecabili sono stati sottoposti a TACE (197, 79%) o a TARE (51, 21%). I pazienti sottoposti a TACE avevano una più alta probabilità di avere una sindrome da carcinoide, un maggior diametro tumorale e livelli più elevati di CgA, mentre non vi erano differenze tra i due gruppi in termini di differenziazione tumorale, sede del tumore primitivo, malattia bilobare o presentazione sincrona. Il DCR (risposte o stabilità secondo criteri RECIST v. 1.1) al primo imaging post-trattamento è risultato maggiore per la TACE rispetto alla TARE (96% vs 83%,  $p < 0,01$ ). Non sono state riscontrate differenze in termini di morbidità globale (TARE 13,7% vs TACE 22,6%;  $p = 0,17$ ), complicanze di grado 3-4 secondo la scala di Clavien-Dindo (TARE 5,9% vs TACE 9,2%;  $p = 0,58$ ) e mortalità a 90 giorni. Nessuna differenza è stata riscontrata in termini di PFS (TARE 15,9 mesi vs TACE 19,9 mesi;  $p = 0,37$ ) e OS (TARE 35,9 mesi vs TACE 50,1 mesi;  $p = 0,3$ ) (13). In un altro studio retrospettivo (14) sono stati inclusi 192 pazienti con metastasi epatiche non resecabili da NET con malattia prevalentemente epatica o in progressione e sottoposti a trattamenti endovascolari. Nello specifico, 122 pazienti sono stati sottoposti a cTACE, 26 a DEB-TACE e 44 a TARE. La sopravvivenza mediana è stata di 33,8 mesi per la cTACE, 21,7 per la DEB-TACE e 23,6 per la TARE. La cTACE ha pertanto evidenziato una OS significativamente maggiore rispetto alla DEB-TACE ( $p = 0,04$ ) e alla TARE ( $p = 0,032$ ). Infine, un trial randomizzato a tre bracci, con l'obiettivo di comparare TAE, cTACE e DEB-TACE, è stato interrotto precocemente a causa delle gravi complicanze nel gruppo DEB-TACE (15).

Non esistono, al momento, trial comparativi tra trattamento endoarterioso e terapie sistemiche, pertanto la decisione terapeutica si basa sulla valutazione multidisciplinare a livello locale.

**Limiti:** Studi retrospettivi ad alto rischio di bias, con casistiche numericamente limitate (imprecisione). Assenza di studi comparativi verso altri trattamenti.

**Bilancio beneficio/danno:** Considerata l'eterogeneità clinica e biologica dei NET, i trattamenti vascolari delle metastasi epatiche da NET possono rappresentare un'opzione terapeutica in pazienti selezionati non candidabili a chirurgia, dopo discussione in ambito multidisciplinare, in pazienti non candidabili a chirurgia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, i trattamenti vascolari possono essere presi in considerazione (13-15)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 11. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicata la RM addome superiore con mdc ad escrezione epatobiliare verso la RM/TC addome con mdc?**

Le metastasi epatiche sono un reperto comune nei pazienti affetti da NET e mostrano tipicamente, ma non sempre, un'ipervascolarizzazione in fase arteriosa tardiva. Le caratteristiche di enhancement nelle altre fasi (portale ed equilibrio) sono variabili e sono state recentemente messe in relazione con la localizzazione del tumore primitivo, in particolare il wash-out in fase portale è più tipico per i NET del piccolo intestino (88%) che per i NET ad origine pancreatica (56%) (16-19). Per tale motivo sarebbe fortemente consigliato effettuare una valutazione morfologica con studio contrastografico dinamico multifasico, che comprenda necessariamente una fase arteriosa tardiva, una fase portale e una fase all'equilibrio, sia che lo studio venga fatto con TC che con RM.

Uno studio prospettico monocentrico (18) ha valutato 32 pazienti con metastasi epatiche da GEP-NEN e NEN di origine sconosciuta che sono stati sottoposti a dynamic-contrast-enhanced (DCE) MRI con agente di contrasto a base di gadolinio e a PET/TC con 18F-FDG (9 pazienti) o con 68Ga-DOTA-TATE (23 pazienti), sulla base del *grading* (pazienti con Ki-67  $\leq$ 20% sono stati sottoposti a PET/TC 68Ga-DOTA-TATE, mentre pazienti con Ki-67  $>$ 20% a PET/TC con 18F-FDG) e del tracciante utilizzato nel precedente esame radiologico

disponibile. Entrambe le metodiche, DCE-MRI e PET, hanno dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica nella distinzione tra tessuto epatico metastatico e tessuto epatico non metastatico, misurata in parametri di perfusione per la DCE-MRI ( $AUC=0,949$ ) ed in SUV per le indagini PET/TC ( $AUC=0,989$  per PET/TC con  $^{18}F$ -FDG e  $AUC=0,966$  per PET/TC con  $^{68}Ga$ -DOTA-TATE), e accuratezza che aumenta quando le due metodiche vengono utilizzate in combinazione. Pertanto, tale studio supporta un ruolo della DCE-MRI in associazione alla PET/TC nella diagnostica delle lesioni epatiche secondarie in pazienti affetti da GEP-NEN. Uno studio retrospettivo monocentrico ha valutato 67 pazienti con NET G1, G2 e G3 sottoposti a RM con acido gadoxetico disodico (Gd-EOB-DTPA) (19). Lo studio ha dimostrato come la più elevata accuratezza diagnostica per la diagnosi delle metastasi epatiche da NET derivi dalla combinazione delle sequenze ottenute in fase epatobiliare (HBP) con le sequenze pesate in diffusione (DWI) raggiungendo una sensibilità dell'86% e una specificità del 94%. Tale combinazione è risultata meno influenzata dalla dimensione delle lesioni rispetto alle altre combinazioni analizzate ed associata a maggior concordanza tra tre diversi operatori, risultando particolarmente utile per la diagnosi di metastasi epatiche di piccole dimensioni. Questi risultati suggeriscono l'acido gadoxetico come agente di contrasto di scelta per la risonanza magnetica epatica nei pazienti con NET e potrebbero condurre a un protocollo abbreviato di RM utile nel follow-up di questi pazienti. Uno studio retrospettivo monocentrico (20) ha valutato 30 pazienti con metastasi epatiche da NET sottoposti a RM con Gd-EOB-DTPA con l'obiettivo di analizzare la variabilità intra ed inter-operatore nella misurazione delle dimensioni delle lesioni epatiche nelle varie sequenze di acquisizione. Lo studio ha dimostrato la più bassa variabilità inter-osservatore e maggiore confidenza nella misurazione delle dimensioni delle lesioni in fase epatobiliare (percentuale di variabilità pari a 0,035%), dovuta principalmente al maggior contrasto tra la lesione metastatica e il parenchima epatico. In accordo con tali risultati, la fase HBP appare pertanto la maggiormente indicata per valutare le modifiche dimensionali delle lesioni secondarie epatiche da NET in corso di trattamento.

**Limiti:** Numerosità campionaria; natura retrospettiva degli studi ad eccezione dello studio di Armbruster et al. Armbruster et al.: solo lesioni epatiche  $>2$  cm; valori di SUV per PET/TC con  $^{68}Ga$ -DOTA-TATE potenzialmente influenzati dalla terapia con analoghi della somatostatina.

Hayoz et al.: immagini con macchinari differenti; numero arbitrario di lesioni epatiche analizzate per esame (n=15) e assenza di conferma istologica per la maggior parte dei pazienti.

Luersen et al.: assenza di conferma istologica per la maggior parte delle lesioni, limiti tecnici nell'acquisizione delle immagini.

**Bilancio beneficio/danno:** L'acido gadoxetico disodico dovrebbe essere il mezzo di contrasto di scelta nello studio delle metastasi epatiche da NET in risonanza magnetica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, la RM dell'addome superiore con mdc ad escrezione epatobiliare può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla RM/TC addome con mdc (18-20)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

- 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(2):172-85.
- Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg*. 2009; 96(2):175-84.
- Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014; 15(1):e8-e21.
- Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg*. 2015; 261(4):723-32.
- Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Am J Transplant*. 2016; 16(10):2892-902.
- Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? *Surgery*. 2016; 159(1):320-33.
- Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, et al. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(1):17-22.
- Woltering EA, Voros BA, Beyer DT, et al. Aggressive surgical approach to the management of neuroendocrine tumors: a report of 1,000 surgical cytoreductions by a single institution. *J Am Coll Surg*. 2017; 224(4):434-47.
- Saxena A, Chua TC, Perera M, et al. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review. *Surg Oncol*. 2012; 21(3):e131-41.
- Fairweather M, Swanson R, Wang J, et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases: long-term outcomes and prognostic factors from a large prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(8):2319-25.
- Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(12):3129-36.
- Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, et al. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020; 9(4):440-51.
- Egger ME, Armstrong E, Martin RC 2<sup>nd</sup>, et al. Transarterial chemoembolization vs radioembolization for neuroendocrine liver metastases: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg*. 2020; 230(4):363-70.



14. Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model. *Eur Radiol.* 2017; 27(12):4995-5005.
15. Soulen M, White S, Fidelman N, et al. Randomized Embolization Trial for NeuroEndocrine Tumors (RETNET): first safety report. Available from: [https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(18\)31947-X/pdf](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(18)31947-X/pdf)
16. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017; 105(3):212-44.
17. Sahani DV, Ronot M, Cuccioli F, et al. Neuroendocrine liver metastases: vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol.* 2017; 89:156-62.
18. Armbruster M, Zech CJ, Sourbron S, et al. Diagnostic accuracy of dynamic gadoxetic-acid-enhanced MRI and PET/CT compared in patients with liver metastases from neuroendocrine neoplasms. *J Magn Reson Imaging.* 2014; 40(2):457-66.
19. Hayoz R, Vietti-Viola N, Duran R, et al. The combination of hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor. *Eur Radiol.* 2020; 30(12):6593-602.
20. Luersen GF, Wei W, Tamm EP, et al. Evaluation of Magnetic Resonance (MR) biomarkers for assessment of response with response evaluation criteria in solid tumors: comparison of the measurements of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases (NETLM) with various MR sequences and at multiple phases of contrast administration. *J Comput Assist Tomogr.* 2016; 40(5):717-22.

**Quesito 12. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicato il trapianto di fegato verso terapia sistemica?**

Il trapianto di fegato (OLT) rappresenta attualmente un approccio generalmente accettato in casi selezionati con sopravvivenze complessive simili all'epatocarcinoma (HCC). Tuttavia non esistono dei criteri di selezione rigorosi e convalidati e ad oggi non vi sono trial randomizzati che dimostrino la superiorità del trapianto di fegato rispetto alle resezioni epatiche o ai trattamenti medici. I dati pubblicati derivano da studi retrospettivi e non randomizzati (1-3).

La revisione del database UNOS (United Network for Organ Sharing) (4) ha riportato 150 OLT per NET tra il 1988 e il 2008, la maggior parte (91,3%) da donatori deceduti. Gli autori riportano OS a 1, 3 e 5 anni dell'81%, 65% e 49% rispettivamente, mentre la DFS (disponibile per 83 pazienti) a 1, 3 e 5 anni è stata del 77%, 50% e 32%. Non sono state osservate differenze significative di OS nei pazienti di età >55 anni o <55 anni, tuttavia si è verificato un miglioramento significativo della OS a 5 anni nei pazienti con attesa mediana al OLT di 67 giorni rispetto a quelli trapiantati prima (63% vs 36%) (3).

Le Treut et al. nel 2013 hanno pubblicato uno studio di coorte retrospettivo e multicentrico con dati basati sul registro ELTR, dove sono stati esaminati i risultati di 213 pazienti sottoposti a OLT tra il 1982 e il 2009 (5). Nel complesso, la OS e la DFS a 5 anni sono state del 52% e 30%, rispettivamente. In pazienti sottoposti a OLT dopo il 2000, la OS a 5 anni è stata del 59%. L'epatomegalia, l'età >45 anni e le resezioni maggiori in concomitanza al OLT sono risultati fattori prognostici negativi. Gli autori hanno ideato uno score basato sulla

presenza dei parametri menzionati (punteggi di 0-3): i tassi di OS e DFS nei pazienti con score  $\leq 1$  sono stati del 79% e 57%, rispettivamente, mentre in quelli con score  $\geq 2$  sono stati del 35% e 19% rispettivamente (6). Più recentemente, uno studio prospettico monocentrico ha valutato 88 pazienti consecutivi con NELM eleggibili per OLT e che sono stati effettivamente sottoposti (42 pazienti) o no (46 pazienti) a OLT (7). I pazienti rispettavano alcuni criteri, definiti come “criteri di Milano”: tumori G1- G2 (sindromici e non), primitivo drenato dal sistema portale e asportato in un precedente tempo chirurgico, diffusione  $< 50\%$ , malattia stabile per almeno 6 mesi ed età  $< 60$  anni. Con una mediana di follow-up di 122 mesi, il gruppo sottoposto a OLT ha avuto un vantaggio significativo in termini di OS a 5 e 10 anni rispetto al gruppo no OLT (97,2% e 88,8% vs 50,9% e 22,4%, rispettivamente) (5).

**Limiti:** Studi retrospettivi ad alto rischio di bias, con casistiche eterogenee, spesso con tempo di arruolamento molto ampio. Nello studio non randomizzato di Milano nel gruppo OLT prevalenza di pazienti più giovani senza morbidità con tumori meno aggressivi e coinvolgimento epatico minore (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** L’indicazione a OLT a scopo di radicalità per NELM non ha tuttora dei criteri di selezione universalmente accettati; la plausibilità di studi randomizzati viene ostacolata da aspetti clinici che rendono di difficile attuazione studi che confrontino l’OLT con altre terapie sistemiche. Tuttavia, sulla base degli studi valutati, l’OLT può rappresentare un’opzione terapeutica per il trattamento delle metastasi epatiche da NET in pazienti adeguatamente selezionati e dopo discussione in ambito multidisciplinare dedicato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	In pazienti ben selezionati, $< 60$ anni, con metastasi epatiche da NET a sede primitiva drenata dal sistema portale, a basso grado di malignità, con coinvolgimento epatico $< 50\%$ , malattia radiologicamente stabile per almeno 6 mesi, tumore primitivo radicalmente asportato e assenza assoluta di malattia extraepatica, il trapianto di fegato può essere preso in considerazione, previa discussione multidisciplinare (7)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Lim C, Lahat E, Osseis M, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors: what have we learned? *Semin Liver Dis.* 2018; 38(4):351-6.
2. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a systematic review. *Surgery.* 2017; 162(3):525-36.

3. Sposito C, Droz Dit Busset M, Citterio D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumors: pros and cons. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(4):473-83.
4. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg.* 2011; 146(8):953-8.
5. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg.* 2013; 257(5):807-15.
6. Criteria in solid tumors: comparison of the measurements of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases (NETLM) with various MR sequences and at multiple phases of contrast administration. *J Comput Assist Tomogr.* 2016; 40(5):717-22.
7. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Am J Transplant.* 2016; 16:2892-902.

## 1.2 NEN dello stomaco

### 1.2.1 Classificazione clinica

Le NEN gastriche originano dalle cellule enterocromaffini-like (ECL) dello stomaco e sono classificate come neoplasie a cellule ECL gastrina-dipendenti (tipo I/II) o gastrina-indipendenti (tipo III).

Pertanto, al riscontro di una lesione gastrica che istopatologicamente viene diagnosticata come NEN è mandatorio stabilire se essa sia associata ad ipergastrinemia, e se questa sia secondaria ad una gastrite cronica atrofica, con relativa acloridria (pH gastrico elevato), o invece ad una sindrome di Zollinger Ellison (ZES) con relativa ipercloridria (pH gastrico acido). L'assenza di atrofia e di ipergastrinemia suggerisce la diagnosi di "tipo III".

#### NEN gastriche di tipo I (associate a gastrite cronica atrofica ed ipergastrinemia)

Rappresentano la forma più frequente di NEN gastrica (70-80%). Si associano a gastrite cronica atrofica (GCA) del corpo-fondo (1) che può essere autoimmune di tipo A (con positività degli anticorpi anti-cellule parietali gastriche), con o senza anemia perniziosa (presente nel 58% dei casi), o svilupparsi in seguito ad un'infezione cronica da *Helicobacter pylori*.

Si tratta generalmente di lesioni multiple, di piccole dimensioni (<1 cm), polipoidi, del corpo-fondo gastrico. Sono in genere limitate alla mucosa e sottomucosa, senza angioinvasione e presentano un basso Ki-67 (istologicamente NET G1). Solo le lesioni di maggiori dimensioni (>1 cm) possono raramente associarsi a secondarismi linfonodali (3-8% dei casi) o a metastasi a distanza (2% dei casi). Le lesioni sono asintomatiche e, in genere, riscontrate in corso di gastroscopia eseguita per anemia o dispepsia legata alla GCA.

La crescita delle lesioni è secondaria all'effetto trofico della gastrina, il cui incremento è secondario alla ipo/acloridria prodotta dall'atrofia della mucosa acido-secrente sulle cellule ECL nel corpo-fondo gastrico. Nei pazienti con GCA del corpo-fondo, pertanto, si può assistere ai diversi *step* di iperplasia delle ECL fino alla loro displasia, ed il riscontro di displasia delle cellule ECL è il principale fattore di rischio per il successivo sviluppo del NET gastrico.

Poiché la GCA con acloridria è una patologia non trattabile, l'ipergastrinemia cronica e sostenuta provoca, nella maggior parte dei casi, recidive di questo tipo di lesioni, in sedi diverse della mucosa fundica, mentre un'evoluzione verso un carcinoma neuroendocrino (NEC) è un evento raro; talvolta le lesioni possono essere intramucose e quindi una mappatura biptica vasta è raccomandata in corso di gastroscopia.

### **NEN gastriche di tipo II (associate a ZES in MEN1)**

Rappresentano il 5% circa delle NEN gastriche. Come quelle di tipo I, originano dalle cellule ECL e sono lesioni legate all'ipersecrezione di gastrina, da gastrinoma (con ZES), come parte del quadro clinico di una MEN1. Sono riscontrati in circa il 25% dei pazienti con ZES in MEN1.

Si presentano come lesioni multiple polipoidi, di dimensioni di 1-2 cm. La maggior parte delle NEN di tipo II, come quelle di tipo I, ha un decorso indolente, ma interessano più spesso i linfonodi regionali (fino al 30% dei casi) e metastatizzano a distanza nel 3-12% dei casi.

### **NEN gastriche di tipo III (o sporadiche)**

Rappresentano il 15-20% delle NEN gastriche. Si sviluppano generalmente a livello dell'antro gastrico come lesioni singole, di dimensioni variabili tra 2 e 5 cm. Sono lesioni sporadiche, assimilabili ad un adenocarcinoma dello stomaco, senza quindi un ruolo dello stimolo dell'ipergastrinemia, e presentano nella maggior parte dei casi un comportamento aggressivo, associato a metastasi a distanza nel 50-100% dei casi, e con una mortalità del 25%.

### 1.2.2 Trattamento

**Quesito 13.** Nelle NEN gastriche di tipo I localizzate a basso indice proliferativo con multiple ricorrenze è indicato il trattamento con SSA rispetto al solo follow-up endoscopico?

Sia la gestione clinica che il trattamento delle NEN gastriche (gNEN) di tipo I rimane un argomento dibattuto in considerazione del loro comportamento relativamente indolente e della scarsa qualità delle evidenze in letteratura (1-3); studi recenti hanno riportato casi con un potenziale aggressivo, indipendentemente dall'indice proliferativo (Ki-67), legati alla dimensione dei polipi >1 cm (4). Dalla ricerca della letteratura, dei 250 record trovati dopo esclusione dei duplicati 1 solo studio è stato incluso (5): si tratta di una revisione sistematica per chiarire il ruolo degli SSA nel trattamento dei NET gastrici di tipo I. In questa revisione sono stati inclusi 8 studi nell'analisi qualitativa: tutti gli studi analizzavano il ruolo degli SSA a lento rilascio in un setting omogeneo di pazienti. Nessuno degli studi è stato sponsorizzato. Degli 8 studi, 6 erano prospettici e 2 retrospettivi; inoltre, 4 studi hanno utilizzato l'octreotide, 3 hanno coinvolto sia lanreotide che octreotide, mentre in 1 studio non è stato specificato quale tipo di analogo è stato utilizzato. L'SSA utilizzato ed il dosaggio variavano notevolmente tra gli studi. Per l'octreotide le dosi utilizzate variavano da 20 mg a 30 mg per 28 giorni; per il lanreotide, da 60 mg a 120 mg per 4 settimane. Anche il periodo di terapia non è chiaro, sebbene tutti gli autori indichino un periodo minimo di trattamento necessario, prima di una valutazione della risposta, di almeno 12 mesi. Considerando tutti gli studi, il tasso di risposta completo dopo 12 mesi di terapia con SSA variava dal 25% al 100%. Nessuna metanalisi è stata eseguita a causa della significativa eterogeneità degli studi. Lo studio con il tasso di risposta più elevato comprendeva solo 3 pazienti e quindi questo risultato dovrebbe essere interpretato con estrema cautela. Quando venivano considerati solo i 6 studi prospettici, non vi era significativa eterogeneità e pertanto sono stati inclusi in una metanalisi. Il tasso cumulativo di risposta completa è stato dell'84,5% dopo 12 mesi di terapia, con un buon profilo di sicurezza (5).

**Limiti:** Alcuni studi con disegno retrospettivo ad alto rischio di bias, altri prospettici non randomizzati; notevole eterogeneità tra gli studi in termini di tipo di SSA, dosaggio e durata.

**Bilancio beneficio/danno:** La terapia con SSA può essere considerata come un'opzione praticabile per i NET gastrici di tipo I, nei casi che non possano essere gestiti in modo sicuro da un follow-up endoscopico e/o in

pazienti con polipi multipli o alto tasso di ricorrenza. Solamente in questo sottogruppo di pazienti la terapia con SSA ha mostrato una risposta eccellente ed un buon profilo di sicurezza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nelle NEN gastriche di tipo I che non possono essere adeguatamente sorvegliate per via endoscopica e con un alto tasso di ricorrenza, la terapia con SSA a lento rilascio può essere presa in considerazione (5)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 14. Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN1) è indicato l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica ad alte dosi?**

Il controllo dell'ipersecrezione acida è possibile in tutti i pazienti con ZES mediante l'utilizzo di farmaci *ad hoc* (6-9).

L'utilizzo di alte dosi di inibitori di pompa protonica (PPI) è uno dei fondamenti della terapia della ZES. L'utilizzo di SSA in pazienti con NEN gastriche di tipo II può avere un effetto anti-proliferativo riducendo l'ipergastrinemia. L'evidenza è però solo legata ad esperienze su piccole serie di pazienti (6). I PPI sono i farmaci di prima scelta approvati dagli organi regolatori ad alto dosaggio proprio per trattare l'ipergastrinemia in questi pazienti.

Dei 495 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi retrospettivi non comparativi (6-9).

Gli studi mostrano che la somministrazione di PPI è in grado di controllare l'ipersecrezione acida in maniera continua quando somministrati in modo intermittente con dosaggio di 2 o 3 volte al giorno (6). Pazienti con ZES complicata (GERD grave, resezioni di Billroth 2 e MEN1 con iperparatiroidismo non trattato) sono più difficili da trattare e richiedono solitamente la somministrazione bi-giornaliera di PPI, spesso a dosi più elevate (cioè >20-40 mg/die di omeprazolo) (7-8).

I PPI hanno la capacità di controllare l'ipersecrezione acida dei pazienti con ZES per più di 10 anni. Gli aumenti di dose di solito non sono richiesti con i PPI, dimostrando che questi farmaci rimangono efficaci e la tachifilassi non è un problema a lungo termine (1). Il trattamento con PPI a lungo termine nella ZES si è dimostrato sicuro, con pochissimi effetti collaterali (<0,1%) che causano l'interruzione del trattamento (7).

Gli effetti a lungo termine di ipo/acloridria indotta da PPI comprendono il potenziale malassorbimento di nutrienti quali vitamina B12, calcio e ferro e il possibile effetto di aumento di ipergastrinemia, con conseguente possibile sviluppo di NET gastrici o altre neoplasie. I bassi livelli di vitamina B12 non sono rari nei pazienti con ZES e si verificano più frequentemente nei pazienti trattati con PPI (6-9).

**Limiti:** Tutti gli studi pubblicati sono di natura retrospettiva ad alto rischio di bias ed eterogenei in termini di molecola utilizzata e dosaggi.

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione della loro elevata efficacia e del profilo di tossicità, i PPI rimangono i farmaci di scelta nel trattamento della ZES.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle NEN gastriche di tipo II associate a ZES l'utilizzo di PPI dovrebbe essere preso in considerazione (6-9)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 15. Nelle NEN gastriche di tipo II è indicato l'utilizzo degli SSA in associazione al follow-up endoscopico verso il solo follow-up endoscopico?**

Non esistono studi clinici pubblicati che abbiano valutato questo quesito. Non esiste nemmeno, pertanto, la possibilità di effettuare metanalisi indirette o revisioni sistematiche. È possibile solamente desumere da dati di revisioni o studi clinici retrospettivi o case report la raccomandazione clinica.

La resezione endoscopica è il trattamento d'elezione anche per le NEN gastriche di tipo II e la sorveglianza endoscopica con mappatura gastrica è sempre raccomandata in presenza di gastrinomi non resecabili. La resezione chirurgica del gastrinoma (neoplasia primitiva) è l'obiettivo principale del trattamento, al fine di rimuovere la fonte dello stimolo cronico ipergastrinemico e, talvolta, la semplice exeresi del gastrinoma può determinare anche la regressione delle lesioni gastriche di tipo II. L'utilizzo degli SSA è pertanto indicato per il trattamento dell'ipergastrinemia.

Dei 331 record trovati dopo esclusione dei duplicati, è stato incluso 1 studio retrospettivo (10).

I pazienti con ZES/MEN1 hanno effettivamente un rischio del 29-34% di sviluppare NET gastrico di tipo II.

Analogamente ai NET gastrici di tipo I, i NET gastrici di tipo II sono generalmente piccoli (<1-2 cm), spesso multipli e le metastasi sono riportate nel 10-30% dei casi (10-12).

Nello studio pubblicato da Tomassetti et al. sono stati inclusi 3 pazienti con multipli NET gastrici di tipo II e ZES/MEN1 trattati con SSA (lanreotide 30 mg ogni 10 giorni in 2 pazienti ed octreotide LAR ogni 28 giorni per l'altro paziente). In tutti e 3 i pazienti il trattamento ha determinato la riduzione in termini di dimensioni e numero dei NET dopo 6 mesi e la loro completa scomparsa dopo 12 mesi, con consensuale marcata riduzione dei livelli di gastrina. Non sono stati osservati eventi avversi, fatta eccezione per un incremento asintomatico nel numero e nelle dimensioni dei calcoli della colecisti in un paziente (10).

**Limiti:** Natura retrospettiva dello studio ad alto rischio di bias e con bassa numerosità campionaria.

**Bilancio beneficio/danno:** Il trattamento dei NET gastrici di tipo II deve essere considerato nel contesto della MEN1. Tuttavia, oltre alla resezione endoscopica, è stato dimostrato che l'octreotide è in grado di indurre la regressione dei NET gastrici, nonché una marcata riduzione dei livelli plasmatici di gastrina. Questo approccio medico svolge un ruolo importante nella gestione dei pazienti con NET gastrico di tipo II, che sono spesso multipli e non suscettibili di escissione endoscopica radicale e completa.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei NET gastrici di tipo II, la terapia con SSA può essere presa in considerazione (10)	Condizionata a favore
COI: dr. Panzuto astenuto dalla votazione della raccomandazione		

**Quesito 16.** Nei pazienti con NEN gastrica di tipo III in stadio localizzato di malattia è indicata una resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica con linfadenectomia?

È stata analizzata la letteratura in merito al quesito e, dopo esclusione dei duplicati, uno studio retrospettivo è stato incluso (13). Il lavoro di Hirasawa et al. ha valutato la possibilità di una resezione mediante mucosectomia endoscopica (EMR) come opzione terapeutica alternativa alla chirurgia nei pazienti con NEN gastrica di tipo III in stadio localizzato. Lo studio ha raccolto dati clinico-patologici, a livello nazionale, di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico o resezione endoscopica mediante EMR per le NEN gastriche di tipo III, non associate a gastrite cronica atrofica. È stato analizzato un totale di 176 casi provenienti da 53 istituzioni. Hanno soddisfatto i criteri di inclusione 144 casi, di cui 63 pazienti erano stati sottoposti a EMR (15 con ulteriore intervento chirurgico), mentre i restanti pazienti avevano subito un intervento chirurgico. Dei 48 pazienti



trattati con la sola EMR, la recidiva di malattia si è verificata solo in 1 paziente e non è stata osservata alcuna mortalità durante il follow-up e la sorveglianza post-resezione endoscopica, sebbene alcuni pazienti siano stati classificati come NEN gastriche G2 e di dimensioni superiori a 5 mm, con invasione profonda della muscularis mucosae, quindi con fattori di rischio noti di progressione (attività proliferativa, *grading*, dimensione). Lo studio ha confermato che la presenza di un coinvolgimento linfonodale (LNM) è risultata correlata con la dimensione del tumore, il grado di invasione mucosale e il *grading* del tumore. Di conseguenza, lo studio ha concluso che la EMR ha mostrato eccellenti risultati di sopravvivenza per le NEN gastriche di tipo III,  $\leq 10$  mm, grado G1, confinati alla mucosa o alla sottomucosa, e potrebbe essere considerata un'opzione terapeutica alternativa.

**Limiti:** Disegno dello studio retrospettivo, casistica basata su dati di registro, ridotta numerosità campionaria, limitatezza delle informazioni sui pazienti sottoposti ad EMR (specifiche tecniche della resezione endoscopica, motivazioni per cui è stata scelta la EMR in luogo della chirurgia).

**Bilancio beneficio/danno:** In sintesi, lo studio raccomanda la gastrectomia con linfadenectomia per le NEN gastriche di tipo III in base al rischio di presenza di metastasi linfonodali. Tuttavia, suggerisce che una resezione endoscopica può essere un'opzione terapeutica alternativa per le NEN gastriche di tipo III G1,  $\leq 10$  mm, confinate alla mucosa o alla sottomucosa, poiché questi casi hanno mostrato esiti di sopravvivenza eccellenti. Sono necessari ulteriori studi clinici prospettici per convalidare i risultati e fornire prove più solide dell'idoneità della resezione endoscopica come opzione terapeutica alternativa per le NEN gastriche di tipo III che soddisfano criteri specifici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nelle NEN gastriche di tipo III in stadio localizzato di malattia, la resezione endoscopica può essere presa in considerazione (13)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Lamberti G, Panzuto F, Pavel M, et al. Gastric neuroendocrine neoplasms. Nat Rev Dis Primers. 2024; 10(1):25.
2. Campana D, Ravizza D, Ferolla P, et al. Risk factors of type 1 gastric neuroendocrine neoplasia in patients with chronic atrophic gastritis. A retrospective, multicentre study. Endocrine. 2017; 56(3):633-8.

3. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012; 95:74-87.
4. Panzuto F, Campana D, Massironi S, et al. Tumour type and size are prognostic factors in gastric neuroendocrine neoplasia: a multicentre retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(10):1456-60.
5. Rossi RE, Invernizzi P, Mazzaferro V, et al. Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-1 gastric carcinoids: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2020; 8(2):140-7.
6. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14:307-21.
7. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006; 84:173-82.
8. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008; 135:1469-92.
9. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95:98-119.
10. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, et al. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med*. 2000; 343:551-4.
11. Delle Fave G, Capurso G, Annibale B, et al. Gastric neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004; 1:16-9.
12. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (gastric and duodenal). *Neuroendocrinology*. 2006; 84:173-82.
13. Hirasawa T, Yamamoto N, Sano T. Is endoscopic resection appropriate for type 3 gastric neuroendocrine tumors? Retrospective multicenter study. *Dig Endosc*. 2021; 33(3):408-17.

### 1.3 NEN del duodeno

**Quesito 17.** Nei NET del duodeno localizzati, con diametro >1 cm e <2 cm, è indicata la resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica?

I NET duodenali costituiscono circa il 5% dei GEP-NET. Poiché riscontrati in stadi iniziali, nei piccoli tumori <1 cm ben differenziati e non funzionanti, la resezione endoscopica è considerata una valida alternativa alla chirurgia. Viceversa, nei tumori >2 cm la resezione chirurgica rappresenta la scelta terapeutica d'elezione. Rimane tuttora controversa la scelta terapeutica relativa ai NET di diametro (dm) compreso tra 1 e 2 cm. Alcuni fattori sembrerebbero correlare con la capacità di metastatizzazione: dm >1 cm, infiltrazione della sottomucosa, *grading* G3 e invasione linfatica e vascolare. Il solo criterio dimensionale non dovrebbe condizionare la scelta terapeutica. Altrettanto importante è lo studio dell'imaging, con particolare riferimento all'eventuale presenza di malattia linfonodale e alla vicinanza della papilla di Vater, che renderebbero inappropriata la sola resezione endoscopica (1-2).

La resezione chirurgica deve essere presa in considerazione per i tumori G3, come confermato in uno studio mono istituzionale retrospettivo su 75 pazienti con NET duodenale sottoposti ai seguenti trattamenti: 12 mucosectomie, 34 resezioni locale endoscopiche e 29 duodenopancreasectomie (DCP). In tale studio si è dimostrato come il *grading* sia un fattore di rischio indipendente per la recidiva (3).

Dei 155 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono state incluse 2 serie di casi retrospettivi (4-5).

Lo studio pubblicato da Margonis et al. parte dall'analisi di un database multicentrico su 146 pazienti sottoposti a resezione per NET duodenali: 57 (39%) erano stati sottoposti a resezione chirurgica locale, 50 (34,3%) a DCP e 39 (26,7%) a resezione endoscopica. I fattori prognostici negativi correlati alla RFS erano il *grading* alto e la presenza di metastasi alla diagnosi ( $p < 0,05$ ) ma non il tipo di procedura ( $p > 0,05$ ). Metastasi linfonodali ( $p = 0,04$ ) e *grading* alto ( $p = 0,04$ ) sono stati i fattori più frequenti riscontrati tra i pazienti con tumori  $> 1,5$  cm. Gli autori concludono che la recidiva dipende in gran parte dall'aggressività della malattia e non dal tipo di procedura utilizzato e consigliano dunque la resezione endoscopica e l'asportazione locale per tumori  $\leq 1,5$  cm, riservando la DCP alle lesioni di dimensioni maggiori e/o non suscettibili di un approccio più locale (4).

Zyromski et al. in una revisione retrospettiva hanno identificato 27 pazienti con NET duodenale sottoposti a: resezione endoscopica ( $n = 11$ ), asportazione locale transduodenale ( $n = 8$ ), DCP ( $n = 3$ ), duodenectomia ( $n = 2$ ) e intervento palliativo ( $n = 2$ ). Dei 19 pazienti con NET  $< 2$  cm, 18 non sono recidivati dopo l'asportazione locale (endoscopica o transduodenale). Contrariamente, 4 pazienti con NET  $\geq 2$  cm hanno sviluppato una recidiva. Gli autori consigliano l'escissione locale dei NET  $< 2$  cm; in particolare l'escissione transduodenale open viene raccomandata per i tumori con diametro compreso tra 1 e 2 cm. Tuttavia, non risulta chiaro se i tumori più grandi ottengano benefici da resezioni locoregionali più aggressive (5).

**Limiti:** Le limitazioni degli studi risiedono nella natura retrospettiva e nel bias di selezione.

**Rapporto beneficio/danno:** Nei pazienti con malattia a basso grado, basso Ki-67 e senza infiltrazione della muscularis propria, la resezione endoscopica o locale può essere adeguata. Per quelli con alto Ki-67, coinvolgimento della muscularis propria e presenza di malattia linfonodale è indicata una duodenocefalopancreasectomia radicale. L'ecoendoscopia riveste un ruolo chiave nella valutazione dell'infiltrazione delle lesioni e nella stadiazione dei linfonodi. Si enfatizza l'importanza di garantire un adeguato follow-up a lungo termine.

**Tabella 1.4: Scelte terapeutiche analizzate**

Dimensioni della lesione	Status linfonodale	Ki-index	Grading	Infiltrazione della muscolar propria	Intervento consigliato
<2 cm	No	<20%	G1-G2*	No	Resezione endoscopica**
<2 cm	No	<20%	G1-G2	Sì	Resezione locale
>2 cm	Sì	>20%	G3	Sì	DCP

\* G2 (casi selezionati).

\*\* La ESD è gravata da un elevato tasso di complicanze, pertanto andrebbe eseguita in centri di riferimento.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con NET del duodeno, localizzato, con diametro >1 cm e <2 cm, la resezione endoscopica può essere presa in considerazione rispetto alla resezione chirurgica (4-5)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Dasari BVM, Al-Shakhshir S, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical and endoscopic resection of duodenal Neuroendocrine Tumours (NETs): a systematic review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 2018; 22(9):1652-8.
2. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2):119-24.
3. Untch BR, Bonner KP, Roggin KK, et al. Pathologic grade and tumor size are associated with recurrence-free survival in patients with duodenal neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18(3):457-62 [discussion: 462-3].
4. Margonis GA, Samaha M, Kim Y, et al. A multi-institutional analysis of duodenal neuroendocrine tumors: tumor biology rather than extent of resection dictates prognosis. *J Gastrointest Surg.* 2016; 20(6):1098-105.
5. Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM, et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(6):588-93.

## 1.4 NEN del pancreas

**Quesito 18.** Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici) <2 cm è raccomandabile una strategia di follow-up clinico-radiologico rispetto alla sola chirurgia?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Gli studi riportati in letteratura sono tutti retrospettivi e fanno riferimento a database nazionali o a coorti monocentriche o multicentriche osservate in un lungo intervallo di tempo. Mancano studi randomizzati controllati. Purtroppo, va sottolineato che eseguire uno studio randomizzato controllato in questo setting di pazienti è molto difficile, perché richiederebbe un tempo molto lungo in relazione alla buona prognosi della

malattia. In questo setting di pazienti, inoltre, esistono pareri controversi: alcuni autori preferiscono un approccio di tipo chirurgico, altri invece ritengono che la sorveglianza della malattia possa rappresentare una soluzione sicura. Infine, alcune Linee guida internazionali raccomandano la chirurgia upfront (1), altre viceversa considerano la sorveglianza una valida opzione (2).

La controversia tra chirurgia e sorveglianza inizia con gli studi di coorte che correlano le dimensioni del tumore con il rischio di malignità (metastasi linfonodali, epatiche, ecc.) o, più in generale, che identificano i fattori predittivi di malignità.

Dei 1440 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 11 studi (3-13): 6 studi retrospettivi (3, 5-9) e 5 revisioni sistematiche di studi retrospettivi (4, 10-13).

Lo studio pubblicato da Bettini et al. (3) è il primo studio retrospettivo monocentrico che analizza 177 PanNET incidentali e non funzionanti, sottoposti a resezione pancreatica radicale, di cui 90 (51%)  $<2$  cm, dal 1990 al 2008. Lo scopo è quello di valutare la correlazione tra le dimensioni del tumore e la malignità. All'analisi multivariata, i tumori incidentali e con diametro  $<2$  cm sono risultati significativamente correlati alla malignità (incidentale vs non incidentale: OR 1 vs 3005; IC95% 1408-6104;  $p=0,002$ ;  $\leq 2$  cm vs  $>2$  cm: OR 1 vs 5437; IC95% 2697-10.962;  $p < 0,0001$ ). La percentuale di malignità risulta 85% per i tumori con diametro  $>4$  cm, 35% per quelli di diametro tra i 2 ed i 4 cm e 19% per quelli di diametro  $\leq 2$  cm ( $p < 0,0001$ ). Anche la sopravvivenza libera da malattia risulta migliore nei pazienti con PanNET incidentali e con diametro  $\leq 2$  cm rispetto a tutti gli altri ( $p=0,031$ ). In conclusione, lo studio dimostra che i PanNET  $\leq 2$  cm incidentali hanno una bassa probabilità di essere maligni, per cui una strategia di sorveglianza/follow-up può essere intrapresa in casi selezionati.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ed all'utilizzo di una coorte di pazienti selezionata (coorte chirurgica) (indirectness).

Lo studio pubblicato da Tanaka et al. (4) è una revisione sistematica e metanalisi di 98 studi retrospettivi comprendenti 13.374 pazienti affetti da PanNET sottoposti a resezione pancreatica. Lo scopo dello studio è quello di valutare il significato prognostico delle metastasi linfonodali. In 16 studi valutati, la percentuale di metastasi linfonodali nei PanNET non funzionanti di diametro tra 0 e 2 cm è risultata dell'11,2% (range 2-37,5%). Inoltre, i pazienti con metastasi linfonodali presentavano peggiore sopravvivenza libera da malattia

(HR 6,06; IC95% 4,22-8,69;  $p < 0,001$ ) e sopravvivenza globale (HR 4,98; IC95% 2,81-8,83;  $p < 0,001$ ). In conclusione, lo studio dimostra che anche i PanNET  $\leq 2$  cm hanno un rischio non trascurabile (11%) di presentare metastasi linfonodali e di avere una prognosi sfavorevole.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo di tutti gli studi analizzati ed all'utilizzo di coorti di pazienti selezionate (coorti chirurgiche), non essendo rappresentate le coorti non chirurgiche (indirectness).

Lo studio pubblicato da Ricci et al. (5) è uno studio retrospettivo monocentrico di 102 PanNET non funzionanti, sottoposti a resezione pancreatica, osservati nel periodo 1990-2015, con lo scopo di valutare il rischio di malignità e la sopravvivenza a distanza. I pazienti con PanNET  $\leq 2$  cm ( $n=36$ ) vengono confrontati con quelli con PanNET  $> 2$  cm ( $n=66$ ). I PanNET piccoli presentano un rischio di malignità non trascurabile: nel 36,6% sono G2-3; metastasi linfonodali possono essere presenti nel 31% e metastasi a distanza nell'8%. Inoltre, la comparazione tra tumori piccoli e tumori grandi ( $> 2$  cm) ha mostrato che N, M e R status sono simili. Solo il *grading* è risultato significativamente differente (G1=75% dei PanNET  $\leq 2$  cm vs 25% dei PanNET  $> 2$  cm) ( $\leq 2$  cm vs  $> 2$  cm, G2-3, OR 6,5; IC95% 2,5-17,1;  $p < 0,001$ ). Infine, l'analisi multivariata ha mostrato che l'età e i sintomi alla diagnosi possono influenzare sia la perdita di vita – Years of Life Lost (YLL -0,1; IC95% da -0,3 a -0,2;  $p < 0,001$ ) che la Disability-Adjusted Life Year (DALY -0,2; IC95% da -0,3 a 0,1;  $p < 0,001$ ). In conclusione, può essere suggerito che i tumori piccoli, insorti in soggetti giovani, non funzionanti, asintomatici e G1 presentano la migliore prognosi e potrebbero essere sorvegliati anche se non bisogna dimenticare che possono essere maligni in una piccola percentuale di casi.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ed all'utilizzo di una coorte di pazienti selezionata (coorte chirurgica) in un arco di tempo prolungato (indirectness).

Lo studio pubblicato da Landoni et al. (6) è uno studio retrospettivo monocentrico di 587 PanNET sottoposti a resezione pancreatica, osservati nel periodo 1990-2015, con lo scopo di valutare i fattori che possono condizionare i risultati oncologici. All'analisi multivariata, i fattori predittivi di ricorrenza di malattia sono risultati (dopo un follow-up di 75 mesi): tumori funzionanti (HR 0,272; IC95% 0,098-0,750;  $p=0,012$ ), *grading* (HR 1,949; IC95% 1,337-2,842;  $p=0,001$ ), metastasi linfonodali (HR 2,161; IC95% 1,306-3,575;  $p=0,003$ ) e

invasione vascolare microscopica (HR 2,862; IC95% 1,679-4,880;  $p < 0,001$ ). All'analisi multivariata, i fattori predittivi di sopravvivenza relativa alla malattia sono risultati: invasione vascolare microscopica (HR 5,955; IC95% 2,362-15,015), *grading* (HR 5,232; IC95% 3,183-8,599) e metastasi epatiche sincrone (HR 3,114; IC95% 1,761-5,505). I tumori G1 hanno una probabilità di essere vivi a 5 anni del 98%, i G2 dell'88,2%. In un subset di pazienti che comprendono i PanNET, non funzionanti, ben differenziati, G1-G2, i fattori predittivi di ricorrenza di malattia sono risultati il *grading* (HR 7,263; IC95% 3,675-14,353;  $p < 0,001$ ) e l'invasione perineurale (HR 3,869; IC95% 2,095-7,136;  $p < 0,001$ ). L'unico fattore predittivo di sopravvivenza relativo alla malattia è il *grading* (HR 13,073; IC95% 3,657-46,730). I pazienti con tumori G1 hanno una probabilità di essere vivi a 5 anni del 98,6%, quelli con tumori G2 dell'88,2%. In conclusione, l'invasione vascolare microscopica, il *grading*, l'interessamento linfonodale e lo stato funzionale rappresentano affidabili fattori predittivi.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ed all'utilizzo di una coorte di pazienti selezionata (coorte chirurgica) in un arco di tempo prolungato (indirectness).

La controversia continua negli studi che riportano la comparazione tra chirurgia e sorveglianza. Tra questi, alcuni riportano i dati dai registri nazionali, altri riportano studi di coorte raggruppati in diverse revisioni sistematiche e metanalisi.

Lo studio pubblicato da Genc et al. (7) è uno studio retrospettivo che considera tutti i PanNET estratti dal Netherlands Cancer Registry nel periodo 2008-2013 allo scopo di valutare prognosi e trattamento di tali neoplasie. Sono stati inclusi 611 pazienti con un follow-up mediano di 25,7 mesi. All'analisi multivariata, i fattori correlati alla sopravvivenza erano *grading* G3 (HR 7,23; IC95% 3,25-16,13;  $p < 0,001$ ) e la resezione pancreatica (HR 0,12; IC95% 0,05-0,30;  $p < 0,001$ ). Un sottogruppo di 115 PanNET era di dimensioni  $\leq 2$  cm: 95 sottoposti a resezione pancreatica, 20 sottoposti a sorveglianza. In questo sottogruppo, un beneficio significativo viene determinato dalla resezione pancreatica rispetto alla sorveglianza (91% vs 65%;  $p = 0,008$ ). Gli autori concludono che il *grading* rimane il più importante fattore prognostico e il trattamento chirurgico, anche nei tumori di dimensioni inferiori ai 2 cm, sembra migliorare la sopravvivenza rispetto alla sola sorveglianza.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo nell'ambito di un registro nazionale che raccoglie casi/tumori da tutti i centri della nazione (accademici e non, di eccellenza e non, terziari e non) in un lungo periodo di tempo (indirectness ed eterogeneity).

Lo studio pubblicato da Powers et al. (8) è uno studio retrospettivo che considera i PanNET asintomatici  $\leq 2$  cm estratti dal Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program allo scopo di valutare l'impatto della chirurgia sulla sopravvivenza globale e correlata alla malattia. I pazienti riportati sono stati 709 con un follow-up mediano di 24 mesi: 628 sottoposti a resezione pancreatica, 71 sottoposti a follow-up. La sopravvivenza globale risulta significativamente migliore nei pazienti sottoposti a chirurgia rispetto a quelli non operati (HR 0,32; IC95% 0,15-0,70;  $p < 0,001$ ), mentre la sopravvivenza correlata alla malattia è simile tra i due gruppi di pazienti ( $p=0,26$ ). Gli autori concludono che il trattamento chirurgico migliora la sopravvivenza globale, ma non quella correlata alla malattia.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo nell'ambito di un registro nazionale che raccoglie casi/tumori da tutti i centri della nazione (accademici e non, di eccellenza e non, terziari e non) in un lungo periodo di tempo (indirectness ed eterogeneità).

Lo studio pubblicato da Chivukula et al. (9) è uno studio retrospettivo che considera i PanNET asintomatici  $\leq 2$  cm estratti dal National Cancer Database (NCDB) nel periodo 2004-2014, allo scopo di valutare i risultati della resezione pancreatica. Sono stati diagnosticati 3243 pazienti con PanNET  $\leq 2$  cm: 2552 (78,7%) sottoposti a resezione chirurgica, 691 (21,3%) sottoposti a sorveglianza. Nei pazienti con tumore tra 0 e 1 cm la sopravvivenza a 5 anni era dell'83,3% per quelli che erano sottoposti a chirurgia, del 77,1% per quelli sottoposti a sorveglianza (HR 0,55; IC95% 0,36-0,84;  $p=0,005$ ). Nei pazienti con tumore tra 1 e 2 cm la sopravvivenza a 5 anni era dell'89,1% per quelli che erano sottoposti a chirurgia, del 60,1% per quelli sottoposti a sorveglianza (HR 0,28; IC95% 0,21-0,37;  $p=0,001$ ). In conclusione, secondo gli autori, il trattamento chirurgico migliora la sopravvivenza globale.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo nell'ambito di un registro nazionale che raccoglie casi/tumori da tutti i centri della nazione (accademici e non, di eccellenza e non, terziari e non) in un lungo periodo di tempo (indirectness ed eterogeneità).



Lo studio pubblicato da Partelli et al. (10) è una revisione sistematica che compara il trattamento chirurgico e la sorveglianza dei PanNET non funzionanti, asintomatici. Sono stati inclusi nella revisione 5 studi retrospettivi per un totale di 540 pazienti: 327 (60,6%) sottoposti a sorveglianza, 213 (39,4%) a chirurgia con un follow-up mediano da 28 a 45 mesi. Dei 213 pazienti sottoposti a sorveglianza, 46 (14,1%) sono stati sottoposti a resezione pancreatica dopo un trattamento conservativo, solitamente per un incremento dimensionale (19/46). Non sono stati riscontrati decessi correlati alla malattia in tutti gli studi in cui veniva effettuata la sorveglianza attiva. In conclusione, la revisione sistematica suggerisce che la sorveglianza può essere una valida alternativa al trattamento chirurgico.

**Limiti:** I limiti dello studio sono prevalentemente in relazione al disegno retrospettivo degli studi esaminati ed al follow-up breve (indirectness).

Lo studio pubblicato da Sallinen et al. (11) è una revisione sistematica e metanalisi che compara il trattamento chirurgico e la sorveglianza dei PanNET non funzionanti, asintomatici. Sono stati inclusi 6 studi retrospettivi, per un totale di 344 pazienti sottoposti a sorveglianza. Una crescita del tumore è stata osservata nel 22% dei casi e una resezione pancreatica è stata eseguita nel 12% dei casi principalmente per un aumento delle dimensioni del tumore. In conclusione, secondo gli autori, la revisione sistematica e metanalisi suggerisce che la sorveglianza può essere una valida alternativa al trattamento chirurgico.

**Limiti:** I limiti dello studio sono prevalentemente in relazione al disegno retrospettivo degli studi esaminati (indirectness).

Lo studio pubblicato da Finkelstein et al. (12) è una revisione sistematica e metanalisi che compara i risultati del trattamento chirurgico e della sorveglianza dei PanNET. Sono stati inclusi 11 studi retrospettivi per un totale di 1491 pazienti sottoposti a resezione pancreatica e 1607 non trattati chirurgicamente. Nel sottogruppo dei pazienti con dimensioni  $\leq 2$  cm e non funzionanti, la metanalisi mostra che la chirurgia presenta una sopravvivenza globale significativamente migliore rispetto alla sorveglianza a 3 anni (RR 1,695; IC95% 1,269-2,264;  $p < 0,001$ ) e a 5 anni (RR 2,210; IC95% 1,749-2,791;  $p < 0,001$ ). Gli autori concludono che nei PanNET  $\leq 2$  cm, non funzionanti, la chirurgia offre migliori risultati rispetto alla sorveglianza.

**Limiti:** I limiti dello studio sono prevalentemente in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi esaminati.

Lo studio pubblicato da Ricci et al. (13) è una revisione sistematica e metanalisi che compara i pazienti affetti da PanNET sporadici, non funzionanti e  $\leq 2$  cm vs i pazienti affetti da PanNET sporadici, non funzionanti e  $> 2$  cm. Lo scopo dello studio è valutare e comparare il rischio di malignità di ciascun gruppo. Sono stati inclusi 6 studi retrospettivi per un totale di 1697 PanNET resecati: 382 (22,5%)  $\leq 2$  cm e 1315 (77,5%)  $> 2$  cm. La percentuale di N1 è significativamente più bassa nei PanNET piccoli rispetto ai grandi (21,2% vs 50,8%) con un risk difference (RD) di -0,26 (IC95% da -0,31 a -0,22;  $p < 0,001$ ); la percentuale di M1 è significativamente più bassa nei PanNET  $\leq 2$  cm rispetto a quelli  $> 2$  cm con un RD di -0,26 (IC95% da -0,31 a -0,22;  $p < 0,001$ ), così come la percentuale di PanNET G3 (2,2% vs 9,5%) con un RD di -0,06 (IC95% da -0,12 a -0,01;  $p = 0,049$ ) e quella di G2-3 (17,6% vs 56,9%) con RD - 0,37 (IC95% da 0,48 a -0,25;  $p < 0,001$ ). Lo stadio III/IV della malattia è più frequente nei tumori  $> 2$  cm rispetto a quelli inferiori o uguali a 2 cm, con un RD pari a -0,44 (IC da -0,62 a -0,26;  $p < 0,001$ ). Gli autori concludono che, anche se la percentuale di malignità è significativamente più elevata nei PanNET  $> 2$  cm rispetto ai PanNET  $\leq 2$  cm, non si può non ricordare che anche i PanNET  $\leq 2$  cm presentano una percentuale di malignità non trascurabile (21,2% N1, 7,6% M1, 17,6% G2-3, 2,2% G3, invasione vascolare microscopica 8,1%).

**Limiti:** I limiti dello studio sono prevalentemente in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi esaminati.

**Bilancio beneficio/danno:** In letteratura gli studi sull'argomento seguono alcune linee di ricerca: 1) studi orientati a identificare i fattori di rischio di malignità dei PanNET ed in particolare di quelli  $\leq 2$  cm; 2) studi finalizzati a valutare l'impatto clinico della chirurgia e della sorveglianza nei PanNET  $\leq 2$  cm. La sorveglianza dei pazienti affetti da PanNET  $\leq 2$  cm può essere una valida alternativa alla chirurgia poiché tali neoplasie presentano un basso potenziale maligno ed evolutivo. Il rischio di malignità di tali neoplasie, purtroppo, non deve essere trascurato. Pertanto, non è sufficiente il solo parametro dimensionale, ma occorrono altri fattori quali principalmente il *grading* (G1), l'assenza di sintomi, l'età (la sorveglianza viene preferita nei pazienti con età  $> 65$  anni). Inoltre, in considerazione delle maggiori complicanze della chirurgia dopo duodenocefalopancreasectomia, anche una localizzazione della malattia a livello cefalico potrebbe fare

propendere verso una scelta conservativa. Studi osservazionali prospettici, quali lo studio ASPEN, di cui sono stati pubblicati i dati di un'analisi ad interim (14), chiariranno auspicabilmente il ruolo dell'osservazione rispetto alla chirurgia in questo setting di pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con PanNET G1, localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici), con dimensioni <2 cm, una strategia di follow-up clinico-radiologico può essere presa in considerazione rispetto alla sola chirurgia (3-13)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020; 49(1):1-33.
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. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011; 150(1):75-82.
4. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, et al. Systematic review and metaanalysis of lymph node metastases of resected pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2020; 28(3):1614-24.
5. Ricci C, Taffurelli G, Campana D, et al. Is surgery the best treatment for sporadic small ( $\leq 2$  cm) non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours? A single centre experience. *Pancreatol*. 2017; 17(3):471-7.
6. Landoni L, Marchegiani G, Pollini T, et al. The evolution of surgical strategies for Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Pan-NENs): time-trend and outcome analysis from 587 consecutive resections at a high-volume institution. *Ann Surg*. 2019; 269(4):725-32.
7. Genc CG, Klumpen HJ, van Oijen MGH, et al. A nationwide population-based study on the survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors in The Netherlands. *World J Surg*. 2018; 42(2):490-7.
8. Powers BD, Rothermel LD, Fleming JB, et al. A survival analysis of patients with localized, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: no surgical survival benefit when examining appropriately selected outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2019; 24(12):2773-9.
9. Chivukula SV, Tierney JF, Hertl M, et al. Operative resection in early stage pancreatic neuroendocrine tumors in the United States: are we over- or undertreating patients? *Surgery*. 2020; 167(1):180-6.
10. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017; 104(1):34-41.
11. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(4):310-20.
12. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(5):855-66.
13. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Sporadic small ( $\leq 20$  mm) nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasm: is the risk of malignancy negligible when adopting a more conservative strategy? A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(9):2603-10.
14. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surg*. 2022; 109(12):1186-90.

**Quesito 19. Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici <2 cm è raccomandabile una resezione atipica rispetto alla chirurgia standard?**

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Esistono pochissimi studi che analizzano specificatamente pazienti affetti da PanNET G1-2 localizzati e sporadici <2 cm in cui vengono confrontati i risultati delle resezioni atipiche vs la resezione standard. Le coorti descritte riportano spesso popolazioni eterogenee, in cui vengono considerate contemporaneamente le diverse neoplasie pancreatiche benigne o a basso grado di malignità. Gli studi sono tutti retrospettivi. In alcuni il disegno retrospettivo è mitigato da una buona analisi statistica (propensity score matching). Mancano studi randomizzati controllati.

Dei 1440 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 7 studi (1-7): 3 studi retrospettivi (1-2, 7) e 4 revisioni sistematiche di studi retrospettivi (3-6).

Lo studio pubblicato da Casadei et al. (1) è uno studio retrospettivo monocentrico di 82 PanNET osservati dal 1980 al 2009. Degli 82 pazienti, 46 presentavano dimensioni inferiori ai 4 cm: 15 (32,6%) erano stati sottoposti ad enucleazione e 31 (67,4%) a resezione pancreatica standard. Il confronto tra i due gruppi relativamente agli outcome a breve e lungo termine non ha mostrato significative differenze nella mortalità post-operatoria (enucleazione=6,7%, resezione standard=0%;  $p=0,326$ ), morbidità post-operatoria (enucleazione=46,7%, resezione standard=19,4%;  $p=0,082$ ), fistola pancreatica post-operatoria (enucleazione=33,3%, resezione standard=12,9%;  $p=0,127$ ), degenza post-operatoria (enucleazione=18,8±16 giorni, resezione standard=16±8 giorni;  $p=0,842$ ) e OS (follow-up medio di 8,9 ± 7,5 anni; enucleazione=10±7,2 anni; resezione standard 8,4±7,7 anni;  $p=0,523$ ). Gli autori concludono che l'enucleazione dei PanNET piccoli presenta risultati a breve e lungo termine sovrapponibili a quelli in cui viene eseguita una resezione standard.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo, il campione piccolo ed eterogeneo, in un unico centro e osservato in un lungo periodo di tempo (indirectness ed heterogeneity).

Lo studio pubblicato da Cherif et al. (2) è uno studio retrospettivo monocentrico che pone a confronto 67 pazienti sottoposti a resezioni atipiche e 66 pazienti sottoposti a resezione standard per PanNET. I dati sono stati raccolti dal 1998 al 2010. La coorte di pazienti sottoposti a resezioni atipiche risultava composta da 45

enucleazioni e 22 pancreasectomie centrali; i pazienti affetti da insulinooma risultavano essere 11 (16,4%). I pazienti sottoposti a resezioni atipiche presentavano una dimensione mediana di 15 mm. La morbidità totale risultava maggiore nel gruppo delle resezioni atipiche (76% vs 58%;  $p=0,0028$ ) con un tasso di fistola pancreatica maggiore (69% vs 42%;  $p=0,003$ ). Lo sviluppo di diabete post-operatorio risultava meno frequente in caso di resezioni atipiche (5% vs 21%;  $p=0,022$ ). Il tasso di insufficienza esocrina risultava ancora una volta migliore nel gruppo delle resezioni atipiche (3% vs 32%;  $p<0,0001$ ). Il tasso di sopravvivenza globale e libera da malattia nel gruppo delle resezioni atipiche risultava essere di 96% e 98%, rispettivamente. In conclusione, secondo gli autori, le resezioni atipiche presentano ottimi risultati post-operatori e a distanza.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias, alla presenza di una coorte non molto numerosa e che abbraccia un ampio arco temporale (indirectness).

Lo studio pubblicato da Chua et al. (3) è una revisione sistematica e metanalisi di 7 studi retrospettivi (periodo 2000-2015) che comparano gli outcome post-operatori dell'enucleazione vs la pancreasectomia standard nelle piccole lesioni pancreatiche (69% di queste erano PanNET). L'enucleazione presentava un tempo operatorio più breve (pooled mean differences [MD] 109; IC95% 105-114;  $Z=46,37$ ;  $p<0,001$ ), una minore perdita di sangue (pooled MD 314; IC95% 297-330;  $Z=37,47$ ;  $p<0,001$ ) rispetto alle resezioni standard. La mortalità e morbidità post-operatorie erano simili tra i due gruppi chirurgici, mentre le fistole pancreatiche erano significativamente più frequenti dopo enucleazione rispetto alla resezione standard (pooled OR 1,58; IC95% 1-2,5;  $Z=2,06$ ;  $p=0,04$ ). Inoltre, i pazienti sottoposti ad enucleazione presentavano una minore incidenza di insufficienza endocrina (pooled OR 0,22; IC95% 0,1-0,5;  $Z=3,21$ ;  $p=0,001$ ) ed esocrina (pooled OR 0,07; IC95% 0,02-0,2;  $Z=5,08$ ;  $p<0,001$ ). In conclusione, secondo gli autori l'enucleazione dei PanNET piccoli rappresenta un'opzione chirurgica sicura al pari delle resezioni standard presentando buoni risultati post-operatori e di funzionalità pancreatica.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi analizzati e l'eterogeneità del campione esaminato (non tutti erano PanNET) (indirectness).

Lo studio pubblicato da Zhou et al. (4) è una revisione sistematica e metanalisi di 12 studi retrospettivi (1025 pazienti) (periodo 1990-2016) che comparano gli outcome dell'enucleazione vs la pancreasectomia standard

nelle piccole lesioni pancreatiche (65,6% erano PanNET). L'enucleazione presentava un tempo operatorio più breve (WMD -78,88 min; IC95% da -105,43 a -52,22;  $p < 0,001$ ) ed una minore perdita di sangue rispetto alle resezioni tipiche (WMD -284,15 ml; IC95% da -319,68 a -248,62;  $p < 0,001$ ). Le fistole pancreatiche occorreivano più frequentemente dopo enucleazione (OR 2,07; IC95% 1,32-3,24;  $p = 0,002$ ), mentre la mortalità e morbidità post-operatoria nonché la percentuale di reinterventi erano simili tra le due procedure chirurgiche. L'insufficienza endocrina (OR 0,27; IC95% 0,13-0,56;  $p < 0,001$ ) ed esocrina (OR 0,07; IC95% 0,03-0,18;  $p < 0,001$ ) insorgeva in un numero minore di pazienti sottoposti ad enucleazione rispetto a quelli sottoposti a resezioni tipiche. Non vi era differenza di ricorrenza di malattia tra le due procedure (enucleazione 11/186; resezione tipica 35/230; OR 0,71; IC95% 0,28-1,81;  $p = 0,54$ ). Gli autori concludono che l'enucleazione rappresenta un'appropriata procedura chirurgica con risultati a breve e lungo termine sovrapponibili a quelli delle resezioni tipiche.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi analizzati e l'eterogeneità del campione esaminato (non tutti erano PanNET) (indirectness).

Lo studio pubblicato da Finkelstein et al. (5) è una revisione sistematica e metanalisi di 15 studi retrospettivi (1035 pazienti) (periodo 2000-2017) che comparano gli outcome dell'enucleazione vs la pancreasectomia standard in tutti i PanNET, funzionanti e non funzionanti, piccoli e grandi. L'enucleazione presenta un tempo operatorio più breve (WMD -95,6 min; IC95% da -131,4 a -59,8;  $p < 0,01$ ) ed una minore perdita di sangue (WMD -172,6 ml; IC95% da -340 a -5,1;  $p = 0,04$ ), ma un incremento delle fistole pancreatiche (RR 2,08; IC95% 1,39-3,12;  $p < 0,01$ ) rispetto alle resezioni standard. In conclusione, secondo gli autori, l'enucleazione presenta anche nei PanNET risultati a breve termine sovrapponibili a quelli ottenuti dalle resezioni standard.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi analizzati e l'eterogeneità del campione esaminato (non tutti erano PanNET) (indirectness).

Lo studio pubblicato da Tanaka et al. (6) è una revisione sistematica e metanalisi che si propone di investigare i fattori di rischio e il significato prognostico delle metastasi linfonodali per i PanNET. È stato incluso un totale di 98 studi e 37 di questi sono stati utilizzati per l'analisi sulle variabili di sopravvivenza. Il tasso mediano di metastasi linfonodali nei tumori tra 0 e 1 cm risultava 6,5% e 11,5% per tumori tra 0 e 2 cm; lo stesso tasso

risultava essere 15,8% per i PanNET G1. L'analisi riguardante solo i tumori non funzionanti mostrava tassi mediani di metastasi linfonodali dell'11,2% per tumori tra 0 e 2 cm e del 10,3% per i PanNET G1. La presenza di metastasi linfonodali risultava associata ad una peggiore *relapse free survival* (HR 4,69; IC95% 3,97-5,55;  $p=0,001$ ) e OS (HR 3,87; IC95% 3-4,99;  $p=0,001$ ), dato confermato anche nella coorte di non funzionanti. In conclusione, secondo gli autori, lo studio mostra che le metastasi linfonodali possono essere presenti in una percentuale non trascurabile di PanNET piccoli, non funzionanti e G1 e che la loro presenza peggiora la prognosi.

**Limiti:** I limiti dello studio sono eterogeneità della popolazione, potenziale sovrapposizione delle coorti più ampie, coorte con pazienti molto selezionati (esclusivamente chirurgica) (indirectness).

Lo studio pubblicato da Lee et al. (7) è uno studio monocentrico di 219 pazienti sottoposti a pancreasectomia centrale o a resezione tipica (pancreasectomia distale e duodenocefalopancreasectomia) nel periodo 2000-2015. L'analisi propensity score matching è stata applicata per ridurre i bias dello studio retrospettivo. Sono stati analizzati 3 gruppi di 55 pazienti: 55 pancreasectomie centrali (CP), 55 pancreasectomie distali (DP) e 55 duodenocefalopancreasectomie (PD). Differenze significative sono state dimostrate nel confronto tra CP e PD. La morbidità post-operatoria era superiore nelle CP rispetto alle DP (CP:  $n=18$ , 33% vs DP:  $n=8$ , 14%;  $p=0,041$ ) così come le fistole pancreatiche clinicamente rilevanti (CP:  $n=13$ , 24% vs DP:  $n=4$ , 7%;  $p=0,022$ ). In conclusione, gli autori affermano che la CP va eseguita solo per evitare una PD poiché i suoi risultati sono molto peggiori di quelli della DP.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias, il campione piccolo e l'eterogeneità della popolazione (non tutti i tumori erano PanNET) (imprecisione e indirectness).

Lo studio pubblicato da Weilin et al. (8) è uno studio retrospettivo di coorte che interessa pazienti affetti da PanNET non funzionanti, piccoli, G1-G2 osservati nel periodo 2000-2017. Sono stati osservati 123 pazienti. L'analisi propensity score matching è stata utilizzata per ridurre i bias del disegno retrospettivo. In questo modo 2 gruppi di 27 pazienti sottoposti ad enucleazione e 44 sottoposti a resezione standard sono stati confrontati in relazione ai risultati post-operatori e alla sopravvivenza. Risultati post-operatori: il tempo operatorio è risultato significativamente più lungo nelle resezioni standard rispetto all'enucleazione

(224,32±172,86 min vs 120,33±106,21 min;  $p < 0,001$ ); le perdite ematiche sono risultate inferiori nell'enucleazione rispetto alla resezione standard (304,32±172,86 min vs 120±106,21 min;  $p=0,009$ ). Non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda la mortalità e morbidità post-operatoria e le fistole pancreatiche. Non sono state rilevate differenze neanche per quanto riguarda l'insufficienza endocrina ed esocrina. La sopravvivenza globale a 5 anni è risultata simile tra i due gruppi chirurgici (resezioni tipiche=89,1%; enucleazione=92,6%;  $p=0,59$ ). La sopravvivenza libera da malattia risultava sovrapponibile anche per dimensioni ( $<1$  cm  $p=0,157$ ; tra 1 e 2 cm  $p=0,943$ ) e *grading* (G1  $p=0,711$ ; G2  $p=0,419$ ). In conclusione, secondo gli autori l'enucleazione sembra un'efficace opzione terapeutica per i PanNET, piccoli, non funzionanti, G1-G2.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias (mitigato dall'analisi statistica) ed il campione non numeroso (imprecisione).

**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici,  $<2$  cm, decidere se eseguire una resezione atipica (prevalentemente enucleazione) o tipica è in relazione a: 1) risultati post-operatori, 2) risultati a distanza con specifica valutazione della radicalità oncologica. Il beneficio potrebbe essere un minor trauma con risparmio di tessuto pancreatico e conseguente mantenimento di una buona funzione eso-endocrina del pancreas. D'altro canto, il danno potrebbe essere una percentuale maggiore di complicanze post-operatorie ed una mancata radicalità oncologica (elevata percentuale di recidive di malattia). La letteratura corrente suggerisce che l'enucleazione presenta risultati sovrapponibili alle resezioni standard sia nell'immediato periodo post-operatorio che a distanza. Purtroppo non si può non sottolineare che i PanNET G1-2 localizzati e sporadici  $<2$  cm possono presentare una non trascurabile percentuale di metastasi linfonodali e, talvolta, una percentuale maggiore, rispetto alle resezioni standard, di fistole pancreatiche clinicamente rilevanti. Per ovviare a queste problematiche alcuni autori (1-2) hanno proposto l'enucleazione associata ad una linfadenectomia di principio peritumorale e solo nei casi con tumore a distanza di sicurezza dal dotto pancreatico principale (DPP). In caso di lesioni del corpo senza distanza di sicurezza (2 mm) dal DPP, in pazienti selezionati (giovani e fit for surgery) può essere presa in considerazione una pancreasectomia centrale, alla luce delle evidenze sul fatto che questo intervento sia gravato da insufficienze d'organo non dissimili rispetto alla popolazione non operata (9).



Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con PanNET G1-2, localizzati e sporadici <2 cm una resezione atipica (enucleazione prevalentemente) può essere presa in considerazione rispetto alla chirurgia standard (1-7)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Casadei R, Ricci C, Rega D, et al. Pancreatic endocrine tumors less than 4 cm in diameter: resect or enucleate? A single-center experience. *Pancreas*. 2010; 39(6):825-8.
2. Cherif R, Gaujoux S, Couvelard A, et al. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(11):2045-55.
3. Chua TC, Yang TX, Gill AJ, et al. Systematic review and meta-analysis of enucleation versus standardized resection for small pancreatic lesions. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(2):592-9.
4. Zhou Y, Zhao M, Wu L, et al. Short- and long-term outcomes after enucleation of pancreatic tumors: an evidence-based assessment. *Pancreatol*. 2016; 16(6):1092-8.
5. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21(5):855-66.
6. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL, et al. Systematic review and metaanalysis of lymph node metastases of resected pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2020; 28(3):1614-24.
7. Lee DH, Han Y, Byun Y, et al. Central pancreatectomy versus distal pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy for benign and low-grade malignant neoplasms: a retrospective and propensity score-matched study with long-term functional outcomes and pancreas volumetry. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(4):1215-24.
8. Weilin M, Xu H, Yang L, et al. Propensity score-matched analysis of clinical outcome after enucleation versus regular pancreatectomy in patients with small non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreatol*. 2020; 20(2):169-76.
9. Paiella S, De Pastena M, Faustini F, et al. Central pancreatectomy for benign or low-grade malignant pancreatic lesions. A single-center retrospective analysis of 116 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(5):788-92.

**Quesito. 20.** Nei pazienti con PanNET G1-2 funzionante o con diametro >2 cm è indicato l'intervento chirurgico rispetto ad una strategia di follow-up clinico-strumentale?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Gli studi di confronto tra i PanNET sottoposti a resezione e quelli sottoposti a controllo clinico-strumentale sono scarsi e prevalentemente retrospettivi o con dati estratti da database nazionali o da coorti mono o multicentriche.

Dei 1440 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 9 studi sono stati inclusi (1-9): 6 studi retrospettivi (1-2, 4-8) e 3 revisioni sistematiche di studi retrospettivi (3, 7, 9).

Lo studio pubblicato da Sun et al. (1) è uno studio retrospettivo che confronta pazienti con PanNET G1-2 non funzionante sottoposti a resezione pancreatica verso quelli non trattati chirurgicamente, estratti dal

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program durante il periodo 2004-2015. L'obiettivo dello studio era quello di analizzare la relazione tra resezione chirurgica e sopravvivenza. Sono stati analizzati 2637 pazienti di cui 2147 (81,4%) sono stati sottoposti a resezione pancreaticata e 490 (18,6%) a follow-up. La OS dei pazienti sottoposti a chirurgia risultava migliore rispetto a quella dei pazienti non trattati chirurgicamente (86,6% vs 40,1% a 5 anni;  $p < 0,001$ ). Analogamente la sopravvivenza correlata alla malattia (91,1% vs 43,5% a 5 anni;  $p < 0,001$ ). Lo studio ha previsto anche un'analisi di sottogruppo, dividendo la coorte in categorie distinte a seconda delle dimensioni della lesione:  $< 2$  cm, tra 2 e 4 cm e  $> 4$  cm. Nel caso di tumori tra 2 e 4 cm e tumori  $> 4$  cm la resezione chirurgica è risultata essere associata ad una migliore sopravvivenza globale e sopravvivenza malattia-specifica a 5 anni, rispettivamente: 86,5% vs 51,4% e 92,3% vs 57,2% nei tumori tra 2 e 4 cm e 82% vs 33,8% e 85,7% vs 36,2% nei tumori  $> 4$  cm.

**Limiti:** I limiti di questo studio sono legati principalmente al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias nell'ambito di un database nazionale (SEER) e alla valutazione di una coorte che abbraccia un ampio arco temporale (indirectness).

Lo studio pubblicato da Partelli et al. (2) è uno studio retrospettivo bicentrico di 181 pazienti affetti da PanNET, G1-2, non funzionante, sottoposti a chirurgia radicale da gennaio 1993 a dicembre 2009. L'analisi mostra che il *grading* tumorale G2 vs G1 (OR 5,13; IC 2,59-10,13;  $p < 0,001$ ) e le dimensioni del tumore, in particolare  $> 4$  cm (OR 2,67; IC 1,12-6,36;  $p = 0,03$ ) sono correlati ad un maggior rischio di presenza di metastasi linfonodali. Gli autori concludono che nei PanNET G1-2  $> 2$  cm non funzionanti il rischio di metastatizzazione ai linfonodi locoregionali è elevato, pertanto in questi contesti si dovrebbe pianificare una resezione pancreaticata con linfadenectomia.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias e alla presenza di una coorte che abbraccia un ampio arco temporale (indirectness).

Lo studio pubblicato da Ricci et al. (3) è una revisione sistematica e metanalisi di tutti gli studi che confrontano i PanNET non funzionanti  $< 2$  cm con quelli  $> 2$  cm. Lo scopo è quello di comparare il rischio di malignità di questi due gruppi di PanNET. Vengono analizzati 6 studi per una popolazione totale di 1697 PanNET sottoposti a resezione chirurgica: 382 (22,5%)  $< 2$  cm e 1315 (77,5%)  $> 2$  cm. La percentuale di metastasi locoregionali

N1 risultava significativamente più bassa nei PanNET <2 cm rispetto ai PanNET >2 cm (21,2 vs 50,8%) con una differenza di rischio (RD) di -0,26 (IC95% da -0,31 a -0,22;  $p < 0,001$ ). Anche l'incidenza di metastasi a distanza risultava significativamente più bassa nei PanNET <2 cm rispetto ai PanNET >2 cm (7,6 vs 24,2%) con una RD di -0,26 (IC95% da -0,31 a -0,22;  $p < 0,001$ ); di G3 (2,2 vs 9,5%) con una differenza di rischio (RD) di -0,06 (IC95% da -0,12 a 0,01;  $p = 0,049$ ). Considerando, quindi, alcuni parametri come lo sviluppo di metastasi a distanza (M), il *number needed to treat* (NNT), cioè il numero di pazienti da trattare per osservare l'evento, il *number needed to harm* (NNH), cioè il numero di pazienti da sottoporre a chirurgia (anziché a follow-up), ed la *likelihood of being helped or harmed* (LLH), cioè la stima di quanto i pazienti potevano beneficiare o avere dei danni, che risultavano rispettivamente 27 (IC95% 15-134), 13 (IC95% 9-20) e 0,48, gli autori concludono che i pazienti affetti da PanNET >2 cm presentano un rischio di aggressività superiore ai PanNET <2 cm, supportando pertanto l'adozione di una strategia chirurgica con vantaggio in termini di sopravvivenza.

**Limiti:** I limiti dello studio riguardano il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias di tutti gli studi della revisione sistematica e la selezione dei pazienti in ogni diverso studio analizzato (indirectness).

Lo studio pubblicato da Zou et al. (4) è uno studio retrospettivo monocentrico che ha valutato 245 pazienti sottoposti a resezione pancreatica per PanNET G1-G2, non funzionante, da dicembre 2002 a maggio 2018. Lo scopo dello studio era quello di identificare i fattori di rischio per la ricorrenza di malattia. All'analisi multivariata sono emersi alcuni fattori predittivi di ricorrenza di malattia quali: le dimensioni del tumore (HR 1,7; IC95% 1,4-2,2;  $p < 0,0001$ ), l'N1 (HR 4,9; IC95% 1,9-12,7;  $p < 0,0009$ ), il G2 vs G1 (HR 16; IC95% 5,1-50,3;  $p < 0,0001$ ). Pertanto, gli autori di questo studio suggeriscono che i pazienti affetti da PanNET G1-2, non funzionante, presentano un rischio di recidiva di malattia strettamente legato alle dimensioni del tumore primitivo, alla presenza di metastasi linfonodali locoregionali e all'indice di proliferazione cellulare.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno, retrospettivo ad alto rischio di bias, ed al fatto che lo studio è stato condotto in un unico centro ed in un arco temporale molto ampio (indirectness).

Lo studio pubblicato da Assi et al. (5) è uno studio retrospettivo che ha coinvolto 2004 pazienti (1781 trattati chirurgicamente, 223 sottoposti a sorveglianza) affetti da PanNET, non funzionante, ed estrapolati dal National

Cancer Data-Base (NCDB) tra il 2004 e il 2015. L'obiettivo dello studio era quello di confrontare l'approccio chirurgico rispetto ad una strategia di sorveglianza in relazione alle dimensioni del tumore. I pazienti con tumore  $<1$  cm non presentavano differenze di sopravvivenza a 5 anni ( $p=0,14$ ) mentre quelli tra 1 e 2 cm e quelli  $>2$  cm presentavano significative differenze di sopravvivenza a 5 anni ( $p=0,0003$  e  $p<0,0001$ , rispettivamente). In particolare, i tumori  $>2$  cm sottoposti a resezione chirurgica presentavano una diminuzione del 70% di rischio di morte rispetto ai pazienti non sottoposti a resezione (HR 0,30; IC95% 0,17-0,53;  $p<0,0001$ ). Pertanto, le conclusioni degli autori indicano che i PanNET di diametro  $>2$  cm, non funzionanti, presentano una chiara indicazione alla resezione chirurgica del tumore primitivo in relazione ai migliori risultati a distanza rispetto a quelli ottenuti nei pazienti non trattati con resezione pancreatica.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias e alla presenza di una coorte che abbraccia un ampio arco temporale (indirectness).

Lo studio pubblicato da Ricci et al. (6) è uno studio retrospettivo di un singolo centro che riguarda 143 pazienti con PanNET, funzionante e non funzionante, sottoposti a resezione pancreatica radicale R0 da gennaio 1990 a dicembre 2016. Lo scopo dello studio era quello di stabilire quanti pazienti potevano essere curati dopo chirurgia radicale. In questo studio, l'applicazione di una particolare analisi sulla sopravvivenza (*cure model analysis*) ha permesso di stabilire che due fattori indipendenti sono in relazione con una migliore sopravvivenza: lo stadio TNM (OR 0,27 $\pm$ 0,17;  $p=0,002$ ) ed il grado tumorale G1-2-3 (OR 0,11 $\pm$ 0,18;  $p=0,004$ ). Gli stessi fattori sono risultati anche essere in relazione con un aumentato rischio di ricorrenza di malattia (TNM: HR 3,49 $\pm$ 1,12;  $p=0,004$ ; grado G1-2-3: HR 4,93 $\pm$ 1,82;  $p<0,001$ ). Pertanto, secondo gli autori dello studio, lo stadio TNM 1 e 2, il basso grado (G1) e la chirurgia radicale R0 si correlano con una buona sopravvivenza.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias, in un unico centro e con un tempo di arruolamento piuttosto ampio (indirectness).

Lo studio pubblicato da Mehrabi et al. (7) è una revisione sistematica sugli insulinomi del pancreas con analisi di 114 articoli per un totale di 6222 casi di insulinoma. Nel 95,6% gli insulinomi venivano trattati con una resezione pancreatica; solo nel 4,4% venivano trattati con terapia medica. La percentuale media di pazienti

curati dopo chirurgia risultava del 93%. Solo il 7,2% dei casi andava incontro a ricorrenza di malattia. Perciò, gli autori concludono che i pazienti con insulinoma del pancreas sono solitamente sottoposti a chirurgia resettiva, che consente ottimi risultati e remissione dei sintomi.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi esaminati e la bassa numerosità campionaria (imprecisione).

Lo studio pubblicato da Crippa et al. (8) è uno studio retrospettivo monocentrico sui risultati a breve e lungo termine del trattamento chirurgico dell'insulinoma. La casistica comprende 198 pazienti sottoposti a chirurgia per PanNET funzionante, secernente insulina (G1 175-88%; G2 23-12%), dal gennaio 1990 al dicembre 2009. L'analisi dei risultati post-operatori ha mostrato che la mortalità è pari allo 0%, che la sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni è pari al 100% e al 96%, rispettivamente, e che la recidiva di malattia si è manifestata solo nel 3% dei casi. Pertanto, gli autori concludono che i pazienti con insulinoma sottoposti a chirurgia resettiva presentano remissione dei sintomi e ottimi risultati in termini di sopravvivenza.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias, in un singolo centro con una serie di pazienti selezionati (casistica chirurgica) in un arco di tempo piuttosto ampio (indirectness).

Lo studio pubblicato da Jilesen et al. (9) è una revisione sistematica e metanalisi dei risultati a breve e lungo termine di PanNET sottoposti a resezione. In particolare, la sopravvivenza globale a 5 anni dei pazienti non metastatici veniva calcolata su 15 studi per un totale di 3089 pazienti e mostrava una sopravvivenza a 5 anni nell'85% dei casi (IC95% 78-90;  $I^2=73,5\%$ ). La disease-specific survival (DSS) veniva calcolata su 6 studi per un totale di 420 pazienti e mostrava una sopravvivenza libera da malattia nel 93% dei casi (IC95% 88-96).

**Limiti:** I limiti dello studio riguardano il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias di tutti gli studi della revisione sistematica e la selezione dei pazienti in ogni diverso studio analizzato (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti con PanNET G1-G2, funzionante o con diametro >2 cm (maggiore rischio di metastasi linfonodali e di progressione e ricorrenza di malattia) l'intervento chirurgico permette di migliorare la sopravvivenza a 5 anni. Nonostante la certezza dell'evidenza sia stata giudicata molto bassa, il panel ritiene che la condizione sia life threatening, mentre l'intervento (chirurgia) può salvare vite, essendo i

pNET >2 cm a maggior rischio di progressione e quindi di morte ed i rischi connessi all'intervento sono ampiamente giustificati dalla necessità di salvare la vita del paziente. Di conseguenza si esprime per una raccomandazione forte a favore dell'intervento.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con PanNET G1-2 funzionante o con diametro >2 cm, l'intervento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione rispetto ad una strategia di follow-up clinico-strumentale (1-9)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Sun Y, Wang Y, Li R, et al. Surgical resection of primary tumor is associated with prolonged survival in low-grade pancreatic neuroendocrine tumors. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021; 45(1):101432.
2. Partelli S, Gaudoux S, Boninsegna L, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node involvement in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors NF-PanNETs. JAMA Surg. 2013; 148(10):932-9.
3. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Sporadic small ( $\leq 20$  mm) nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasm: is the risk of malignancy negligible when adopting a more conservative strategy? A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2017; 24(9):2603-10.
4. Zou S, Jiang Y, Wang W, et al. Novel scoring system for recurrence risk classification of surgically resected G1/2 pancreatic neuroendocrine tumors. Retrospective cohort study. Int J Surg. 2020; 74:86-91.
5. Assi HA, Mukherjee S, Kunz PL, et al. Surgery versus surveillance for well-differentiated, nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: an 11-year analysis of the National Cancer Database. Oncol. 2020; 25:e276-83.
6. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Is radical surgery always curative in pancreatic neuroendocrine tumors? A cure model survival analysis. Pancreatol. 2018; 18(3):313-7.
7. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. Pancreas. 2014; 43(5):675-86.
8. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, et al. Surgical management of insulinomas. Short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. Arch Surg. 2012; 147(3):261-6.
9. Jilesen AP, van Eijck CH, in't Hof KH, et al. Postoperative complications, in-hospital mortality and 5-year survival after surgical resection for patients with a pancreatic neuroendocrine tumor: a systematic review. World J Surg. 2016; 40(3):729-48.

**Quesito 21.** Nei pazienti con PanNET G1-2, <2 cm, non funzionanti, associati a MEN1 è indicato un follow-up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Nella valutazione delle evidenze scientifiche non può essere trascurato il fatto che tale patologia è estremamente rara. Gli studi non sono numerosi, tutti retrospettivi e con campioni di pazienti non numerosi ed eterogenei. Mancano studi randomizzati controllati. In alcuni il disegno retrospettivo è mitigato da una buona analisi statistica (propensity score matching). Le coorti descritte riportano spesso popolazioni eterogenee, in

cui vengono considerate contemporaneamente le diverse neoplasie pancreatiche benigne o a basso grado di malignità. Dei 1440 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 5 studi sono stati inclusi (1-5).

Lo studio pubblicato da Sallinen et al. (1) è una revisione sistematica e metanalisi che comprende 3 studi retrospettivi di pazienti (n=64) affetti da PanNET non funzionanti, <2 cm, in MEN1. Lo scopo è quello di valutare i risultati determinati da una strategia di follow-up. Dei 64 pazienti analizzati, con un follow-up che variava tra i 20 e i 110 mesi, 20 (31,2%) (OR 0,52; IC95% 0,18-0,85) presentavano un aumento delle dimensioni, 5 (7,8%) avevano sviluppato metastasi linfonodali o a distanza, 16 (25%) (OR 0,25; IC95% 0,04-0,54) erano stati sottoposti a chirurgia. In conclusione, secondo gli autori di questo studio, la strategia di follow-up dei PanNET non funzionanti, <2 cm, associati a MEN1 può essere sicura.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi esaminati ed il campione piccolo (imprecisione).

Lo studio pubblicato da Triponez et al. (2) è uno studio retrospettivo basato sul follow-up prospettico di 46 pazienti affetti da PanNET non funzionanti, <2 cm, in MEN1, estratti dal registro GTE nel periodo 1956-2003. Durante il follow-up, durato in media 10,7 anni, 28 pazienti hanno mostrato stabilità di malattia, 16 un significativo aumento del coinvolgimento pancreatico-duodenale a causa dell'aumento di dimensioni o del numero di neoplasie; solo 7 pazienti hanno necessitato di trattamento chirurgico. Per quanto riguarda la sopravvivenza, lo studio ha registrato un singolo decesso per malattia. Lo studio conclude che il trattamento conservativo in questo tipo di pazienti è l'approccio da preferire.

**Limiti:** I limiti dello studio sono la retrospettività del campione analizzato ad alto rischio di bias, seppur mitigato dal follow-up di tipo prospettico.

Lo studio pubblicato da Nell et al. (3) riguarda 152 pazienti affetti da MEN1 con PanNET non funzionanti estrapolati dal Dutch MEN1 Study Group nel periodo 1990-2014. Dell'intera coorte, 53 pazienti erano stati sottoposti a terapia chirurgica, i restanti 99 pazienti a follow-up. Di questi ultimi, il 4% aveva sviluppato metastasi epatiche, contro il 17% nel gruppo della chirurgia; 1 decesso per malattia veniva riportato nel gruppo dei pazienti sottoposti a follow-up, 3 in quello dei pazienti sottoposti a chirurgia. L'approccio chirurgico, mediante l'utilizzo dell'analisi propensity score, non risultava associato a un rischio più basso di metastasi

epatiche o di decesso (HR 0,73; IC95% 0,25-2,11). Inoltre, la stratificazione per dimensioni mostrava che i PanNET non funzionanti, <2 cm, associati a MEN1 presentavano un HR aggiustato per il tempo di follow-up di 2,04, maggiore rispetto al gruppo dei pazienti con lesioni >2 cm. Gli autori concludono che i pazienti con MEN1 e PanNET non funzionanti <2 cm possono essere gestiti mediante strategia di follow-up senza aumentare il rischio di progressione della malattia rispetto ai pazienti resecati.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias seppur mitigato dall'utilizzo del propensity score nell'analisi.

L'articolo pubblicato da Pieterman et al. (4) è uno studio retrospettivo longitudinale, osservazionale di coorte, che prende in considerazione il database del Dutch MEN1 Study Group. Lo studio si propone di analizzare il decorso naturale della malattia pancreatica in 115 pazienti con PanNET non funzionanti, <2 cm, con l'endpoint primario di identificare il tasso di crescita. Le dimensioni medie delle lesioni nella coorte analizzata erano di 10 mm, il follow-up medio era di 16 anni. Il tasso di crescita risultava molto lento (0,4 mm/anno; IC95% 0,15-0,59): il 70% era stabile, mentre il 30% presentava una crescita (1,6 mm/anno; IC95% 1,1-2). Un solo paziente aveva sviluppato metastasi epatiche durante il follow-up, mentre la mortalità legata alla patologia era 0% a 5 anni. Gli autori concludono che i PanNET non funzionanti <2 cm in MEN1 sono stabili ad un lungo follow-up ed hanno una storia naturale indolente.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias.

Lo studio pubblicato da Sadowski et al. (5) è una review sistematica della letteratura allo scopo di identificare i fattori di rischio in grado di condizionare la prognosi dei PanNET non funzionanti. Sono stati valutati 13 articoli per un totale di 370 pazienti affetti da PanNET non funzionanti in MEN1. I fattori prognostici più importanti per la decisione terapeutica sono risultati le dimensioni del tumore ed il *grading* (G1-2). Pazienti con tumori <2 cm non presentavano metastasi linfonodali o a distanza. Gli autori di questo studio concludono che i pazienti con PanNET non funzionanti <2 cm possono essere trattati con la semplice sorveglianza attiva, mentre quelli con dimensioni >2 cm devono ricorrere alla chirurgia. I PanNET G2 sono a rischio elevato.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi valutati e sottolineati dall'impossibilità di eseguire una metanalisi per la loro eccessiva eterogeneità.



**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti con PanNET G1-2 <2 cm associati a MEN1 è indicato un follow-up clinico-strumentale, poiché in questo definito gruppo di pazienti il rischio di sviluppo di metastasi linfonodali o a distanza sembra essere molto ridotto, così come limitata sembra essere la crescita in numero e dimensioni delle lesioni pancreatiche. Alla chirurgia, inoltre, non sembra associarsi una diminuzione del rischio di metastasi a distanza, ma ciò potrebbe essere legato alla selezione dei pazienti indirizzati alla chirurgia che potrebbero presentare un maggiore profilo di rischio. Inoltre, si segnala che un recente studio osservazionale prospettico ha dimostrato in questo setting l'efficacia del lanreotide autogel nel prolungare la PFS rispetto al gruppo di pazienti in follow-up (6).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	I pazienti con PanNET G1-2 <2 cm, non funzionanti, associati a MEN1 possono essere sottoposti a follow-up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia (1-5)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(4):310-20.
2. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, et al. Long-term follow-up of MEN1 patients who do not have initial surgery for small  $\leq 2$  cm nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors, an AFCE and GTE study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe D'étude des Tumeurs Endocrines. *Ann Surg*. 2018; 268(1):158-64.
3. Nell S, Verkooijen HM, Pieterman CRC, et al. Management of MEN1 related nonfunctioning pancreatic NETs: a shifting paradigm. Results from the Dutch MEN1 Study Group. *Ann Surg*. 2018; 267(6):1155-60.
4. Pieterman CRC, de Laat JM, Twisk JWR, et al. Long-term natural course of small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1-results from the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(10):3795-805.
5. Sadowski SM, Pieterman CRC, Perrier ND, et al. Prognostic factors for the outcome of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1: a systematic review of literature. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(6):R145-61.
6. Faggiano A, Modica R, Lo Calzo F, et al. Lanreotide therapy vs active surveillance in MEN1-related pancreatic neuroendocrine tumors <2 centimeters. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(1):dgz007.

**Quesito 22.** Nei pazienti con PanNET G1-2 con metastasi non resecabili è indicata la resezione del tumore primitivo verso la non rimozione del tumore primitivo?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Gli studi riportati in letteratura sono tutti retrospettivi, di coorte o revisioni sistematiche e metanalisi o che riportano dati dei registri nazionali (SEER, NCDB). Mancano studi randomizzati controllati. In alcuni studi l'applicazione di adeguate analisi statistiche (propensity score matching) permette una valutazione più precisa

mitigando i bias del disegno retrospettivo. Dei 1440 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 5 studi (1-5): 2 studi retrospettivi (4-5) e 3 revisioni sistematiche di studi retrospettivi (1-3).

Per quanto riguarda le revisioni sistematiche: la prima è senza metanalisi (1) per l'esiguità del campione, le altre due complete di metanalisi (2-3). Almond et al. 2017 (2) e Partelli et al. 2018 (3) analizzano 7 studi. Quella di Capurso et al. 2011 (1) include solo 3 studi.

La revisione sistematica pubblicata da Capurso et al. (1) aveva come obiettivo quello di confrontare i risultati della resezione palliativa del tumore primitivo verso una strategia non chirurgica in pazienti affetti da PanNET con metastasi epatiche non resecabili. L'endpoint primario era la OS, mentre quelli secondari erano PFS, mortalità, morbidità trattamento-relata ed il beneficio sintomatico. Sono risultati eleggibili 3 studi, ma non è stato possibile eseguire una metanalisi per il basso numero di pazienti. La percentuale di pazienti sottoposti a resezione del primitivo variava dal 17% al 39% nei 3 studi. La OS mediana è risultata numericamente superiore nel gruppo dei resecati, sebbene non raggiungesse la significatività statistica nei 2 studi in cui veniva riportata (54,3 vs 39,5 mesi e 36 vs 21,6 mesi).

Per quanto riguarda gli outcome secondari, non vi era differenza in termini di PFS mediana nell'unico studio in cui questa veniva riportata (12 vs 7,6 mesi). Non sono state riportate morti correlate alla chirurgia in 2 studi, mentre tale dato era assente nel terzo studio. Analogamente il tasso di complicanze chirurgiche è risultato complessivamente basso. Per quanto riguarda il miglioramento sintomatico, in uno degli studi è stato riportato un trend a favore della coorte di pazienti sottoposti a chirurgia (88% vs 31%), mentre tale dato era assente negli altri 2.

**Limiti:** I principali limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias ed il basso numero di pazienti (imprecisione).

La revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Almond et al. (2) aveva lo scopo di valutare l'impatto sulla sopravvivenza della resezione del primitivo con metastasi non resecabili rispetto alla non resezione. La revisione sistematica e metanalisi di 7 studi (1386 pazienti) ha dimostrato che la sopravvivenza è significativamente più lunga nei pazienti operati (HR 0,43; IC95% 0,34-0,57;  $p < 0,001$ ). La OS mediana aumentava da 14 a 46 mesi. Il numero di pazienti necessario da trattare (NNT) con chirurgia palliativa, al fine

di ottenere 1 paziente in più vivo a 5 anni, variava tra 3 e 4,2. In conclusione, secondo gli autori i pazienti sottoposti a chirurgia palliativa presentavano migliori risultati a distanza rispetto a quelli non operati.

**Limiti:** Il limite principale dello studio è il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias.

La revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Partelli et al. (3) aveva lo scopo di confrontare i risultati della chirurgia palliativa rispetto ad un trattamento non chirurgico. L'endpoint primario era la OS. Sono stati inclusi nell'analisi quali-quantitativa 7 studi per un totale di 885 pazienti, 252 (28%) sottoposti a resezione, 633 (72%) non sottoposti a resezione del tumore primitivo. Il rischio di morte risultava significativamente ridotto nei pazienti resecati rispetto a quelli non resecati (OR 0,38; IC95% 0,23-0,65;  $p=0,0004$ ). Gli autori concludono che la OS a 5 anni nei pazienti sottoposti a chirurgia risultava significativamente migliore rispetto a quelli non operati.

**Limiti:** Il limite principale dello studio è il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias.

Lo studio pubblicato da Ye et al. (4) aveva lo scopo di valutare se le resezioni palliative del tumore primitivo avevano un vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti affetti da PanNET non funzionante in stadio IV. I dati del registro SEER dal 2004 al 2015 sono stati raccolti e la OS e quella correlata alla malattia sono state analizzate utilizzando la Cox e propensity score analysis. Complessivamente sono stati identificati 1974 pazienti, di cui 392 (19,9%) sottoposti a resezione palliativa. I pazienti in cui non veniva eseguita la resezione del tumore primitivo presentavano una peggiore OS (HR 2,514; IC95% 2,081-3,037;  $p < 0,001$ ) e sopravvivenza correlata alla malattia (HR 2,634; IC95% 2,159-3,213;  $p < 0,001$ ). L'analisi con il propensity score metteva a confronto 305 pazienti sottoposti a resezione palliativa vs 453 non resecati. Quest'analisi confermava che la OS e la sopravvivenza correlata alla malattia erano significativamente più lunghe dopo resezione palliativa. Inoltre, lo studio evidenziava che l'età  $>60$  anni (HR 1,488; IC95% 1,328-1,668;  $p < 0,001$  per la OS - HR 1,427; IC95% 1,268-1,605;  $p < 0,001$  per la sopravvivenza correlata alla malattia), la differenziazione del tumore (HR 3,473; IC95% 2,755-4,378;  $p < 0,001$  per la OS - HR 3,495; IC95% 2,744-4,453,  $p < 0,001$  per la sopravvivenza correlata alla malattia) e le metastasi linfonodali (HR 1,151; IC95% 1,007-1,314;  $p=0,39$  per la OS - HR 1,151; IC95% 1,003-1,321;  $p=0,046$  per la sopravvivenza correlata alla

malattia) rappresentavano fattori di rischio in relazione alla sopravvivenza. Gli autori concludono che esiste una significativa correlazione tra la resezione del tumore primitivo e i benefici sulla sopravvivenza.

**Limiti:** I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias nell'ambito di un registro nazionale seppure mitigato dall'esecuzione del propensity score matching.

Lo studio pubblicato da Tierney et al. (5) aveva lo scopo di valutare se le resezioni palliative del tumore primitivo avevano un vantaggio in termini di sopravvivenza nei PanNET con metastasi epatiche non resecabili. I dati del registro National Cancer Database (NCDB) dal 2004 al 2014 sono stati raccolti ed è stato valutato l'impatto delle resezioni palliative sulla OS. Inoltre, sono stati valutati i fattori che potevano impattare sulla OS. Sono stati identificati 6088 pazienti affetti da PanNET con metastasi non resecabili: 460 (7,6%) sono stati sottoposti a resezione palliativa. I pazienti sottoposti a resezione palliativa presentavano una OS superiore a quelli non resecati (63,6 mesi vs 14,2 mesi;  $p < 0,001$ ). I fattori correlati ad una migliore OS risultavano essere: rimozione del tumore primitivo (HR 0,30-0,53;  $p < 0,001$ ), *grading* G1 (HR 0,26-0,43;  $p < 0,001$ ) e G2 (HR 0,45-0,51;  $p < 0,001$ ). I *grading* G1-G2 presentavano una sopravvivenza mediana di 74 mesi vs 18,5 mesi dei G3 ( $p < 0,001$ ). Anche l'età più giovane mostrava una migliore OS (<57 anni 68,6 mesi; >57 anni 57 mesi;  $p = 0,006$ ). Infine, l'analisi multivariata mostrava che la probabilità di eseguire una resezione palliativa risultava significativamente aumentata con la giovane età (OR 0,97; IC95% 0,965-0,980;  $p < 0,001$ ), il G1 (OR 2,31; IC95% 1,76-3,03;  $p < 0,001$ ) e il G2 (OR 2,29; IC95% 1,63-3,20;  $p < 0,001$ ). In conclusione, gli autori raccomandano la resezione palliativa in pazienti adeguatamente selezionati (soggetti giovani, con *grading* G1-G2).

**Limiti:** Il limite dello studio è il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias nell'ambito di un registro nazionale.

**Bilancio beneficio/danno:** L'analisi della letteratura non consente di stabilire un reale beneficio della resezione del tumore primitivo pancreatico in presenza di metastasi epatiche non resecabili per la mancanza di studi randomizzati controllati. Purtroppo, le revisioni sistematiche e metanalisi e i dati dei registri nazionali mostrano che la resezione palliativa del tumore primitivo determina una migliore OS e sopravvivenza correlata alla malattia rispetto alla non resezione, soprattutto se eseguita in pazienti accuratamente selezionati (soggetti giovani, con basso *grading* e neoplasia del corpo-coda suscettibili di intervento localmente radicale).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con PanNET G1-2 con metastasi non resecabili la resezione del tumore primitivo può essere presa in considerazione rispetto alla non rimozione del tumore primitivo in casi selezionati e previa discussione in ambito multidisciplinare dedicato (1-5)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Dr. M. Rinzivillo astenuta dalla votazione della raccomandazione</b>		

## Bibliografia

1. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology*. 2011; 93:223-9.
2. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(10):1808-15.
3. Partelli S, Cirocchi R, Rancoita PMV, et al. A systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2018; 20(3):197-203.
4. Ye H, Xu HL, Shen Q, et al. Palliative resection of primary tumor in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Res*. 2019; 243:578-87.
5. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2019; 165(3):644-51.

### **Quesito 23. Nei pazienti con PanNET ben/moderatamente differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è raccomandabile la terapia con everolimus?**

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 1 solo studio è stato incluso (2 record).

Lo studio registrativo, randomizzato, di fase III, a due bracci RADIANT-3 ha confrontato everolimus (EVE) con placebo (P) (1). Tale studio ha portato all'approvazione di EVE da parte di FDA ed EMA in pazienti con PanNET ben o moderatamente differenziati, in stadio avanzato, in progressione. Lo studio RADIANT-3 ha arruolato 410 pazienti con PanNET ben o moderatamente differenziato, avanzato, in progressione radiologica. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere EVE 10 mg/die (n=207) o P (n=203). Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate. Ai pazienti del braccio P che andavano in progressione di malattia era permesso il *cross over* verso il braccio EVE 10 mg/die. Con un follow-up mediano di 17 mesi la PFS mediana, *endpoint* primario dello studio, è risultata maggiore nel braccio EVE (11,4 mesi; IC95% 8,4-13,9) rispetto al braccio P (4,6 mesi; IC95% 3,1-5,4); HR 0,35 (IC95% 0,27-0,45; p <0,001). Il beneficio di EVE si è manifestato indipendentemente dalle caratteristiche basali, quali *performance status*, pregressa chemioterapia, pregresso trattamento con SSA. Una risposta radiologica parziale è stata osservata soltanto nel 5% dei pazienti randomizzati nel braccio EVE e nel 2% del braccio P; il tasso di stabilità di malattia era invece

elevato: 71% dei pazienti in trattamento con EVE, 51% nel braccio con P. Le principali tossicità di grado 3-4 sono state: stomatite (7%), anemia (6%), iperglicemia (5%) e trombocitopenia (4%). Le più frequenti tossicità di grado 1-2 sono state: stomatite aftosa (64%), diarrea (34%), fatigue (31%) e infezioni (23%), principalmente del tratto respiratorio. Altri eventi avversi di minor incidenza sono stati polmonite non infettiva, neutropenia, ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia. Uno degli effetti collaterali più frequenti di EVE è l'iperglicemia, in particolare in pazienti con preesistente intolleranza glucidica o inadeguato controllo della glicemia o franca iperglicemia. Nel RADIANT-3 la frequenza delle iperglicemie di grado severo è stata più alta nei pazienti con preesistente diabete mellito o iperglicemia basale. A causa di questo effetto, EVE potrebbe essere di particolare interesse nei pazienti con ipoglicemia dovuta ad insulinooma maligno. Il follow-up a lungo termine ha evidenziato una sopravvivenza mediana di 44 mesi nel braccio con EVE vs 37,7 nel braccio con P (HR 0,94; IC95% 0,73-1,20; p=0,30), tenendo conto che 172 pazienti (85%) inizialmente randomizzati nel braccio con P hanno ricevuto EVE alla progressione (2).

I dati da studi comparativi di EVE vs altri trattamenti sistemici sono scarsi. Una recente metanalisi ha mostrato che, rispetto alla terapia radiorecettoriale (PRRT), si osserva una simile capacità di controllo della malattia (disease control rate), ma una minore probabilità di indurre una risposta obiettiva con riduzione delle lesioni tumorali (12% per EVE vs 47% per PRRT) (3). L'efficacia di EVE è stata ulteriormente riportata da una review sistematica con "network metanalysis" che ha confermato una capacità di EVE di aumentare la probabilità di ottenere il disease control rate di circa 3 volte, ed una riduzione del rischio di progressione del 65% circa, sia che si utilizzi in monoterapia sia in associazione con analogo della somatostatina (4).

**Limiti:** Il limite principale dello studio registrativo è dato dall'assenza di dimostrazione di vantaggio di sopravvivenza (endpoint secondario) rispetto al P, verosimilmente in relazione all'ampio *cross over* previsto dallo studio (rischio di bias).

**Bilancio beneficio/danno:** In assenza di studi di confronto diretto fra le varie opzioni terapeutiche, i principali limiti delle metanalisi pubblicate sono legati all'eterogeneità degli studi analizzati in termini di disegno, criteri di valutazione della risposta ed uso concomitante degli analoghi della somatostatina. Inoltre, in alcuni studi riguardanti la PRRT il breve follow-up potrebbe non aver evidenziato determinati eventi avversi a lungo termine. I dati relativi al profilo di efficacia e maneggevolezza di EVE rendono il rapporto beneficio/danno

favorevole. Rimane da definire la sua collocazione ottimale nell'ambito della sequenza di trattamento dei pazienti con PanNET.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con PanNET ben/moderatamente differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, la terapia con everolimus dovrebbe essere presa in considerazione (1-2)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364(6):514-23.
2. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(32):3906-13.
3. Satapathy S, Mittal BR. 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy versus everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2019; 40(12):1195-203.
4. Kaderli RM, Spanjol M, Kollár A, et al. Therapeutic options for neuroendocrine tumors: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4):480-9.

### **Quesito 24. Nei pazienti con PanNET ben differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è raccomandabile la terapia con sunitinib?**

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, è stato incluso 1 studio di efficacia.

L'esperienza del sunitinib (SUN) nelle NEN deriva principalmente da uno studio randomizzato di fase III, a due bracci, registrativo (SUN-1111), che ha confrontato SUN 37,5 mg/die continuativamente vs placebo (P) in pazienti con PanNET avanzato, ben differenziato, in progressione radiologica (1). Lo studio è stato interrotto in anticipo poiché un'analisi non pre-pianificata *dell'independent data and safety monitoring board* ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di PFS, *endpoint* primario dello studio, a vantaggio del braccio di trattamento attivo. A tale punto, 86 pazienti avevano ricevuto SUN e 87 P. Le caratteristiche basali dei pazienti erano ben bilanciate tra i due bracci. La PFS è risultata di 11,4 mesi nel braccio SUN vs 5,5 mesi nel braccio P (HR 0,42; IC95% 0,26-0,66;  $p < 0,001$ ). Il tasso di risposta obiettiva per SUN è stato del 9,3%. I più comuni eventi avversi di grado 3-4 sono stati: neutropenia (12%), ipertensione (10%), eritrodissiestesia palmo-plantare (6%), diarrea (5%), astenia (5%), dolore addominale (5%), stomatite

(4%) e trombocitopenia (4%) (1). I dati di efficacia e sicurezza sono stati confermati dallo studio di fase IV condotto su 106 pazienti con PanNET in progressione di malattia non resecabile. Di questi, 61 erano non pretrattati e i restanti 45 avevano già ricevuto SUN. La mediana di PFS è risultata simile (13 mesi circa) tra i due gruppi, confermando i dati già emersi dallo studio registrativo di fase III (2). I dati emersi dallo studio di fase III sono stati confermati dall'analisi radiologica indipendente pubblicata successivamente, che ha sostanzialmente confermato i valori di PFS precedentemente riportati, segnalando peraltro una sopravvivenza a 5 anni dalla chiusura dello studio registrativo del 38,6%, con vantaggio di circa 10 mesi in termini di sopravvivenza mediana rispetto al braccio con P, sebbene non statisticamente significativa (3). I dati riportati dagli studi di fase III e IV sono ulteriormente confermati anche da studi condotti nel setting del *real world* (4). Nei pazienti affetti da tumore neuroendocrino non a primitività pancreatica non ci sono evidenze scientifiche dell'efficacia di SUN.

**Limiti:** Si tratta di un unico studio interrotto precocemente a seguito di un'analisi non pre-pianificata (imprecisione), con rischio di bias legato all'elevato *cross over*.

**Bilancio beneficio/danno:** I dati relativi al profilo di efficacia e maneggevolezza di SUN rendono il rapporto beneficio/danno favorevole. Come per EVE, rimane da definire la sua collocazione ottimale nell'ambito di una sequenza di trattamento dei pazienti con PanNET.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Nei pazienti con PanNET ben differenziato localmente avanzato, non resecabile o metastatico, in progressione, la terapia con sunitinib dovrebbe essere presa in considerazione (1-3)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [published correction appears in N Engl J Med. 2011; 364(11):1082]. N Engl J Med. 2011; 364(6):501-13.
2. Raymond E, Kulke MH, Qin S, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. Neuroendocrinology. 2018; 107(3):237-45.
3. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. Ann Oncol. 2017; 28(2):339-43.
4. Rinzivillo M, Fazio N, Pusceddu S, et al. Sunitinib in patients with pre-treated pancreatic neuroendocrine tumors: a real world study. Pancreatology. 2018; 18(2):198-203.



**Quesito 25. Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, è raccomandabile una chemioterapia contenente TMZ vs altro tipo di chemioterapia (ad es. oxaliplatino o irinotecan)?**

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Diversi studi sia retrospettivi che prospettici hanno dimostrato l'efficacia della terapia con l'alchilante orale temozolomide (TMZ) come agente singolo o in combinazione con capecitabina in NET G1-G2 (1-5).

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi.

Lo studio della Ekeblad et al. è un'analisi retrospettiva monocentrica in cui sono stati analizzati 36 pazienti con NET di varia origine trattati con TMZ schedula classica (200 mg/m<sup>2</sup> per 5 giorni ogni 28 giorni). Il TTP mediano è stato di 7 mesi (IC95% 3-10). Si sono inoltre osservate una risposta obiettiva secondo i criteri RECIST nel 14% dei casi ed una stabilità di malattia nel 53%. Gli effetti collaterali sono stati prevalentemente ematologici, con il 14% dei pazienti che ha manifestato una trombocitopenia di grado 3-4 (1).

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo e alla scarsa numerosità del campione (rischio di bias e imprecisione).

Lo studio di Kulke et al. è uno studio multicentrico prospettico di fase II per valutare l'attività della combinazione di TMZ e thalidomide. Endpoint primario dello studio erano le risposte obiettive valutate secondo i criteri RECIST. Sono stati arruolati 29 pazienti affetti da NET ad origine pancreatica, intestinale o feocromocitomi/paragangliomi. Una risposta obiettiva si è osservata nel 25% dei casi (nel 45% dei PanNET, nel 33% dei feocromocitomi/paragangliomi e nel 7% degli intestinali). Le tossicità di grado 3-4 sono state poco frequenti, fatta eccezione per la linfopenia che si è verificata nel 69% dei casi, con 3 pazienti che hanno manifestato reazioni opportunistiche, rispettivamente da *Pneumocystis Jirovecii*, da virus varicella zoster (VZV) e da virus herpes simplex (HSV) (2).

**Limiti:** I limiti dello studio sono principalmente legati al basso numero di pazienti arruolati (imprecisione) ed all'impossibilità di determinare il contributo in termini di efficacia di ciascuno dei 2 farmaci utilizzati.

Lo studio di Fine et al. è uno studio monocentrico retrospettivo in cui sono stati arruolati pazienti con NET avanzato di varia origine pretrattati e che ricevevano un trattamento di combinazione con TMZ e capecitabina. Dieci pazienti sono stati trattati, ma 6 erano valutabili in termini di risposta obiettiva. Sono state osservate una

risposta completa, 2 risposte parziali, 1 risposta minore e 2 stabilità di malattia. L'unica tossicità di grado 3 è stata una *hand-foot syndrome* (HFS) (3).

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo e allo scarso numero di pazienti arruolati (rischio di bias e imprecisione).

L'analisi retrospettiva pubblicata da Strosberg et al. nel 2011 in pazienti con PanNET *naïve* per chemioterapia ha dimostrato che il 70% dei pazienti (21/30) ha raggiunto una risposta obiettiva radiologica, con una PFS mediana di 18 mesi e una percentuale di sopravvivenza a 2 anni del 92% (4).

**Limiti:** I limiti dello studio sono prevalentemente legati al disegno retrospettivo ed alla scarsa numerosità del campione (rischio di bias e imprecisione).

Sono stati inoltre presentati all'ASCO 2018 i risultati preliminari di uno studio di fase II (5) prospettico a 2 bracci condotto su 145 pazienti con PanNET, confermando l'efficacia della chemioterapia con temozolomide e suggerendo una maggiore efficacia dell'associazione temozolomide-capecitabina in termini di PFS (22,7 vs 14,4 mesi; HR 0,58;  $p=0,023$ ). Nessuna differenza in ORR tra TEM (27,8%) e CAPTEM (33,3%).

Rimane controverso ed oggetto di studio il ruolo dell'espressione di O(6)-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) o della sua metilazione per la selezione dei pazienti (6). La MGMT è un enzima che agisce metilando l'ossigeno in posizione 6 della guanina permettendo la riparazione degli addotti col DNA e, quindi, rendendo l'espressione dell'enzima inversamente proporzionale alla risposta alla TMZ stessa. Da un'analisi retrospettiva su 97 pazienti con NEN avanzata (ad origine dal pancreas, dal piccolo intestino e dal polmone) trattati con TMZ è emerso che la mancata espressione di MGMT è più frequente nelle PanNEN rispetto alle NEN del piccolo intestino, così come il tasso di risposta parziale al trattamento con TMZ (34% nelle PanNEN; 2% nei NET intestinali) (7). Lo studio di fase II presentato all'ASCO 2018 sopracitato ha anche il compito di studiare in maniera prospettica ed omogenea il ruolo di MGMT. Pertanto, sebbene lo stato di MGMT potrebbe costituire un potenziale fattore predittivo di risposta agli agenti alchilanti nelle NEN, nella pratica clinica l'utilizzo della TMZ nelle NEN non è vincolato alla determinazione della MGMT.

**Limiti:** Il principale limite dello studio è legato allo sbilanciamento tra i 2 bracci in riferimento al numero di pazienti con NET di basso grado inclusi ed allo sbilanciamento del tempo dalla diagnosi all'inizio della terapia (imprecision).

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante i limiti legati alla natura retrospettiva ed al numero limitato di pazienti arruolati nel primo studio e all'indisponibilità di dati maturi dello studio prospettico presentato all'ASCO 2018, l'elevato tasso di risposte ed il profilo di tossicità maneggevole depongono per un vantaggio del trattamento basato sull'impiego della TMZ nei pazienti con PanNET avanzato ed in progressione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, una chemioterapia contenente TMZ può essere presa in considerazione rispetto ad un altro tipo di chemioterapia (ad es. oxaliplatino o irinotecan) (1-4)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

NOTARE: la DETERMINA AIFA 430/2023 del 23 giugno 2023 (GU Serie Generale n. 145 del 23-06-2023) ha decretato il regime di rimborsabilità del farmaco streptozotocina (farmaco della classe degli alchilanti) che in Italia risulta essere indicata per la terapia sistemica di pazienti adulti con tumori neuroendocrini G1 o G2 ben differenziati di origine pancreatica non resecabili, in fase avanzata o metastatica, progressivi e/o sintomatici, in associazione al 5-fluorouracile.

Sono stati presentati al congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) del 2022 i dati preliminari dello studio SEQTOR, coordinato dal Gruppo Spagnolo dei Tumori Neuroendocrini (GETNE), (EudraCT: 2013-000726-66 // Clinical Trial identifier: NCT02246127), studio di fase III, multicentrico, internazionale, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della sequenza di terapie everolimus e STZ-5FU e viceversa in pazienti con tumore neuroendocrino pancreatico avanzato (PanNET) in progressione. Si attendono i risultati definitivi dello studio sugli obiettivi secondari, le analisi traslazionali e sulla qualità della vita.

## Bibliografia

1. 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.
2. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2006; 24:401-6.
3. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM. Effective treatment of neuroendocrine tumors with temozolomide and capecitabine. J Clin Oncol. 2005; 23(16 suppl):4216.
4. 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.
5. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, et al. Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). J Clin Oncol. 2023; 41(7):1359-69.

6. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23:759-67.
7. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, et al. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer*. 2015; 112:523-31.

**Quesito 26. Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, è raccomandabile una chemioterapia con derivati del platino e fluoropirimidine verso altro tipo di chemioterapia (TMZ-based o irinotecan)?**

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 2 studi retrospettivi (1-2).

La chemioterapia con fluoropirimidine + oxaliplatino può essere presa in considerazione sulla base di studi retrospettivi e di fase II. La combinazione di capecitabina ed oxaliplatino è stata valutata prospetticamente in un lavoro pubblicato nel 2006 condotto dal gruppo I.T.M.O (Italian Trials in Medical Oncology) in una coorte di NEN eterogenea per primitività e comprendente sia forme ben differenziate in progressione alla bioterapia, sia forme scarsamente differenziate (1). Nella casistica globale il 27,5% dei pazienti ha ottenuto una PR, il 35% una SD ed il TTP è risultato di 18 mesi. Nello specifico, nel gruppo di pazienti con PanNET si sono osservati il 27% di PR e il 45% di SD mentre nei NET ad origine dal piccolo intestino si sono osservate solo SD (7/7); nei pazienti con NET di basso grado, 27% di PR, 45% di SD ed una durata della risposta compresa tra 12 e 18 mesi.

Uno studio retrospettivo multicentrico più recente, condotto da Spada et al. (2), ha valutato l'attività e il profilo di tossicità di regimi chemioterapici a base di oxaliplatino nel trattamento di NET con varia primitività. Dei 78 pazienti arruolati, il 46% aveva un PanNET. I regimi utilizzati sono stati capecitabina + oxaliplatino (nel 65% dei casi), leucovorin/fluorouracile + oxaliplatino (29%), gemcitabina + oxaliplatino (6%). I risultati sono stati: 26% PR (la metà in PanNET); 54% SD, 80% di disease control rate (DCR); mPFS di 8 mesi; mOS di 32 mesi. Gli eventi avversi di maggiore interesse sono stati la neurotossicità e la tossicità di origine gastrointestinale (2).

Di recente uno studio francese, retrospettivo su 247 pazienti con GEP-NET avanzato, in progressione, ha confrontato lo schema 5-fluorouracile-dacarbazina con quello temozolomide-capecitabina, trovando che entrambi gli schemi hanno una significativa efficacia e una significativa OS senza particolari differenze fra i due protocolli di trattamento (3).

**Limiti:** I limiti di questi studi sono fondamentalmente legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias, all'eterogeneità clinica e biologica della popolazione analizzata ed alla scarsa numerosità (indirectness, imprecisione).

**Bilancio beneficio/danno:** Pur considerando i limiti degli studi analizzati, l'oxaliplatino in combinazione con le fluoropirimidine è attivo nelle GEP-NEN a basso grado di malignità, avendo dimostrato un buon controllo di malattia, specie in termini di stabilità, ed un discreto profilo di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, una chemioterapia con derivati del platino + fluoropirimidine può essere presa in considerazione rispetto ad un altro tipo di chemioterapia (TMZ-based o irinotecan) (1-2)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Dr. Gelsomino e Dr. Spada astenuti dalla votazione della raccomandazione</b>		

## Bibliografia

1. 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; 59:63-42.
2. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy in advanced neuroendocrine tumors: clinical outcomes and preliminary correlation with biological factors. Neuroendocrinology. 2016; 103(6):806-14.
3. De Mestier L, Walter T, Brixi H, et al. Comparison of temozolomide-capecitabine to 5-fluorouracile-dacarbazine in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses. Neuroendocrinology. 2019; 108(4):343-53.

**Quesito 27.** Nei pazienti con PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate e a decorso clinico indolente è raccomandabile un regime chemioterapico metronomico (fluoropirimidine o temozolomide) vs altra terapia sistemica?

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 6 studi (2, 4-8).

Le PanNEN di basso grado sono neoplasie a crescita relativamente lenta e si presentano di solito con alto indice di vascolarizzazione (1). Si ritiene, infatti, che i processi di angiogenesi possano svolgere un ruolo chiave nella loro crescita. Pertanto, negli ultimi anni sono stati condotti vari studi con lo scopo di indagare il ruolo della chemioterapia con schedula metronomica, che prevede l'utilizzo di basse dosi di farmaci continuativamente (2). Questa modalità di somministrazione dei chemioterapici ha l'obiettivo di ottenere, a parità di intensità di dose rispetto alla schedula standard, una minore tossicità generale, salvaguardando al contempo la qualità della vita (3). Uno studio italiano con 5-FU in infusione continua protratta associato ad

octreotide LAR ha mostrato un tasso di controllo della malattia (PR + SD) del 93% ed un TTP di 23 mesi in pazienti con GEP-NEN di basso grado (4). Lo stesso gruppo ha anche dimostrato che l'espressione della timidilato sintasi (TS), un enzima coinvolto nel metabolismo del 5-FU, correla con TTP ed OS in pazienti con GEP-NEN trattati con 5-FU (5). Al momento, tuttavia, la determinazione della TS non è vincolante per l'indicazione terapeutica con 5-FU. Un altro studio incentrato sull'uso metronomico delle fluoropirimidine è stato lo studio XELBEVOCT, nel quale bevacizumab, octreotide e capecitabina metronomica sono stati somministrati in pazienti con GEP-NEN. In tale studio è stata ottenuta una risposta parziale in 8/45 pazienti (la maggior parte delle risposte si è registrata nelle neoplasie a primitività pancreatica rispetto a quelle non pancreatiche). La PFS mediana è stata di 14,9 mesi; la sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta (6).

Tra i farmaci alchilanti, la TMZ è stata utilizzata con schedula metronomica, al dosaggio di 100 mg/die continuativamente, in associazione a bevacizumab (BEV) ed octreotide LAR in un gruppo di 15 pazienti con NEN di basso grado (Ki-67 <20%) di varia origine, funzionanti e non funzionanti, ed in progressione dopo almeno una prima linea terapeutica. Le risposte parziali sono state il 57% ed il TTP è stato di 9 mesi circa (7). Da segnalare che il 47% dei pazienti aveva una PanNEN e che il 67% aveva una NEN con Ki-67 inferiore o uguale al 5%. Gli autori concludono che proprio l'elevato tasso di risposte farebbe pensare che la somministrazione protratta di TMZ possa indurre una deplezione della MGMT, un enzima coinvolto nel riparo dei danni addotti al DNA delle cellule tumorali da parte della TMZ, a favore della TMZ stessa.

Nonostante i limiti di quest'analisi (scarsa numerosità, eterogeneità) l'elevato tasso di risposte suggerisce la necessità di studiare questa schedula in una popolazione più omogenea (per sede del tumore primitivo e per caratteristiche biologiche) con lo scopo di confermare l'efficacia di una chemioterapia a base di TMZ e di validare il ruolo predittivo della MGMT.

Una particolare schedula metronomica di TMZ "one week on/one week off" è stata utilizzata in 26 pazienti con NEN (8); l'età media era di 65,5 anni e la maggior parte aveva performance status (PS) 2 secondo la Eastern Cooperative Oncology Group scale (ECOG). Non sono state registrate tossicità di grado severo secondo CTC (G3/G4). Il tasso di DCR è risultato essere del 92%. La OS mediana dall'inizio della TMZ è stata di 28 mesi. Il PS è risultato migliorato nel 73% dei pazienti.

**Limiti:** Bassa numerosità campionaria degli studi, popolazione eterogenea, assenza di biomarcatori predittivi di efficacia (imprecisione, eterogeneità e indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** La chemioterapia metronomica, con la TMZ in particolare, inducendo un effetto antiangiogenico e immunomodulante è maneggevole, sicura ed attiva e si presta al trattamento di pazienti affetti da PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate e a decorso clinico indolente, resistenti, pluritrattati e con PS scaduto, pur sottolineando la necessità di studi prospettici di confronto.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate e a decorso clinico indolente, la chemioterapia con fluoropirimidine o TMZ con schedula metronomica può essere presa in considerazione (2, 4-8)	Condizionata a favore
COI: Dr. Tafuto astenuto dalla votazione della raccomandazione		

## Bibliografia

1. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst. 1990; 82(1):4-6.
2. Lambrescu I, Fica S, Martins D, et al. Metronomic and metronomic-like therapies in neuroendocrine tumors. Rationale and clinical perspectives. Cancer Treat Rev. 2017; 55:46-56.
3. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. Cancer Res. 2000; 60(7):1878-86.
4. Brizzi MP, Berruti A, Ferrero A, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion plus long acting octreotide in advanced well-differentiated neuroendocrine carcinomas. A phase II trial of the Piemonte Oncology Network. BMC Cancer. 2009; 3:388.
5. Ceppi P, Volante M, Ferrero A, et al. Thymidylate synthase expression in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors. Clin Cancer Res. 2008; 14(4):1059-64.
6. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. Cancer. 2014; 14:184.
7. Koumariou A, Antoniou S, Kanakis G, et al. Combination treatment with metronomic temozolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer. 2012; 19(1):L1-4.
8. Tafuto S, von Arx C, Capozzi M, et al. Safety and activity of metronomic temozolomide in second-line treatment of advanced neuroendocrine neoplasms. J Clin Med. 2019; 8(8):1224.

**Quesito 28.** Nei pazienti con PanNET G3 con Ki-67 >20% e <55% è raccomandabile l'utilizzo di everolimus o sunitinib rispetto alla chemioterapia?

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi di efficacia terapeutica (1-4).

L'utilizzo di everolimus e sunitinib nei PanNET G3 con Ki-67 >20% e <55% può trovare il suo razionale sulla base dell'eterogeneità clinica e biologica della categoria delle NEN G3, che comprende sia forme ben differenziate sia forme scarsamente differenziate (1). Inoltre, mentre per i pazienti con NEC avanzato la

chemioterapia a base di platino rimane il trattamento maggiormente proposto, per i pazienti con NET G3 ad oggi non esiste un approccio terapeutico universalmente condiviso. Pertanto, nei pazienti con NET G3, sulla base delle caratteristiche biologiche e cliniche, potrebbero essere presi in considerazione trattamenti validati e proposti per i NET G2, inclusi everolimus e sunitinib che sono terapie approvate nel trattamento delle NEN ben differenziate.

Panzuto et al. (2017) hanno valutato retrospettivamente la fattibilità di un trattamento con everolimus in 15 pazienti affetti da PanNET G3 con Ki-67 compreso tra 20% e 55% studiando in particolare la tossicità e l'attività del farmaco. Hanno raggiunto una SD a 3 mesi di follow-up 11 pazienti. Il 40% (6 pazienti) ha mantenuto la SD per almeno 12 mesi. Dei 4 pazienti che hanno ricevuto everolimus come terapia di prima linea, 3 avevano una SD prolungata con una PFS di 12, 17 e 22 mesi, mentre il profilo di tossicità era coerente con quello atteso con eventi avversi verificatisi in 9 pazienti (66,7%). Gli autori suggeriscono quindi che l'everolimus è attivo in PanNET G3 (2).

A tal proposito è in corso uno studio di fase II chiamato EVINEC (NCT02113800). Si tratta di uno studio multicentrico, prospettico, a singolo braccio, in aperto nel quale everolimus viene studiato in pazienti con NEN G3 dopo il fallimento della chemioterapia di prima linea a base di platino. Gli endpoint primari dello studio sono la PFS ed il DCR (3).

Il sunitinib al dosaggio di 37,5 mg/die, invece, è stato sperimentato in uno studio retrospettivo di 60 pazienti con PanNET G1/G2 e G3 e PanNEC localmente avanzato non resecabile e metastatico. In 10 pazienti con PanNET G3 la PFS e la OS sono risultate migliori che in quelli con NEC, mentre PFS e OS sono risultate sovrapponibili tra PanNET G3 e PanNET G1/G2 ( $p=0,005$ ;  $p=0,012$ ), dimostrando che il sunitinib è potenzialmente attivo in questo setting di pazienti (4). L'attività di sunitinib e l'identificazione di eventuali biomarcatori di risposta ad essa correlati sono stati studiati da Raymond et al. in uno studio prospettico di fase II in pazienti con GEP-NEN metastatico (5). In tale studio il sunitinib ha mostrato attività nei confronti dei GEP-NEN al dosaggio di 37,5 mg/die in somministrazione continua fino a progressione o a tossicità inaccettabile. Sono risultati responder 4/6 pazienti GEP-NEN G3 e 11/20 pazienti NEC ed elevati livelli di espressione di AKT correlavano con una scarsa risposta al farmaco.



**Limiti:** Esperienze su un numero limitato di pazienti, spesso retrospettive ad alto rischio di bias (indirectness e imprecision).

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione delle poche esperienze in letteratura e del ristretto numero di pazienti trattati, l'utilizzo di everolimus e sunitinib nel trattamento dei pazienti PanNET G3 Ki-67 >20% e <55% potrebbe essere preso in considerazione ma solo in pazienti selezionati, resistenti a precedenti linee di terapia e per i quali la tossicità da chemioterapia sia stata inaccettabile. Bisogna sottolineare che questo approccio terapeutico dovrebbe essere condiviso in ambito multidisciplinare dedicato e preso in considerazione preferenzialmente nell'ambito di studi clinici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	L'utilizzo di everolimus e sunitinib nei pazienti con PanNET G3 con Ki-67 >20% e <55% può essere preso in considerazione in pazienti selezionati, resistenti a precedenti linee di terapia, per i quali la tossicità da chemioterapia sia stata inaccettabile e preferibilmente dopo discussione in ambito multidisciplinare dedicato (1-4)	Condizionata a favore
COI: Dr. Panzuto, Dr. Rinzivillo e Dr. Spada astenuti dalla votazione della raccomandazione		

## Bibliografia

1. Milione M, Fazio N. G3 GEP-NENs category: are basic and clinical investigations well integrated? *Endocrine*. 2018; 60(1):28-30.
2. Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3. *Pancreas*. 2017; 46(3):302-5.
3. NCT02113800. Safety and tolerability of everolimus as second-line treatment in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma/neuroendocrine carcinoma G3 (WHO 2010) and neuroendocrine tumor G3. An investigator initiated phase II study (EVINEC).
4. Mizuno Y, Kudo A, Akashi T, et al. Sunitinib shrinks NET-G3 pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018; 144(6):1155-63.
5. Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, et al. Clinical and biomarker evaluations of sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2018; 107(1):24-31.

## 1.5 NEN del piccolo intestino

**Quesito 29.** Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino e malattia metastatica non resecabile è indicata la resezione del tumore primitivo oltre alla terapia sistemica vs la sola terapia sistemica?

Dei 2189 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 3 studi retrospettivi ed una revisione sistematica di studi retrospettivi.

Il ruolo della resezione chirurgica nei pazienti con malattia metastatica è controverso principalmente perché gli studi sino ad oggi pubblicati che dimostrano dei benefici sono tutti retrospettivi e quindi potenzialmente influenzati da bias di selezione (1).

L'indicazione alla chirurgia rimane in presenza di sintomi legati al tumore primitivo (ostruzione intestinale, diarrea, ischemia intestinale). Tuttavia, nei casi asintomatici i benefici della rimozione del tumore primitivo in presenza di malattia metastatica rimangono oggetto di controversia. Per quest'ultima situazione la revisione della letteratura conferma una modesta tendenza al miglioramento della sopravvivenza, sebbene le pubblicazioni siano riferite ad analisi retrospettive, alcune monoistituzionali e soggette a bias di selezione.

Uno studio multicentrico retrospettivo inglese su 360 pazienti con NET del *midgut* e metastasi epatiche ha analizzato i fattori clinici che influenzano la prognosi. In 209 pazienti (58%) il tumore primitivo è stato asportato, in 12 (3%) è stato eseguito un bypass chirurgico e 17 pazienti (5%) sono stati sottoposti alla sola esplorazione chirurgica. La OS dei pazienti con il primitivo resecato si è dimostrata superiore (9,9 anni), rispetto a quelli non operati (4,7 anni), a quelli sottoposti a bypass (5,6 anni) e a quelli sottoposti alla sola esplorazione chirurgica (6,7 anni). L'analisi multivariata ha dimostrato come fattori prognostici indipendenti la resezione del primitivo ( $p=0,015$ ), l'età alla diagnosi ( $p=0,014$ ) e il Ki-67 ( $p=0,039$ ) (2).

In un altro studio sono stati considerati 78 pazienti con metastasi epatiche da NET del piccolo intestino, di cui 63 (77,9%) sottoposti a chirurgia di debulking oltre alla chirurgia del primitivo. All'analisi multivariata il Ki-67 (considerato come variabile continua), il tumor burden  $<25\%$  e l'assenza di localizzazioni extraepatiche rappresentano fattori prognostici favorevoli (3).

Un recente studio ha analizzato l'impatto della resezione del tumore primitivo confrontando chirurgia vs non chirurgia sul primitivo in 139 pazienti con metastasi epatiche da NET funzionanti (66 a primitività ileale, 36

pancreatica, 13 polmonare, 5 gastrica e 19 a punto di partenza sconosciuto). Ad un follow-up mediano di 127 mesi, la resezione del primitivo è stata eseguita nel 67% dei pazienti, la sopravvivenza mediana è stata di 138 mesi vs 37 mesi per il gruppo dei non resecati ( $p < 0,001$ ). Si conferma inoltre il beneficio di sopravvivenza anche per i 103 pazienti non sottoposti a chirurgia sul fegato (137 vs 32 mesi;  $p < 0,0001$ ). L'analisi multivariata conferma la resezione del primitivo come fattore prognostico positivo indipendente, mentre la diarrea, il valore di cromogranina A  $\geq 200$  ng/ml e la malattia avanzata rappresentano fattori prognostici sfavorevoli. Da sottolineare che la maggior parte dei pazienti con NET ad origine intestinale (63 su 66) è stata sottoposta a intervento sul primitivo e non è ben specificato il vantaggio di sopravvivenza per questo gruppo (4).

Una successiva revisione sistematica ha confrontato 1226 pazienti sottoposti a chirurgia del primitivo con 567 pazienti che non avevano ricevuto tale trattamento. Il 15,7% dei pazienti è stato sottoposto ad una chirurgia epatica di debulking. La OS a 5 anni nel gruppo dei resecati è stata del 73,1% (57-81) vs 36,6% (21-46) per il gruppo dei non resecati. Per i pazienti non sottoposti a chirurgia epatica, la resezione del primitivo si associa a un ridotto rischio di mortalità a 5 anni rispetto a pazienti non sottoposti a chirurgia sul primitivo. Dai dati segnalati, gli autori suggeriscono che l'asportazione del tumore primitivo è sicura e con un basso rischio di mortalità perioperatoria e si associa a un miglioramento dell'OS in pazienti con tumori primitivi e metastasi non resecabili (5).

**Limiti:** Studi retrospettivi con potenziali bias di selezione.

**Rapporto beneficio/danno:** La resezione del tumore primitivo in presenza di malattia secondaria deve essere considerata in situazioni di sintomatologia evidente, ma rimangono tuttora da definire l'indicazione e il suo potenziale vantaggio nei pazienti asintomatici. Inoltre, devono essere attentamente considerati altri fattori quali le condizioni cliniche del paziente e l'entità della sostituzione epatica che, in certe situazioni (>50-70%), si potrebbero associare a un maggior rischio di disfunzione epatica e di sopravvivenza limitata. Futuri studi randomizzati saranno fondamentali per chiarire le strategie di trattamento ottimali per i pazienti con NET intestinale e malattia epatica non resecabile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con NET del piccolo intestino, e con metastasi a distanza non resecabili, la resezione del tumore primitivo può essere presa in considerazione in casi selezionati e previa discussione in ambito multidisciplinare dedicato (2-5)	Condizionata a favore
COI: Dr. F. Spada astenuta dalla votazione della raccomandazione		

**Quesito 30. Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è indicata la terapia con everolimus vs altra terapia sistemica?**

Dei 208 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 2 studi.

Il RADIANT-2 è uno studio prospettico randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato che valutava l'efficacia di EVE 10 mg/die in pazienti con sindrome da carcinoide associata a NET avanzati, in progressione radiologica, di qualsiasi origine, trattati con octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane. I pazienti con NET del piccolo intestino erano 111/216 nel braccio sperimentale e 113/213 nel braccio di controllo. Era presente uno sbilanciamento tra i due bracci per genere, ECOG performance status (0 e 1) e sede primitiva polmonare. Il disegno dello studio è ben descritto e l'arruolamento è stato regolarmente completato sulla base di esso (6). La PFS nel braccio sperimentale è stata di 16,4 mesi vs 11,3 mesi del braccio placebo ( $p=0,026$ ). La mediana di PFS basata sulla revisione centralizzata, che era l'*endpoint* primario dello studio, non ha raggiunto la soglia statistica predefinita dagli autori di  $p=0,024$ , per cui lo studio risulta statisticamente negativo pur evidenziando un'efficacia del trattamento sul piano clinico. Non è emerso beneficio significativo in termini di OS, obiettivo secondario dello studio, probabilmente anche a causa del previsto *cross over*, grazie al quale 124 su 213 pazienti del braccio di controllo hanno ricevuto EVE a progressione tumorale (7).

Lo studio RADIANT-4 è uno studio prospettico, randomizzato, di fase III, multicentrico, condotto in doppio cieco e volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di EVE vs la migliore terapia di supporto in pazienti con NET G1-G2 del tratto gastrointestinale o polmonare (8). Nello studio sono stati inclusi 302 pazienti (il 32% con NEN del piccolo intestino), randomizzati 2:1 a ricevere EVE 10 mg/die oppure P, con malattia in progressione radiologica negli ultimi 6 mesi, che non dovevano avere storia o sintomi di sindrome da carcinoide. La PFS mediana è risultata di 11 mesi nel gruppo EVE e 3,9 mesi nel gruppo P. EVE è risultato associato al 52% di

riduzione nel rischio stimato di progressione o morte (HR 0,48;  $p < 0,00001$ ). Sebbene non statisticamente significativi, i risultati su OS indicano che EVE può essere associato ad una riduzione del rischio di morte (HR 0,64; one-sided  $p=0,037$ ) (8). I risultati dello studio RADIANT-4 hanno portato alla recente approvazione, da parte di FDA ed EMA, di EVE nei tumori neuroendocrini a partenza gastrointestinale e polmonare.

Uno studio italiano condotto su 169 pazienti affetti da neoplasia endocrina avanzata originante da diversi siti anatomici, in progressione radiologica di malattia dopo precedenti trattamenti, trattati con EVE all'interno di un programma ad uso compassionevole, ha confermato l'efficacia del trattamento indipendentemente dalla sede del tumore primitivo dimostrando che, anche nel *real world setting*, EVE ha una simile efficacia e tollerabilità rispetto ai dati riportati dagli studi di fase III (9).

Non vi sono studi di confronto diretto con altri trattamenti.

**Limiti:** Nello studio RADIANT-2 vi era uno sbilanciamento di fattori prognostici quali genere, performance status (0,1) e sede primitiva polmonare tra i 2 bracci di trattamento (rischio di selection bias).

**Bilancio beneficio/danno:** In assenza di studi di confronto diretto con altri trattamenti sistemici, i dati relativi al profilo di efficacia e maneggevolezza di EVE rendono il rapporto beneficio/danno favorevole. Anche nelle forme intestinali, al pari di quelle pancreatiche, la sequenza terapeutica ottimale rimane ancora da definire.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino, localmente avanzato non resecabile o metastatico, non funzionante, in progressione, la terapia con everolimus dovrebbe essere presa in considerazione (8)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 31.** Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è indicato il trattamento con regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti (eventualmente con schedula metronomica) o oxaliplatino verso altra chemioterapia?

Dei 208 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi di efficacia terapeutica.

Negli ultimi decenni, l'efficacia degli agenti citotossici in questo ambito è stata valutata sia in studi randomizzati che non randomizzati. In uno studio del gruppo ECOG di fase III, Dahan et al. (10) hanno riportato i dati di confronto tra un regime contenente 5-FU e streptozotocina (STZ) vs interferone, senza

evidenziare differenze significative in termini di PFS. In questo studio, nel quale i pazienti con NEN ileale rappresentavano la maggior parte del campione studiato, è stata osservata solo una risposta parziale tra i 23 pazienti con NET del piccolo intestino e colon prossimale (*midgut*) trattati con chemioterapia.

In considerazione delle precedenti esperienze con la dacarbazina (DTIC) (11-12) è stato valutato anche il ruolo della TMZ nelle NEN del tratto gastroenterico. Kulke et al. hanno riportato i dati di efficacia della TMZ somministrata al dosaggio di 150 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-7 e poi nei giorni 15-21 in associazione a thalidomide quotidianamente ad una dose iniziale di 200 mg e con cicli che si ripetevano ogni 28 giorni, osservando dei tassi di risposta del 45% nelle forme pancreatiche e solo del 7% nelle NEN ileali (13). Il 55% dei pazienti aveva interrotto il trattamento per tossicità ed in questi casi entrambi i farmaci venivano interrotti temporaneamente sebbene la tossicità specifica potesse essere riferita ad uno o all'altro farmaco. Le tossicità principali sono state la neuropatia (38%), prevalentemente legata alla thalidomide, e la piastrinopenia di grado 2 e 3 (14%) che richiedevano interruzioni temporanee della terapia. I risultati di studi risalenti ad oltre un ventennio fa e che si riferiscono alle esperienze con carboplatino (14) e taxani (15-16) sembrano meno convincenti. Tuttavia, nello studio BETTER, che è uno studio di fase II non randomizzato, è stata valutata l'attività della combinazione di bevacizumab al dosaggio di 7,5 mg/kg ogni 3 settimane e capecitabina al dosaggio di 2000 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1-14 ogni 21 giorni in 49 pazienti con GEP-NEN ben differenziate, localmente avanzate non resecabili o metastatiche non precedentemente trattate, mostrando un tasso di PR del 18% e una PFS mediana di 23 mesi (17). Dati meno incoraggianti sono stati rilevati nello studio multicentrico italiano di fase II XELBEVOCT, condotto in 45 pazienti con NEN avanzata a varia origine del tumore primitivo, che prevedeva la somministrazione di octreotide al dosaggio di 20 mg/28 giorni intramuscolo, bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane in vena e capecitabina somministrata per via orale con schedula metronomica al dosaggio di 2000 mg/die. Capecitabina e bevacizumab venivano proseguiti per 9 mesi. Tra i 45 pazienti inclusi, 8 hanno ottenuto una PR (17,8%; IC95% 6,4-28,2), 29 una SD (64%). Le risposte più frequenti si sono osservate nel gruppo di pazienti con PanNET (5/19, 26,3%) rispetto ai non-PanNET (3/26, 11,5%).

La PFS mediana globale è stata di 14,9 mesi (IC95% 2,4-27,5): 14,3 mesi (IC95% 3,5-25) per i pazienti con PanNET, 14,3 mesi (IC95% 0-38,6) per quelli con NET intestinale o primitivo ignoto, e 18,6 mesi (IC95%

7,9-29,2) per quelli con primitivo ad origine polmonare (+ paraganglioma). Non ci sono state tossicità ematologiche di grado 3 mentre la tossicità non ematologica di grado più frequente è stata la sindrome mano-piedi (18).

Come già indicato a proposito del trattamento chemioterapico dei PanNET, Spada et al. (19) hanno condotto uno studio retrospettivo multicentrico in pazienti con NEN di varia origine trattati consecutivamente con regimi chemioterapici contenenti oxaliplatino (GEMOX, XELOX, FOLFOX-6) dal 1999 al 2013 in 5 centri italiani di riferimento per la gestione delle NEN. L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare l'attività e il profilo di tossicità di regimi chemioterapici contenenti oxaliplatino attraverso un'analisi di *real world*. La ORR è stata del 26%, specialmente nelle GEP-NEN, mentre il DCR a 6 mesi è stato del 10% (IC95% 3,7-20,5).

Le tossicità di grado 3-4 più frequenti sono state la neuropatia periferica (10%), la diarrea (6%) e la neutropenia non febbrile (3%). Infine, in 28/78 pazienti è stata condotta un'analisi esploratoria dell'enzima *excision-repair-cross-complementing group 1* (ERCC-1) coinvolto nella resistenza ai platini, tuttavia per via della scarsa numerosità del campione analizzato e il basso numero di eventi gli autori hanno concluso che il ruolo di ERCC-1 dovrebbe essere ulteriormente analizzato in studi prospettici ben disegnati.

**Limiti:** I limiti principali sono legati al disegno di studio, prevalentemente retrospettivo ad alto rischio di bias, e all'eterogeneità clinica e biologica delle popolazioni incluse (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Da questi studi emerge che i regimi chemioterapici a base di fluoropirimidine, TMZ e oxaliplatino sono potenzialmente attivi in pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino. Pertanto, tali trattamenti possono essere impiegati in questo setting di pazienti, anche alla luce del profilo di tossicità generalmente accettabile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	In pazienti con NEN del piccolo intestino G1-G2, localmente avanzate o metastatiche, in progressione dopo fallimento della terapia standard, regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti o oxaliplatino possono essere presi in considerazione (13, 17-19)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Dr. F. Gelsomino e Dr. F. Spada astenuti dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 32. Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata l'entero-TC/entero-RM nella ricerca del tumore primitivo vs altra metodica?**

L'ileo distale è il più comune sito di localizzazione di NET: fino al 30% dei NET del tratto gastroenterico si localizza a tale livello e le lesioni possono presentarsi multifocali fin nel 40% dei casi. Per tale motivo lo studio accurato del piccolo intestino mediante metodiche dedicate è fondamentale nell'identificazione e stadiazione locoregionale, in particolare nei casi ancora suscettibili di chirurgia al fine di un adeguato planning chirurgico. Dei 237 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 5 studi di accuratezza diagnostica.

Lo studio del piccolo intestino richiede la distensione delle anse intestinali al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica (20-21). A tale scopo vengono somministrati al paziente mezzi di contrasto enterici, costituiti da soluzioni non assorbibili iso-osmolari o iperosmolari, che hanno lo scopo di prevenire il riassorbimento idrico durante il transito attraverso il piccolo intestino (22).

I mezzi di contrasto enterici possono essere somministrati per os (enterografia) o attraverso sondino nasodigunale (enteroclisi). L'enterografia, rispetto all'enteroclisi, è più rapida, di più facile attuazione e meglio tollerata dal paziente (21). Sebbene l'enteroclisi permetta una migliore distensione del digiuno e dell'ileo prossimale, non esistono attualmente evidenze scientifiche che mettano le due metodiche a confronto, in particolare per l'identificazione di NET intestinali. Pertanto, l'enteroclisi può essere proposta al paziente in caso di persistenza di sospetto di neoplasia del piccolo intestino a seguito di entero-TC o entero-RM negative per lesioni endoluminali (23).

In uno studio francese sono stati valutati con entero-TC 44 pazienti con sintomi sospetti per NET gastrointestinali (22). L'entero-TC ha evidenziato reperti radiologici sospetti in 19 casi mentre è risultata negativa in 25 casi. Sono stati sottoposti a chirurgia 22 pazienti mentre gli altri 22 hanno effettuato un follow-up radiologico. I reperti sospetti venivano descritti come lesioni nodulari focali collocate nella parete del piccolo intestino o masse polipoidi intraluminali con marcato enhancement. Dei 19 casi sospetti, 18 avevano un NET del piccolo intestino, mentre in 1 solo caso si trattava di un adenoma. Pertanto, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo negativo e positivo dell'entero-TC nell'identificare NET del piccolo intestino sono stati del 100%, 96,2%, 100% e 94,7%, rispettivamente.



L'entero-RM è stata valutata retrospettivamente da due radiologi gastrointestinali indipendenti in una casistica di 91 pazienti sottoposti a tale esame per confermare o escludere la presenza di una neoplasia del piccolo intestino a seguito di sintomi sospetti. I due radiologi non erano a conoscenza delle informazioni cliniche, dei precedenti esami e della diagnosi finale. Il numero di entero-RM che a parere dei due radiologi metteva in evidenza una neoplasia del piccolo intestino è stato di 31 per il primo radiologo e 33 per il secondo. Il numero di entero-RM che metteva in evidenza una neoplasia maligna è stato di 19 e 17, rispettivamente. In 32 pazienti la presenza di una neoplasia maligna del piccolo intestino è stata dimostrata istologicamente per via endoscopica o a seguito di intervento chirurgico. La sensibilità e la specificità nella diagnosi di neoplasie del piccolo intestino sono state rispettivamente di 0,91 e 0,95 per il primo radiologo e di 0,94 e 0,97 per il secondo radiologo. Fattori associati ad una diagnosi di malignità erano la presenza di lesioni solitarie non peduncolate, l'infiltrazione del grasso mesenterico e la presenza di linfonodi mesenteriali ingranditi. Nel complesso, l'accuratezza globale dell'entero-RM nella detection di neoplasie del piccolo intestino è stata di 0,95. Va tuttavia sottolineato che in questo studio i pazienti arruolati avevano neoplasie di varia natura del piccolo intestino e non solo NEN (24).

Entero-TC ed entero-RM hanno una simile accuratezza diagnostica nell'individuazione delle neoplasie del piccolo intestino (sensibilità, rispettivamente 100% e 95%; specificità, rispettivamente 96,2% e 95-98%) (22, 24-25).

**Limiti:** I principali limiti di questi studi sono legati all'assenza di confronto con altre metodiche (*indirectness*), al basso numero di pazienti arruolati ed al fatto che in diversi studi non venivano arruolati solo pazienti affetti da NEN (imprecisione e *indirectness*).

**Bilancio beneficio/danno:** In virtù della loro accuratezza elevata per le neoplasie del piccolo intestino entero-TC ed entero-RM rappresentano le metodiche di scelta nella ricerca del tumore primitivo e nell'identificazione/stadiazione locoregionale di eventuali NET multifocali, soprattutto ai fini di una corretta strategia chirurgica. L'entero-TC sarebbe da preferirsi rispetto all'entero-RM per la maggiore velocità di acquisizione, una maggior versatilità per le ricostruzioni multiplanari utili per il planing chirurgico e per la possibilità di studiare con lo stesso esame anche il torace. L'entero-RM, tuttavia, grazie all'assenza di

radiazioni ionizzanti, può essere proposta nella valutazione di pazienti giovani collaboranti a rischio per lo sviluppo di NEN del piccolo intestino (26).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con NEN del piccolo intestino l'entero-TC e l'entero-RM possono essere prese in considerazione (22-26)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

- Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, et al. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumors in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg*. 2012; 99:1480-6.
- Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16:885-94.
- Bertani E, Falconi M, Grana C, et al. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: prognostic factors for decision making. *Int J Surg*. 2015; 20:58-64.
- Citterio D, Pusceddu S, Facciorusso A, et al. Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43:380-7.
- Tsilimigras D, Ntanasis-Stathopoulos I, Kostakis ID, et al. Is resection of primary midgut neuroendocrine tumors in patients with unresectable metastatic liver disease justified? A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(5):1044-54.
- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 378(9808):2005-12.
- Pavel ME, Baudin E, Öberg KE, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study [published correction appears in *Ann Oncol*. 2019; 30(12):2010]. *Ann Oncol*. 2017; 28(7):1569-75.
- Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016; 387(10022):968-77.
- Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, et al. Real world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2014; 19(9):966-74.
- Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16:1351-61.
- Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1998; 83(2):372-8.
- 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.
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24:401-6.
- Saltz L, Lauwers G, Wiseberg J, et al. A phase II trial of carboplatin in patients with advanced APUD tumors. *Cancer*. 1993; 72:619-22.
- Ansell SM, Pitot HC, Burch PA, et al. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2001; 91:1543-8.
- Kulke MH, Kim H, Stuart K, et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Investig*. 2004; 22:353-9.
- Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial). A phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014; 50(18):3107-15.

18. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer*. 2014; 14:184.
19. Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy in advanced neuroendocrine tumors: clinical outcomes and preliminary correlation with biological factors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(6):806-14.
20. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):212-44.
21. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, et al. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease. *Br J Radiol*. 2011; 84(998):112-9.
22. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, et al. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194(3):629-33.
23. Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2017; 68(2):223-36.
24. Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA, et al. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology*. 2010; 254(3):765-73.
25. Dohan A, El Fattach H, Barat M, et al. Neuroendocrine tumors of the small bowel: evaluation with MR-enterography. *Clin Imaging*. 2016; 40(3):541-7.
26. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*. 2013; 266(1):38-61.

## 1.6 NEN del retto

**Quesito 33.** Nei pazienti con NET G1-2 del retto <2 cm, la resezione endoscopica R0 mediante ESD o m-EMR è indicata rispetto alla polipectomia semplice o alla c-EMR?

Dei 126 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono state incluse 3 metanalisi di studi non randomizzati.

Nel corso degli anni sono state applicate diverse tecniche di resezione endoscopica nell'asportazione dei NET rettali, tuttavia la metodica ottimale resta ancora non definita. Al contrario di quanto noto per le altre NEN, nella localizzazione del retto la dimensione del polipo rappresenta un fattore prognostico di rilevanza maggiore rispetto all'indice di proliferazione. Infatti, di recente, in una metanalisi è stato riportato che per lesioni <16 mm, asportate endoscopicamente, le dimensioni (>5 mm) più che il grado delle lesioni risultavano essere un fattore di rischio per la recidiva (1-2). Tra le diverse tecniche sono annoverate la polipectomia convenzionale, la resezione endoscopica mucosa (EMR) e la dissezione endoscopica submucosa (ESD). La polipectomia convenzionale è spesso associata al coinvolgimento dei margini di resezione e pertanto non viene raccomandata (3). La EMR consiste nel sollevare la lesione tramite infiltrazione della sottomucosa e successivamente procedere alla mucosectomia mediante ansa. Questa metodica può essere eseguita nella sua tecnica convenzionale (c-EMR) o con tecniche differenti (modified EMR, m-EMR) come l'EMR tramite aspirazione, nella quale oltre ad eseguire il lifting della mucosa si procede alla suzione dell'area di interesse mediante legatura (EMR-L) o tramite un cappuccio (EMR-C).

La dissezione endoscopica sottomucosa (ESD), invece, è una tecnica endoscopica che consente di ottenere resezioni mucose *en bloc*, permettendo uno studio più accurato del preparato istologico al fine di valutare la presenza di fattori di rischio quali l'invasione sottomucosa e l'invasione linfovaskolare. La tecnica consiste nell'eseguire dapprima l'infiltrazione della sottomucosa per ottenere il *lifting* della lesione, e procedere successivamente alla dissezione endoscopica mediante aghi appositi. Una metanalisi ha valutato l'impiego della ESD, della c-EMR e della m-EMR nell'asportazione di NET rettali di dimensioni <16 mm. Rispetto alla c-EMR, l'impiego della ESD consente di ottenere un maggior numero di resezioni complete, a fronte di una maggior durata delle singole procedure ma senza maggior rischio di complicanze. Confrontando la m-EMR con la tecnica ESD si ottengono risultati sovrapponibili in termini di sicurezza e completezza della resezione, pur richiedendo la ESD maggiori tempi tecnici di esecuzione. Comparando la m-EMR con la c-EMR si ottengono tempi di esecuzione ed eventi avversi sovrapponibili, a fronte di una superiorità della m-EMR nell'ottenere resezioni complete (4).

Gli svantaggi della ESD sono la maggiore complessità tecnica, la minore diffusione dell'expertise, i tempi di esecuzione più lunghi ed il maggior rischio di complicanze, come il sanguinamento e la perforazione, rispetto ad altre procedure quali la EMR.

Una recente metanalisi ha dimostrato la superiorità della m-EMR rispetto alla ESD per il trattamento di NET rettali  $\leq 10$  mm; in particolare la EMR con suzione ha riportato dei tassi di resezione completa del 93,65% contro 84,08% della ESD, rispettivamente. Oltre ad essere tecnicamente più semplice rispetto alla ESD, la m-EMR consente di ottenere dei margini di resezione verticali più profondi e, tramite l'ausilio del cappuccio, permette di circondare i piccoli NET rettali che solitamente hanno margini ben definiti, permettendone l'asportazione completa e diminuendo il rischio di ottenere un'asportazione parziale (5).

I dati riportati da un'altra metanalisi che ha comparato l'impiego della ESD e della EMR tradizionale nel trattamento dei NET rettali hanno mostrato un maggior tasso di resezione completa della ESD rispetto alla EMR (OR 0,29; IC95% 0,14-0,58;  $p=0,000$ ), con profili di sicurezza simili tra le due metodiche (tasso di differenza -0,01; IC95% da -0,07 a 0,05;  $p=0,675$ ), e tempi di esecuzione più lunghi per la tecnica ESD (6).

**Limiti:** Gli studi inclusi nelle metanalisi, molti dei quali monocentrici, hanno arruolato un basso numero di pazienti (imprecision) e sono tutti non randomizzati ad alto rischio di bias. Inoltre, tali studi presentavano una

certa eterogeneità in termini di definizione di completezza della resezione, del sanguinamento e della durata della procedura. Inoltre, tutti gli studi citati sono stati condotti su popolazione asiatica e pertanto i risultati sono poco generalizzabili ad una popolazione occidentale (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce del profilo di sicurezza della m-EMR e della ESD e dei tassi di resezione completa, dovrebbero essere considerate le tecniche standard rispetto alla polipectomia convenzionale ed alla c-EMR.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei NET G1-2 del retto <2 cm, l'utilizzo di tecniche di ESD o m-EMR dovrebbe essere preso in considerazione rispetto alla c-EMR o alla polipectomia semplice (1-2, 4)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. De Mestier L, Brixi H, Gincul R, et al. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2013; 45:1039e46.
2. Kang HS, Kwon MJ, Kim TH, et al. Lymphovascular invasion as a prognostic value in small rectal neuroendocrine tumor treated by local excision: a systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2019; 215(11):152642.
3. Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, et al. Endoscopic treatment of rectal carcinoid tumors. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(2):169-76.
4. Zhang HP, Wu W, Yang S, et al. Endoscopic treatments for rectal neuroendocrine tumors smaller than 16 mm: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2016; 51(11):1345-53.
5. Pan J, Zhang X, Shi Y, et al. Endoscopic mucosal resection with suction vs. endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53(9):1139-45.
6. Zhong DD, Shao LM, Cai JT. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013; 15(3):283-91.

## 1.7 NEN dell'appendice

**Quesito 34.** Nei NET dell'appendice >2 cm o con margini positivi è indicata l'emicolecomia destra vs il follow-up?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Gli studi riportati in letteratura sono tutti retrospettivi e fanno riferimento a database nazionali o a coorti multicentriche. Dei 115 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 8 studi: 6 studi retrospettivi e 2 revisioni sistematiche di studi retrospettivi.

Lo studio pubblicato da Brighi et al. (2020) (1) è uno studio retrospettivo multicentrico che ha incluso 435 pazienti affetti da NET dell'appendice (aNET) osservati da gennaio 1990 a dicembre 2015 di cui 69 (15,9%) sottoposti ad emicolectomia destra. Lo scopo dello studio era quello di valutare i fattori di rischio predittivi di metastasi linfonodali al fine di identificare i pazienti da sottoporre a radicalizzazione oncologica mediante emicolectomia destra. Dei 69 pazienti analizzati sottoposti ad emicolectomia destra, 21 (30,4%) presentavano metastasi linfonodali. Il grado G2 (OR 6,98; IC95% 1,21-40,45;  $p=0,030$ ), l'infiltrazione linfovaskolare (OR 8,63; IC95% 1,77-42,53;  $p=0,008$ ) e le dimensioni del tumore  $>15,5$  mm (OR 35,28; IC95% 6,13-203,12;  $p<0,001$ ) erano correlati con lo sviluppo di metastasi linfonodali. Pertanto, gli autori concludono che i pazienti con uno o più di questi fattori di rischio possono essere considerati per la radicalizzazione oncologica mediante emicolectomia destra.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias ed al numero limitato del campione analizzato (imprecisione).

Lo studio pubblicato da Ricci et al. (2019) (2) è una revisione sistematica e metanalisi che include 6 studi per un totale di 265 pazienti affetti da NET appendicolare, sottoposti ad emicolectomia destra. L'incidenza di metastasi linfonodali è stata del 24,5%. I pazienti con NET appendicolare  $\leq 20$  mm hanno presentato un rischio ridotto di metastasi linfonodali rispetto a quelli con diametro  $>20$  mm (RD -0,30; IC95% da -0,43 a -0,17). Utilizzando un cut-off di 20 mm, il rischio di eseguire un'emicolectomia destra non necessaria era ridotto del 23% (IC95% 9-36). Il *number needed to treat* (NNT), ossia il numero di pazienti che doveva essere trattato per osservare l'evento, è 5 (IC95% 3-11), cioè utilizzando il parametro "20 mm" poteva essere evitata un'emicolectomia destra ogni 5 pazienti. Analogamente, da questo lavoro emergeva che il rischio di lasciare qualche NET appendicolare in follow-up era pari al 17% (IC95% 12-23). Il *number needed to harm* (NNH), ossia il numero di pazienti da sottoporre a chirurgia, è 6 (IC95% 4-8), cioè utilizzando il parametro "20 mm", 1 paziente N+ ogni 6 rimarrebbe non trattato. La *likelihood of being helped or harmed* (LHH) è 6/5 (1,2). Anche l'assenza di invasione linfovaskolare riduce significativamente il rischio di metastasi linfonodali (RD -0,24; IC95% da -0,47 a -0,06). NNT, NNH e LHH sono 6 (IC95% 3-22), 6 (IC95% 4-9) e 1, rispettivamente. La sede della lesione, l'invasione del mesenterio e il *grading* non influenzavano in maniera statisticamente significativa il rischio di sviluppo di metastasi linfonodali: NNH di 4 (IC95% 3-6), 6 (IC95% 4-9) e 4 (IC95%

3-5), rispettivamente. Sulla base di queste considerazioni, gli autori suggeriscono che i pazienti con NET appendicolare >20 mm possono essere considerati per la radicalizzazione oncologica mediante emicolectomia destra. L'uso di un cut-off di 15 mm produce degli outcome simili al cut-off di 20 mm. L'invasione linfovascolare dovrebbe essere utilizzata come criterio minore.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi inclusi ed al numero limitato del campione analizzato (imprecisione).

Lo studio di Daskalakis et al. (2020) (3) è una revisione sistematica e metanalisi che include 11 studi per un totale di 602 pazienti affetti da NET appendicolare, sottoposti ad emicolectomia destra. La percentuale di metastasi linfonodali per dimensioni >10 mm è stata del 48,6% (vs 12,1% per lesioni <10 mm) (OR 4,8; IC95% 1,5-15,8; p=0,021); invece, per tumori di dimensioni pari a 20 mm è stata del 61% (vs 28,2% per lesioni <20 mm) (OR 3,2; IC95% 1,3-7,8; p=0,020). Anche l'invasione linfovascolare e quella perineurale sono risultate essere fattori predittivi di metastasi linfonodali (OR 3,41; IC95% 1,71-6,79 e OR 5,78; IC95% 1,84-18,15, rispettivamente). Viceversa, l'infiltrazione del mesenterio (OR 1,4; IC95% 0,8-2,4; p=0,607) e la sede della neoplasia alla base dell'appendice (OR 1,4; IC95% 0,4-5,2; p=0,135) non hanno condizionato l'interessamento linfonodale. Inoltre, la sopravvivenza a 10 anni nei pazienti senza metastasi linfonodali è risultata essere del 99,2% ed in quelli con metastasi linfonodali del 95,6% (OR 0,2; IC95% 0,02-2,4).

In conclusione, anche questa metanalisi sembra confermare che i pazienti con NET appendicolare >20 mm e con invasione linfovascolare possono essere considerati per la radicalizzazione oncologica mediante emicolectomia destra. Viceversa, la sede del tumore e l'invasione del mesenterio non sembrano influenzare il rischio di metastasi linfonodali e non rappresentano una chiara indicazione alla radicalizzazione mediante emicolectomia destra.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi inclusi ed al numero limitato del campione analizzato (imprecisione).

Lo studio pubblicato da Rault-Petit et al. (2019) (4) è uno studio francese retrospettivo multicentrico su pazienti con diagnosi di NET dell'appendice a partire dal gennaio 2010. Lo studio ha incluso 403 pazienti affetti da NET appendicolare di cui 100 (25%) sono stati sottoposti ad emicolectomia destra. Lo scopo dello studio è



quello di identificare i fattori predittivi di metastasi linfonodali. Dei 100 pazienti sottoposti ad emicolectomia destra, 23 avevano metastasi linfonodali. Le dimensioni del tumore (migliore cut-off 1,95 cm; sensibilità 0,71; specificità 0,68) ( $p < 0,01$ ), l'invasione linfovaskolare ( $p=0,04$ ) e quella perineurale ( $p=0,04$ ) risultavano essere correlati con le metastasi linfonodali. Gli autori, inoltre, sottolineano che 8/44 (38%) dei tumori con dimensioni tra 1 e 2 cm presentavano metastasi linfonodali. Infine, gli autori riportano che fra i 32 pazienti che erano stati sottoposti ad appendicectomia R1, in 29 (90,6%) era stata indicata l'emicolectomia destra, ma che solo in 23 (79,3%) era stata effettuata: di questi, 14 (60,9%) mostravano residuo di malattia e 5 (22%) metastasi linfonodali. In conclusione, questo studio multicentrico sembra suggerire che le dimensioni  $>2$  cm e l'invasione linfovaskolare e perineurale sono fattori predittivi di metastasi linfonodali, per cui nei pazienti in cui il tumore presenta queste caratteristiche dovrebbe essere presa in considerazione l'emicolectomia destra di radicalizzazione.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias.

Lo studio pubblicato da Groth et al. (2011) (5) si basa sui dati del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Registry dal 1988 al 2005 relativi a NET dell'appendice. Lo scopo dello studio era quello di valutare l'impatto in termini di sopravvivenza dell'emicolectomia rispetto alla semplice appendicectomia. Sono stati inclusi nello studio 576 pazienti affetti da NET dell'appendice: 272 (47,2%) erano stati sottoposti ad appendicectomia, 304 (52,8%) ad emicolectomia destra. L'analisi multivariata mostrava che i tumori  $>2$  cm erano associati ad un significativo aumento della probabilità di metastasi linfonodali (OR 2,97; IC95% 1,74-5,09) rispetto ai tumori di diametro  $<2$  cm. Inoltre lo studio evidenziava che la sopravvivenza a distanza tra pazienti che avevano eseguito una semplice appendicectomia e quelli che avevano eseguito un'emicolectomia destra per aNET  $>2$  cm era simile: 1) globale a 5 e 10 anni rispettivamente: 88% (67-96) vs 80% (64-90);  $p=1$  e 66% (18-90) vs 85% (73-92);  $p=1$ ; 2) correlata alla malattia a 5 e 10 anni rispettivamente: 95% (72-99) vs 91% (79-96);  $p=0,36$  e 95% (72-99) vs 86% (68-94);  $p=0,36$ . In conclusione, questo studio riporta che il rischio di metastasi linfonodali è maggiore nei NET dell'appendice  $>2$  cm, ma solleva il problema dell'impatto delle metastasi linfonodali sulla sopravvivenza globale e, quindi, del ruolo dell'emicolectomia destra.

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati al disegno retrospettivo e all'utilizzo di dati di un registro internazionale ad alto rischio di bias.



Lo studio pubblicato da Pawa et al. (2018) (6) è uno studio retrospettivo, multicentrico, che riporta 215 aNET dal luglio 2001 al dicembre 2015. Lo scopo dello studio è quello di valutare quando può essere eseguita l'emicolecetomia destra e quanto impatta sulla sopravvivenza. Gli autori, per dare l'indicazione all'esecuzione di un'emicolecetomia, utilizzano le Linee guida ENETS: 64 dei 215 pazienti sottoposti ad appendicectomia presentano indicazione all'emicolecetomia destra secondo i criteri ENETS. Di questi, 49 vengono sottoposti ad emicolecetomia destra, 15 no (per loro rifiuto dell'intervento). Dei 49 pazienti sottoposti a emicolecetomia destra, 12 (24,5%) presentavano metastasi linfonodali, nessuno aveva ricorrenze di malattia; nessuna morte si è verificata ad un follow-up mediano di 38 mesi. Dei 15 pazienti che avevano i criteri ENETS per l'emicolecetomia destra, ma che non l'avevano realizzata, nessun paziente presentava al follow-up immagini riferibili a metastasi linfonodali e nessun decesso veniva rilevato in un follow-up mediano di 31 mesi. In conclusione, l'impatto dell'emicolecetomia sui risultati a distanza sembra controverso.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo ad alto rischio di bias e al campione esaminato modesto (imprecisione).

Lo studio pubblicato da Ciarrocchi et al. (2015) (7) è uno studio che utilizza i dati del Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Database dal 1998 al 2009 relativi ai NET dell'appendice >2 cm con lo scopo di valutare l'impatto sulla sopravvivenza dell'emicolecetomia destra rispetto alla semplice appendicectomia. Gli autori si avvalgono di un'analisi statistica che consente la migliore affidabilità dopo gli studi randomizzati controllati denominata *propensity score matching* (PSM) analysis. Dopo il matching (rapporto 1:1) sono stati analizzati 109 pazienti per ciascun gruppo (appendicectomia vs emicolecetomia destra). La sopravvivenza globale non differiva tra i due gruppi a 1, 3, 5 e 10 anni (HR 1,086; IC95% 0,66-1,77; p=0,740). Sulla base di quanto osservato in questo studio, nei NET dell'appendice >2 cm l'emicolecetomia destra non sembra suggerire una sopravvivenza migliore rispetto alla sola appendicectomia. Pertanto, secondo questo studio le dimensioni del tumore non dovrebbero essere considerate un'assoluta indicazione all'emicolecetomia destra.

**Limiti:** I limiti dello studio sono in relazione al disegno retrospettivo che è comunque notevolmente mitigato dall'analisi statistica, in grado di ridurre gli errori di selezione.

Lo studio pubblicato da Nesti et al. (2023) (8) è uno studio retrospettivo, di coorte, multicentrico che ha coinvolto 40 ospedali in 15 Paesi europei ed ha incluso 278 pazienti con NET dell'appendice del diametro compreso tra 1 e 2 cm sottoposti a resezione radicale del tumore primitivo tra gennaio 2000 e dicembre 2010. Di questi 278 pazienti, 163 (59%) sono stati sottoposti ad appendicectomia e 115 (41%) ad emicolectomia destra. Tutti i campioni sono stati sottoposti a revisione centralizzata ad opera di un patologo esperto di NET. In 22 dei 112 (20%) pazienti sottoposti ad emicolectomia destra sono stati riscontrati dei linfonodi regionali e la sopravvivenza globale era simile tra i pazienti sottoposti ad appendicectomia e quelli sottoposti ad emicolectomia destra (AHR 0,88; IC95% 0,36-2,17;  $p=0,71$ ). I risultati di questo studio suggeriscono che l'emicolectomia destra non è indicata in pazienti con NET dell'appendice di 1-2 cm sottoposti ad appendicectomia radicale.

**Bilancio beneficio/danno:** In letteratura gli studi sull'argomento seguono prevalentemente due linee di ricerca: 1) studi orientati a identificare i fattori predittivi per metastasi linfonodali; 2) studi finalizzati a valutare l'impatto dell'emicolectomia destra sulla sopravvivenza. La presenza di fattori in grado di predire lo sviluppo di metastasi linfonodali potrebbe suggerire di completare un precedente intervento di appendicectomia mediante un'emicolectomia destra con linfadenectomia. Tuttavia, in casi selezionati, sulla base della biologia estremamente favorevole della malattia, lo sviluppo di metastasi linfonodali sembra essere un evento piuttosto remoto ed è quindi discutibile il conseguente impatto dell'emicolectomia destra sulla sopravvivenza. D'altronde, Daskalakis et al. (2020) (3) hanno riportato una sopravvivenza a 10 anni molto simile nei pazienti senza e con metastasi linfonodali (99,2% e 95,6%, rispettivamente). Pertanto, anche nelle forme con metastasi linfonodali la prognosi a lungo termine può essere molto buona e l'emicolectomia destra di radicalizzazione potrebbe trovare indicazione bilanciando la sopravvivenza a lungo termine e il rischio di ricorrenza di malattia con i rischi legati alla chirurgia (mortalità 0% e morbidità 2-11%).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei NET dell'appendice >2 cm o con margini positivi, l'emicolectomia destra dovrebbe essere presa in considerazione rispetto al follow-up clinico-strumentale (1-8)	Forte a favore
COI: Dr. F. Gelsomino, Dr. F. Panzuto, Dr. M. Rinzivillo, Dr. F. Spada e Dr. S. Tafuto astenuti dalla votazione della raccomandazione		

---

## Bibliografia

1. Brighi N, La Rosa S, Rossi G, et al. Morphological factors related to nodal metastases in neuroendocrine tumors of the appendix: a multicentric retrospective study. *Ann Surg.* 2020; 271(3):527-33.
2. Ricci C, Ingaldi C, Alberici L, et al. Histopathological diagnosis of appendiceal neuroendocrine neoplasms: when to perform a right hemicolectomy? A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019; 66(3):460-6.
3. Daskalakis K, Alexandraki K, Kassi E, et al. The risk of lymph node metastases and their impact on survival in patients with appendiceal neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis of adult and paediatric patients. *Endocrine.* 2020; 67(1):20-34.
4. Rault-Petit B, Do Cao C, Guyétant S, et al. Current management and predictive factors of lymph node metastasis of appendix neuroendocrine tumors: a national study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). *Ann Surg.* 2019; 270(1):165-71.
5. Groth SS, Virnig BA, Al-Refaie WB, et al. Appendiceal carcinoid tumors: predictors of lymph node metastasis and the impact of right hemicolectomy on survival. *J Surg Oncol.* 2011; 103(1):39-45.
6. Pawa N, Clift AK, Osmani H, et al. Surgical management of patients with neuroendocrine neoplasms of the appendix: appendectomy or more. *Neuroendocrinology.* 2018; 106(3):242-51.
7. Ciarrocchi A, Pietroletti R, Carlei F, et al. Propensity adjusted appraisal of the surgical strategy for appendiceal carcinoids. *Tech Coloproctol.* 2015; 19(1):35-41.
8. Nesti C, Brautigam K, Benavent M, et al. Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. *Lancet Oncol.* 2023; 24:187-94.

## 2. Carcinoma a cellule di Merkel

### 2.1 Parte generale

#### 2.1.1 Introduzione

Il carcinoma a cellule di Merkel (Merkel cell carcinoma, MCC) è una neoplasia neuroendocrina rara che origina dalla cute e colpisce prevalentemente gli individui anziani nelle aree fotoesposte. È inoltre caratterizzata da un decorso clinico potenzialmente aggressivo, con tendenza alla recidiva locale e alla metastatizzazione linfonodale e a distanza (1-2). È stata descritta per la prima volta nel 1972 da Toker con il termine di “carcinoma trabecolare della cute”, mentre il termine di carcinoma a cellule di Merkel che suggeriva l’origine tuttora discussa della neoplasia appunto dalle cellule di Merkel della cute è stato proposto successivamente. L’eziologia è sconosciuta, ma epidemiologicamente esiste un legame con gli stati immunodepressivi.

Nel 2008 Amber et al. hanno identificato un polyomavirus, fino ad allora sconosciuto, presente nell’80% dei MCC (3). Questo reperto è stato confermato da altri studi ed il virus è stato chiamato “Merkel cell polyomavirus” (MCPyV). Recentemente tecniche di indagine ad alta sensibilità hanno dimostrato che il MCPyV è presente in quasi tutti i casi anche se con tassi di prevalenza estremamente variabili (4-5). È stata osservata una forte correlazione tra la presenza del virus e stati di alterata risposta immunitaria cellulo-mediata (6-7), spiegando quindi la relativa maggiore incidenza di MCC in pazienti trapiantati, portatori di patologie onco-ematologiche o in trattamento immunosoppressivo.

Il MCC è un tumore raro, più frequente in Australia e Nuova Zelanda (1,6 casi su 100.000/anno), ma con un netto incremento di incidenza negli ultimi anni. La metà dei pazienti colpiti presenta un’età superiore a 75 anni (8-9).

#### 2.1.2 Diagnostica clinica

Il MCC si presenta tipicamente nei pazienti più anziani con fototipi chiari, prevalentemente sotto forma di lesione nodulare a crescita rapida, asintomatica, di consistenza dura, con superficie liscia e lucida e colorito roseo, rosso-blauastro o violaceo. Raramente si presenta ulcerato o dà origine a lesioni crostose; tali aspetti sono più frequenti in lesioni in fase avanzata (10-12). La topografia del MCC vede come sedi preferenziali le aree

esposte al sole (10-13). Le sedi anatomiche più frequenti per il tumore primario sono: testa-collo (48%); arti superiori e spalle (24%); arti inferiori (15%); tronco (11%); altre regioni corporee (9%). A parte la cute, circa il 5% dei casi di MCC insorge a livello mucosale, tra cui la laringe è la più frequente. Possono essere riscontrati casi di MCC a primitivo sconosciuto, in genere ad origine linfonodale.

Il ruolo della dermatoscopia nella diagnosi del MCC è ancora da definire, in quanto i dati sui reperti dermoscopici sono limitati e non sono state identificate caratteristiche specifiche. I reperti dermoscopici più caratteristici sono rappresentati da vasi irregolari lineari e vasi polimorfi, aree lattescenti e aree bianche brillanti “a croce” (13-14). Il MCC è spesso diagnosticato tardivamente in quanto interpretato inizialmente erroneamente sia come lesione benigna sia come una differente neoplasia (10). Clinicamente, il MCC deve essere differenziato da molte lesioni benigne e maligne che insorgono sulla cute cronicamente fotoesposta, come il carcinoma basocellulare, il carcinoma squamocellulare, il cheratoacantoma, il melanoma amelanotico, il granuloma piogenico, il lipoma, molti tumori annessiali e rare forme di linfoma cutaneo primitivo a cellule B della cute.

La diagnosi precoce del MCC è fondamentale per quanto riguarda la prognosi: in uno studio su più di 8000 casi, infatti, il diametro della neoplasia è risultato correlato significativamente con la percentuale di coinvolgimento linfonodale, che rappresenta uno dei fattori prognostici sfavorevoli per il decorso clinico. Per pazienti con neoplasia di piccole dimensioni (5 mm), infatti, il rischio di coinvolgimento linfonodale era del 20%, ma passava a più del 40% per pazienti con lesioni di maggiori dimensioni (15).

Le caratteristiche cliniche che suggeriscono una diagnosi di MCC possono essere facilmente ricordate con l'acronimo **AEIOU** (10):

- **A:** asintomatico (88% dei casi);
- **E:** espansione rapida (crescita significativa in meno di 3 mesi nel 63% dei casi);
- **I:** immunosoppressione (HIV, trapianto di organo solido, LLC nel 18% dei casi);
- **O:** età avanzata (in inglese *older age*, nel 90% dei casi);
- **U:** aree fotoesposte in pazienti con fototipo chiaro (in inglese *UV-exposed areas*, nell'81% dei casi).

La presenza di almeno tre di queste caratteristiche può far avanzare il sospetto clinico. La biopsia della lesione e l'esame istologico sono necessari per una diagnosi corretta.

Pertanto, la collaborazione e la comunicazione tra specialisti con competenze differenti sono di estrema importanza. Infatti, trattandosi di una patologia rara e complessa, nella pratica clinica è auspicabile che un gruppo multidisciplinare dedicato venga coinvolto nella gestione diagnostico-terapeutica dei pazienti con MCC nelle fasi più precoci della storia clinica come emerge da una *consensus* italiana multidisciplinare proposta da un gruppo di 10 esperti italiani nel 2020 e condotta nel 2021 sul territorio italiano coinvolgendo 66 specialisti (oncologi, dermatologi, chirurghi, patologi) che si occupano di MCC usando la metodologia Delfi (16). Infatti, dai risultati di questa *consensus*, è emerso che sebbene MCC sia una patologia rara, di sovente sospettata dal medico di medicina generale o da un internista e poi indirizzata al dermatologo per una diagnosi definitiva, stabilire il corretto percorso multidisciplinare immediatamente dopo la diagnosi è di cruciale importanza. Nella pratica clinica, poiché i gruppi multidisciplinari sparsi nel territorio possono non essere inclusivi di tutte le figure specialistiche per la gestione del MCC, il gruppo di esperti della *consensus* Delfi ha sottolineato l'estrema importanza della discussione multidisciplinare precoce in ogni *team* ospedaliero al fine di individuare il corretto percorso diagnostico-terapeutico, indirizzando eventualmente il paziente nei centri con esperienza ed *expertise* comprovata (16).

### 2.1.3 Diagnostica anatomo-patologica

Il MCC è costituito da una popolazione di cellule di piccola e media taglia, monomorfe, con nucleo tondeggiante e scarso citoplasma.

Vengono distinte tre varianti morfologiche: solida, trabecolare e diffusa. Il loro significato prognostico ha uno scarso livello di evidenza e non è indispensabile riportarlo nel referto istologico (17). Le cellule tumorali esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini.

Citocheratine ad ampio spettro (AE1/AE3, CAM5.2) e citocheratina 20 (CK 20) sono espresse in forme morfologicamente diverse (dot-like-paranucleare, cap-like paranucleare o citoplasmatica diffusa).

Il marcatore generale di natura neuroendocrina è da considerarsi esclusivamente la sinaptofisina; la cromogranina A è espressa in maniera specifica dot-like. In sintesi, il MCC presenta positività citoplasmatica a fenotipo diffuso nel 100% delle cellule neoplastiche per la sinaptofisina, positività citoplasmatica variabile

in termini percentuali per la cromogranina A, comunque sempre con fenotipo dot-like. Positività citoplasmatica dot-like in MCC è anche evidenziata con citocheratina 20 e neurofilamenti (18).

La diagnosi differenziale con localizzazione di carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) è un problema importante per i patologi. Sia MCC che SCLC esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini. Il marcatore che maggiormente contribuisce alla diagnosi differenziale è il TTF1, sempre negativo in MCC (19).

Islet1 (ISL1) è un marcatore neuroendocrino molto espresso nei tumori pancreatici ben differenziati ed è presente nel 90% dei MCC; se ne sconsiglia l'uso a fini di diagnostica differenziale in quanto esso colora intensamente i citoplasmi degli SCLC, dei carcinomi midollari della tiroide, dei feocromocitomi e dei neuroblastomi (18).

### **2.1.4 Diagnostica medico-nucleare**

Sebbene gli studi pubblicati in letteratura siano per lo più gravati da scarsa numerosità campionaria, le metodiche di imaging di medicina nucleare (biopsia del linfonodo sentinella e PET/TC con diversi radiofarmaci) possono fornire utili informazioni nella stadiazione, ristadiazione, nel sospetto di ripresa di malattia e per il management clinico dei pazienti con MCC. In particolare, in considerazione del comportamento clinico aggressivo del MCC, che è caratterizzato da invasione linfonodale ed elevato tasso di recidiva a 6-12 mesi dalla diagnosi iniziale, appare evidente come l'impiego delle metodiche medico-nucleari possa fornire utili dati per il management clinico: la PET/TC total-body per la stadiazione/ristadiazione e la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) per guidare l'approccio chirurgico.

#### **Linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella (LS)**

È noto come la presenza di metastasi linfonodali abbia un significato prognostico sfavorevole (20) e come la diagnosi possa essere difficile in quanto, in un terzo dei casi, sono presenti micrometastasi (21). La ricerca e successiva analisi patologica del LS è una metodica consolidata soprattutto nel carcinoma mammario e nel melanoma, ma con esperienze di rilievo anche nel MCC. La metodica permette di identificare il LS con un minimo traumatismo chirurgico, ha un'elevata sensibilità anche per le micrometastasi e riduce notevolmente i reperti di falsa negatività della semplice valutazione clinica.

In una review del 2011 che ha valutato 22 lavori, 75 dei 241 (31%) pazienti analizzati avevano una positività del LS e le recidive sono state 16 (21%), mentre in 166/241 (69%) pazienti la biopsia del LS (SLNB) risultava negativa con 17 (10%) recidive. Si segnala una minor sensibilità della metodica in caso di localizzazione della neoplasia nella regione testa-collo (22).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una casistica molto più ampia (23) in 403 pazienti: di questi, 128 (32%) avevano il LS positivo; 16 di questi 128 (12,5%) hanno sviluppato una recidiva (6 linfonodale, 10 a distanza). Dei 275 pazienti con negatività del LS, 27 (10%) sono andati incontro a recidiva (19 linfonodali, 8 a distanza). I pazienti con LS positivo avevano un più alto rischio di localizzazioni a distanza (OR 2,82; IC95% 1,089-7,347;  $p=0,037$ ). La frequenza di false negatività era del 13%.

In una review realizzata su 153 pazienti analizzati prospetticamente (24), Fields et al. (2011) riportano l'assenza di significative differenze in termini di recidive o morte fra pazienti con positività o negatività del LS. Il lavoro presenta comunque un importante limite metodologico: il 60% dei pazienti con SLNB positiva è stato sottoposto a radioterapia e/o chemioterapia vs il 7% dei pazienti negativi.

Nella stadiazione della malattia, in assenza di evidenza clinica e/o radiologica di interessamento secondario linfonodale, la metodica della SLNB è raccomandata. L'indicazione è più dubbia in caso di localizzazione della neoplasia nella regione testa-collo per una minor sensibilità della metodica in detta sede.

### **[18F]FDG-PET/TC**

Il ruolo della [18F]FDG-PET/CT nel MCC non è ancora chiaramente definito in quanto gli studi pubblicati includono campioni limitati di pazienti. Tuttavia, dai dati ad oggi disponibili la PET con [18F]FDG può fornire utili dati sia in fase di stadiazione, sia nella diagnosi di recidiva sia nella valutazione della risposta metabolica. Gli studi pubblicati dal 2010 ad oggi riportano come la PET/TC con [18F]FDG contribuisca a modificare lo stadio di malattia approssimativamente in un terzo dei casi ed il management in circa il 40% (25-30).

Concannon et al. (2010) riportano una modifica dello stadio nel 33% dei casi e del management nel 43% in una casistica di 18 pazienti (25). Questi dati sono stati confermati da Maury et al. nel 2011 su 15 pazienti (cambio di management nel 46% dei casi) (26). Nel 2013, Hawryluk et al. riportano l'analisi di 97 pazienti sottoposti a 270 scansioni PET/TC, sia in fase di stadiazione che nel sospetto di recidiva. In fase di stadiazione,



la [18F]FDG-PET/TC ha innalzato lo stadio nel 16% dei pazienti, mentre nella diagnosi della recidiva ha evidenziato localizzazioni metastatiche non note, soprattutto a livello dello scheletro e del midollo osseo (27). In un recente lavoro retrospettivo in cui sono stati analizzati 66 pazienti dello stesso centro (28) è stato riportato un cambiamento della strategia terapeutica in un terzo dei casi (33% in stadiazione, 32% durante il monitoraggio e 36% nella valutazione della risposta alla chemioterapia). Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo sono risultati rispettivamente 97%, 89%, 94% e 94%. Sono stati diagnosticati 4 casi incidentali di neoplasia, confermati istologicamente in un secondo momento (28).

Una revisione sistematica di 10 studi (329 pazienti, 549 scansioni PET in pazienti affetti da MCC) con metanalisi condotta su 6 studi (92 pazienti con MCC) sull'accuratezza diagnostica della PET o PET/TC con [18F]FDG (29) ha riportato un'elevata sensibilità e specificità della PET/TC con [18F]FDG (sensibilità 90%, IC95% 80-96; specificità 98%, IC95% 90-100; area sotto la curva ROC 0,96).

Un più recente lavoro (30) retrospettivo ha studiato 62 pazienti con MCC sottoposti a PET/TC con [18F]FDG nell'arco di 15 anni (1997-2015) presso il Peter MacCallum Cancer Centre (Australia). Le indicazioni alla PET erano la ristadiatione post-trattamento, il sospetto di ripresa o la valutazione per la terapia di salvataggio. Il piano terapeutico è stato registrato prima dell'esecuzione della PET e successivamente confrontato con il *management* post-PET (alto impatto = modifica dell'intento pre-PET; medio impatto = modifica del solo approccio radioterapico o della dose). Un alto impatto della PET/TC con [18F]FDG è stato riportato in 24/53 casi, mentre un impatto medio in 6/53 casi. La risposta metabolica completa è inoltre risultata associata alla sopravvivenza (31). Attualmente, quindi, la [18F]FDG PET/TC può essere considerata sia come completamento della stadiazione, sia come approfondimento diagnostico nel sospetto di recidiva e come valutazione della risposta alla terapia (qualora sia disponibile uno studio [18F]FDG PET/TC basale pretrattamento).

### **68Ga-SST PET/TC**

In un'elevata percentuale di casi, il MCC esprime i recettori della somatostatina, soprattutto il sottotipo 2, che possono essere evidenziati in vivo con radiofarmaci analoghi della somatostatina.

In letteratura è disponibile un limitato numero di casi studiati con scintigrafia con analoghi della somatostatina (Octreoscan). In particolare, uno studio di confronto tra FDG e Octreoscan (eseguiti entro 2 mesi) in 9 pazienti con MCC ha confermato la superiorità del [18F]FDG (31). Gli autori in particolare segnalano che in un'analisi per lesione, tutte le lesioni evidenziate dall'Octreoscan erano visibili anche nelle immagini ottenute con [18]FDG.

Recentemente, anche la PET/TC con radiofarmaci analoghi della somatostatina (68Ga-SST PET/TC) è stata impiegata in pazienti con MCC. Questa metodica ha infatti un'accuratezza diagnostica superiore alla scintigrafia con analoghi della somatostatina per lo studio di lesioni esprimenti i recettori della somatostatina. In uno studio retrospettivo condotto in un unico centro tedesco, 24 pazienti sono stati sottoposti a PET/TC con [68Ga]Ga-DOTATOC ed è stata osservata una sensibilità del 73% per le metastasi linfonodali, del 100% per quelle scheletriche e del 67% per quelle dei tessuti molli. Gli autori riportano inoltre una variazione del management terapeutico nel 13% dei casi (32).

### ***2.1.5 Significato ed evoluzione dell'immunoterapia nel carcinoma a cellule di Merkel***

In Europa sono circa 2500 le persone che ogni anno vengono colpite da MCC. Il 5-12% dei pazienti con MCC sviluppa malattia metastatica e meno del 20% dei pazienti con MCC metastatico sopravvive oltre i 5 anni. Con l'immunoterapia il panorama terapeutico e la stessa prognosi del MCC sono profondamente cambiati (33). Il MCC rappresenta una neoplasia tra le più indifferenziate della cute ed è caratterizzata da un alto tasso di recidiva sia dopo resezione chirurgica, sia dopo l'aggiunta di un trattamento radioterapico adiuvante (34). Un approccio definito "radicale" offre comunque una percentuale di recidiva del 35% a 3 anni anche in uno stadio precoce di malattia, come nel caso dello stadio I-II. Ritenendo il MCC una neoplasia neuroendocrina della cute, lo standard terapeutico degli ultimi anni si è sempre riferito ai regimi chemioterapici di combinazione dei derivati del platino + etoposide, regimi che, pur mostrando una certa attività in termini di RO, non riescono ad impattare favorevolmente sul TTP né sulla PFS. Le risposte non sono prolungate, con prognosi sfavorevole in caso di recidiva/progressione e un tasso di mortalità del 33% (35-38). I processi biologici che regolano lo sviluppo, la crescita e l'andamento prognostico del MCC sono strettamente dipendenti dal sistema immunitario dell'ospite. Infatti, nel MCC l'infiltrazione linfocitaria peri-tumorale ha un elevato valore predittivo di

prognosi e l'espressione genica dei linfociti CD8<sup>+</sup> è associata a una migliore prognosi in termini di sopravvivenza (39-40). Il MCC è più comune nella sindrome da immunodeficienza acquisita da infezione da HIV e in tutte quelle condizioni in cui esiste uno stato di immunosoppressione cronica come nei pazienti con linfoma non-Hodgkin, nei pazienti sottoposti a trapianto ed in terapia immunosoppressiva o nei pazienti neoplastici in generale (41-42). Anche la regressione spontanea e completa delle lesioni primitive, come si verifica in un ristretto sottogruppo di pazienti, può essere espressione di un equilibrio che potrebbe crearsi tra MCC e sistema immunitario. Infatti, questi pazienti hanno una prognosi migliore rispetto ai pazienti con una lesione primitiva ben individuata, suggerendo un migliore controllo della malattia da parte della risposta immunitaria (43-46). In un recente lavoro di Fazio et al. (2022) viene riportata una delle più ampie casistiche di MCC ad esclusiva localizzazione linfonodale senza evidenza del tumore primitivo o di metastasi a distanza. Dal 1996 al 2020, in 55 dei 310 pazienti con diagnosi revisionata e centralizzata di MCC si è osservato un vantaggio clinicamente e statisticamente significativo della linfadenectomia seguita dalla radioterapia in termini curativi similmente a quanto succede per i pazienti con MCC in stadio IIIB (47).

Il MCC può essere anche correlato al MCPyV. In tal caso il MCPyV si trova integrato nel DNA tumorale di cellule MCC nell'80% dei casi e induce sulla superficie delle cellule tumorali la comparsa di antigeni virali *non-self* che possono essere riconosciuti dai principali componenti dell'immunità innata e della più specifica immunità adattiva. Il "large-T antigene" prodotto durante l'integrazione di MCPyV inattiva il gene oncosoppressore RB1 e p53, che è funzionale alla diffusione virale e innesca i processi di oncogenesi (5, 48-50).

Il MCC non PyV-correlato, solitamente indotto dall'esposizione ai raggi UV, è associato allo sviluppo di mutazioni somatiche del DNA con forte incremento del *tumor mutational burden* (TMB). La consensuale formazione di neo-antigeni è responsabile della nota immunogenicità del MCC (51). L'iper-espressione di PD-L1 è una delle caratteristiche predominanti del MCC, sia virus-correlato che non, riscontrabile a carico non solo delle cellule neoplastiche ma anche delle cellule immunitarie infiltranti (52). Gli aspetti biologici ed immunologici descritti hanno reso il MCC un banco di prova ideale per la sperimentazione dell'immunoterapia, come già accaduto per altre neoplasie ad alta immunogenicità come il carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ed il melanoma.

Ad oggi, diversi inibitori dei checkpoint immunitari si sono dimostrati efficaci nel trattamento del MCC avanzato in prima linea ed in ulteriori linee di terapia. L'anti PD-1 pembrolizumab alle dosi di 2 mg/kg ogni 3 settimane per un massimo di 2 anni è stato valutato in uno studio di fase II, a braccio singolo, multicentrico, in pazienti non trattati in precedenza con MCC avanzato. L'obiettivo primario dello studio era *l'overall response rate (ORR)*.

**Pembrolizumab** è stato associato ad un ORR del 56% (59% in virus positivo e 53% in virus negativo), indipendentemente dall'espressione di PD-L1. Il tasso di PFS a 24 mesi è stato del 48,3% ed il PFS mediano era di 16,8 mesi, mentre il tasso di OS a 24 mesi era del 68,7% e la mOS non è stata raggiunta. Tra i 28 pazienti che hanno risposto, il tempo mediano alla risposta è stato di 2,8 mesi (range: da 1,5 a 9,7) con un'incoraggiante durata mediana della risposta. Gli eventi avversi di grado 3-4 correlati al trattamento sono stati registrati nel 96% e 28% dei pazienti, rispettivamente. Invece, gli eventi immuno-correlati più frequenti sono stati ipotiroidismo (6%), polmonite (6%), pancreatite (4%) ed eruzione maculopapulare (4%) con un'interruzione del trattamento nel 14% dei pazienti trattati (52).

Avelumab, un anticorpo umano IgG1 anti-PD-L1, è stato ampiamente indagato nel programma di studio di fase II chiamato **JAVELIN Merkel 200** che ha previsto due parti: **A, in pazienti pretrattati con chemioterapia, e B, in pazienti naïve.**

In entrambi i casi, avelumab veniva somministrato al dosaggio di 10 mg/kg ogni 2 settimane fino a conferma della progressione della malattia, effetti tossici inaccettabili o ritiro del consenso informato.

**Nei pazienti pretrattati con chemioterapia**, sebbene la percentuale di risposte obiettive ed il PFS siano risultate pressoché sovrapponibili a quelle note per la chemioterapia, in più dei due terzi dei pazienti responsivi la risposta ad avelumab durava almeno 1 anno, fatto completamente nuovo e molto più favorevole rispetto a quanto noto per la chemioterapia, che va aggiunto ad una OS di 13 mesi con avelumab rispetto ai quasi 6 per la chemioterapia. Da notare che il 36% dei pazienti era vivo a 2 anni (53). Inoltre, le risposte erano indipendenti dalla presenza di MCPyV e dall'espressione di PD-L1, ma un'analisi di sottogruppi ha suggerito una maggiore probabilità di risposta nei pazienti che avevano ricevuto meno linee precedenti di chemioterapia e con neoplasie esprimenti alti livelli di PD-L1 (53). Gli eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nel 70% dei pazienti e, nel 5%, erano di grado 3.

**Sulla base di questo studio, nel 2017 la Commissione Europea ha approvato avelumab in monoterapia per il trattamento del MCC metastatico indipendentemente dalla linea di terapia.**

Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati di un'analisi pianificata della parte B dello studio JAVELIN (54), che si riferisce ad un gruppo di 39 pazienti con MCC metastatico **trattati con avelumab in prima linea**. Il 7,7% e il 5,1% dei pazienti avevano ricevuto una precedente chemioterapia come trattamento adiuvante o per malattia localmente avanzata. L'attività clinica è stata valutata nei 29 pazienti che avevano un follow-up minimo di 3 mesi. L'obiettivo primario era il RR, mentre quelli secondari erano la durata della risposta, la PFS e l'OS. Si è osservato un tasso di risposte obiettive confermate del 62%; le risposte erano ongoing al momento dell'analisi nel 78% dei casi, con una durata della risposta a 6 mesi pari all'83%. Le percentuali di PFS e OS ad 1 anno negli 88 pazienti trattati erano del 30% (IC95% 21-41) e del 52% (IC95% 41-62), rispettivamente. L'OS mediana è stata di 12,9 mesi (IC95%; 7,5-non stimabile) con un ORR del 33%.

Sia in prima che in seconda linea i risultati degli studi hanno mostrato un plateau di PFS, che si raggiunge intorno ai 10-11 mesi, a dimostrazione del fatto che le neoplasie che rispondono tendono a mantenere la risposta. Pertanto, con l'immunoterapia, a differenza di quanto accade con la chemioterapia, il problema rimane la resistenza primaria, mentre la resistenza secondaria sembra irrisoria. In altre parole, la progressione tumorale dopo il primo anno è relativamente bassa.

In un'analisi *post hoc* (55) sono stati valutati gli eventi avversi immuno-correlati tra i pazienti con tumori solidi avanzati arruolati nello studio di fase I JAVELIN Solid Tumor (1650 pazienti) e in quello di fase II JAVELIN Merkel 200 (88 pazienti) e che avevano ricevuto avelumab. In quest'analisi gli autori, che hanno identificato le reazioni correlate all'infusione che si erano verificate  $\leq 2$  giorni dopo l'infusione e i sintomi che si sono verificati  $\leq 1$  giorno dopo l'infusione e si sono risolti  $\leq 2$  giorni dall'insorgenza, hanno concluso che avelumab è stato generalmente ben tollerato e con un profilo di sicurezza ben gestibile (55).

Infine, dai risultati di un'analisi di avelumab somministrato in pazienti con MCC metastatico in un programma di *expanded access program* (EAP) (56) condotto in 38 Paesi, è emerso che sui 240 pazienti valutabili i tassi di risposta obiettiva (47%) e di *disease control rate* (DCR) (61%) sono stati sovrapponibili a quelli dello studio registrativo e, quindi, hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di avelumab in questo setting di pazienti (56).

Anche il **nivolumab** è stato studiato quale anti-PD-1 nel MCC avanzato. In uno studio multicentrico, a braccio aperto, di fase I-II (**CheckMate 358**) (57) sono stati reclutati 25 pazienti con MCC naïve o precedentemente trattati. Nivolumab 240 mg è stato somministrato ogni 2 settimane fino a progressione o tossicità inaccettabili. Ad un follow-up mediano di 51 settimane, il RR è stato del 64%, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 e dallo stato di MCPyV, ma è risultato maggiore nei pazienti naïve al trattamento (71%) rispetto a quelli trattati in precedenza (63%) (57). A 3 mesi, i tassi di PFS e OS erano dell'82% e 92%, rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento di qualsiasi grado e di grado 3-4 sono stati riportati nel 68% e nel 20% dei pazienti. Il 12% dei pazienti ha interrotto nivolumab a causa della tossicità. Questi dati suggeriscono che l'immunoterapia potrebbe essere più efficace nei pazienti naïve al trattamento rispetto a quelli trattati in precedenza, ma questi risultati richiedono la convalida in coorti di pazienti più ampie (57).

Inoltre, sempre nel CheckMate 358, il **nivolumab** è stato studiato come terapia neoadiuvante (57) per valutare la sicurezza e la tollerabilità del farmaco sulla base degli eventi avversi relati al trattamento e nel ritardo della chirurgia. Tra gennaio 2016 e marzo 2019, 39 pazienti in stadio IIA-IV resecabile hanno ricevuto almeno una somministrazione di nivolumab. Tra i 36 pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia, 17 (47,2%) hanno avuto una risposta patologica completa. Inoltre, 33/39 pazienti valutabili radiologicamente che sono stati sottoposti a chirurgia, 18 (54,5%) hanno avuto una riduzione della neoplasia >30%. Le risposte erano indipendenti dallo stato del MCPyV, PD-L1 e dal *tumor mutational burden* (TMB). Dopo una mediana di follow-up di 20,3 mesi non erano state raggiunte la mediana di *recurrence free survival* (RFS) e neanche quella di *overall survival* (OS).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio **KEYNOTE-913**, studio di fase III, open label, a singolo braccio di I linea con **pembrolizumab** in pazienti affetti da MCC localmente avanzato o metastatico. Endpoint primario dello studio era l'ORR. Sono stati arruolati 55 pazienti. L'ORR è stato del 49%, con una OS mediana di 24,3 mesi (58).

Al momento della stesura delle presenti Linee guida, un altro studio con il farmaco retifanlimab (POD1UM-201), in pazienti con MCC localmente avanzato e metastatico, è in fase di sottomissione presso riviste scientifiche impattate e di cui si attendono i risultati.

**Quesito 35. Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici è indicata la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB)?**

Il MCC è un tumore clinicamente aggressivo, in cui a fronte di circa il 65% dei pazienti con malattia localizzata alla cute, circa il 26% presenta coinvolgimento linfonodale e l'8% metastasi a distanza. Inoltre, la malattia occulta può essere riscontrata in circa il 24% dei pazienti con linfonodi clinicamente negativi.

Dei 411 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi retrospettivi.

In uno studio su 156 casi di MCC, nei pazienti con linfonodi risultati patologicamente negativi le caratteristiche patologiche associate alla sopravvivenza sono state il coinvolgimento anatomico profondo, il pattern di crescita tumorale e la presenza di infiltrato linfocitario (59). Dal momento che le micrometastasi possono essere presenti in pazienti con linfonodi clinicamente non patologici, il ruolo della valutazione patologica nella stadiazione è fondamentale.

La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) è risultata superiore alla tomografia computerizzata (TC) in uno studio di 69 pazienti MCC: la TC ha mostrato una bassa sensibilità (47%) risultando falsamente negativa in 17 dei 32 casi risultati poi positivi alla SLNB (60). In uno studio condotto da Fields et al. in pazienti con MCC localizzato, i fattori associati alla positività della SLNB erano le dimensioni del tumore (25%  $\leq 2$  cm vs 45%  $> 2$  cm;  $p=0,02$ ) e la presenza di invasione vascolare (LVI) (55% LVI positiva vs 4% LVI negativa;  $p < 0,01$ ). Inoltre, i pazienti con SLNB positiva ricevevano più frequentemente un trattamento post-operatorio con radioterapia o chemioterapia (60% vs 7%;  $p < 0,01$ ). Con una mediana di follow-up di 41 mesi, ci sono state 16 (10%) recidive linfonodali locoregionali/a distanza, 11 (7%) morti per MCC e 27 (18%) morti per altre cause. L'incidenza cumulativa di recidiva o morte a 2 anni per MCC era rispettivamente del 12% e del 6%. Non si è osservata alcuna differenza in termini di recidiva o morte per MCC tra i pazienti SLNB positivi e negativi (23). In pazienti con MCC con linfonodi clinicamente negativi, la SLNB è risultata positiva in circa il 30-38% dei casi (61-62).

Nei pazienti con MCC che presentano linfonodi clinicamente negativi, la SNLB è raccomandata dalle Linee guida europee e americane in stadiazione per la precoce identificazione della malattia linfonodale occulta (63-64).

**Limiti:** I limiti principali degli studi analizzati riguardano il disegno dello studio, retrospettivo, e l'eterogeneità clinica della popolazione (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Beneficio all'esecuzione della SLNB è la possibilità di identificare precocemente la presenza di malattia occulta a livello linfonodale, cosa che rende la metodica SNLB fortemente raccomandata in stadiazione. Limiti all'esecuzione della SLNB sono rappresentati dalla possibilità che, in pazienti con alterate vie di drenaggio linfonodale, possa essere identificato più di un linfonodo sentinella.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (23, 59-61)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 36. Nella stadiazione di pazienti con MCC è indicata l'esecuzione della [18F]FDG PET/TC vs la sola tomografia computerizzata (TC) con mdc?**

Dei 135 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 5 studi di accuratezza diagnostica e 1 revisione sistematica.

Una revisione sistematica di 10 studi (329 pazienti, 549 scansioni PET in pazienti affetti da MCC) con una metanalisi condotta su 6 studi (92 pazienti con MCC) sull'accuratezza diagnostica della PET/TC con [18F]FDG ha evidenziato un'elevata sensibilità e specificità della PET/TC con [18F]FDG: sensibilità 90% (IC95% 80-96), specificità 98% (IC95% 90-100), area sotto la curva ROC 0,96 (29).

Il vantaggio dell'impiego della PET/TC con [18F]FDG nella stadiazione di pazienti con MCC è relativo soprattutto all'identificazione di lesioni secondarie a livello linfonodale locale e a distanza. Il MCC generalmente metastatizza a livello di linfonodi, cute, osso/midollo, polmone/pleura e fegato; meno frequentemente a carico di surrene, pancreas, cervello, reni, tessuti molli.



Gli studi pubblicati indicano come le informazioni derivate dalla PET comportino una modifica dello stadio di malattia in circa un terzo dei casi ed una variazione del management in circa il 40% (24-29).

In 7/12 casi studiati in stadiazione, la PET/TC ha modificato la stadiazione TC: in 6 casi la PET ha identificato lesioni non dimostrate dalla TC (linfonodi in 4 casi, metastasi a distanza in 2) mentre in 1 caso ha escluso la presenza di malattia attiva in un nodulo polmonare segnalato alla TC come compatibile per localizzazione secondaria (24).

Nel sottogruppo di pazienti descritto da Hawryluk et al. (27) e studiati con la PET/TC per stadiazione (n=29), la PET/TC ha identificato malattia locale in 12 pazienti, linfonodale in 11 e metastasi a distanza in 16 casi, con conseguente incremento dello stadio nel 5% (1/22) dei pazienti in stadio IIIA, nel 50% (4/8) dei pazienti in stadio IIIB e nel 100% dei pazienti in stadio IV (5/5).

In un recente lavoro retrospettivo in cui sono stati analizzati 66 pazienti dello stesso centro (27) è stato riportato come nel sottogruppo di pazienti valutati per stadiazione (n=18), la PET/TC abbia portato ad una variazione dello stadio di malattia nel 39% dei casi.

In uno studio monocentrico (65) condotto in un periodo di 15 anni (102 pazienti), la PET/TC eseguita in stadiazione in pazienti con MCC ha comportato una variazione dello stadio rispetto alla stadiazione TC nel 22% dei casi (incremento dello stadio nel 15% e riduzione dello stadio nel 5%).

Uno studio prospettico su 58 pazienti ha riportato un incremento dello stadio sulla base delle informazioni fornite dalla PET nel 26% dei casi e variazione del management nel 28% dei casi (66).

La PET/TC trova quindi indicazione nella stadiazione dei pazienti con MCC, in particolare se clinicamente considerati ad elevato rischio per malattia metastatica.

Infine, la PET/TC può dimostrare la presenza di concomitanti lesioni tumorali non attribuibili a MCC.

Tra i potenziali limiti vanno annoverati possibili reperti falsamente positivi (di natura infettivo/inflammatoria) e negativi (reperti di dimensioni <5 mm). Tra i benefici sono da ricordare innanzitutto l'elevata accuratezza nell'identificazione di sedi di neoplasia attiva (sia a livello locale che, soprattutto, a distanza), grazie al campo di vista esteso dalla base cranica alla radice delle cosce, con possibilità di estensione a tutto il corpo. Inoltre, va segnalata anche la possibilità di identificare concomitanti lesioni oncologiche non relate a MCC.

**Limiti:** I principali limiti di questi studi riguardano il disegno retrospettivo, la scarsa numerosità della popolazione studiata e l'eterogeneità clinica e biologica della popolazione (imprecisione).

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante alcuni possibili reperti falsamente positivi (di natura infettivo/inflammatoria) e negativi (reperti di dimensioni <5 mm), la PET/TC con [18F]FDG permette un'accurata stadiazione dei pazienti con MCC, in particolare ad elevato rischio per malattia metastatica, grazie all'ampio campo di vista. Possono essere documentate inoltre eventuali sedi di malattia [18F]FDG-avida (sia maligna che benigna).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nella stadiazione di pazienti con MCC l'esecuzione della [18F]FDG PET/TC dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (24-29)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 37.** Nei pazienti con MCC con localizzazione esclusivamente linfonodale regionale, primitivo ignoto e senza metastasi a distanza è raccomandabile lo stesso work up diagnostico-terapeutico del MCC a primitività nota?

La rarità della presentazione del MCC esclusivamente linfonodale regionale e il dibattito se sia una forma primitiva linfonodale o piuttosto una metastasi da primitivo occulto rendono limitata l'evidenza rispetto al quesito diagnostico-terapeutico. Al tempo stesso è quesito dall'importante rilevanza clinica, per cui se ne ritiene necessaria la formulazione.

Lo studio di Broida et al. (2022) (67) è uno studio americano multicentrico retrospettivo che su un totale di 415 pazienti individua 37 casi (9%) con MCC a primitivo sconosciuto. Di questi, la maggior parte presentava coinvolgimento linfonodale in particolare inguinale o ascellare, e il 24,3% era caratterizzato da metastasi a distanza (non oggetto del nostro quesito). Per quanto riguarda il trattamento, i pazienti con stadio IIIA trattati con dissezione radicale presentavano una percentuale di recidive inferiore. Gli autori commentano che il trattamento ottimale per il MCC a primitivo ignoto non è ancora definito, ma che pazienti con sola malattia linfonodale possono ricevere beneficio dal trattamento chirurgico con dissezione radicale, quindi seguendo il medesimo approccio terapeutico rispetto a pazienti con MCC a primitivo noto.

In un altro studio di Deneve et al. (2012) (68), sempre americano e retrospettivo ma monocentrico, sono stati identificati come MCC a primitivo sconosciuto 38 casi (12%) da un database di 321 pazienti con MCC. L'età media era di 67 anni e il 79% era composto da uomini. La sede di coinvolgimento linfonodale era cervicale nel 58% dei casi, ascellare/epitrocleare nel 21% e inguinale/iliaca nel 21%. La maggior parte dei pazienti (76%) è stata sottoposta a dissezione linfonodale regionale completa, 10 sono stati sottoposti a dissezione e radioterapia adiuvante e 16 sono stati sottoposti a dissezione seguita da chemio-radioterapia. A 6 pazienti è stata somministrata chemioterapia in associazione a radioterapia senza intervento chirurgico (16%), mentre la sola radioterapia è stata somministrata a 3 (8%). Il 34% dei pazienti ha sviluppato una recidiva e 10 pazienti sono deceduti. Non è stata riscontrata nessuna comparsa di malattia nel sito primario in tutti i casi. Le conclusioni degli autori sono che il MCC a interessamento linfonodale da primitivo sconosciuto è una malattia rara che colpisce principalmente gli uomini anziani. Gli approcci terapeutici, nella maggior parte dei pazienti, sono integrati multimodali consistenti in chirurgia, chemioterapia e radioterapia adiuvante.

Nello studio monocentrico italiano di Fazio et al. (2022) (47) sono stati individuati retrospettivamente 55 pazienti, su un totale di 310 diagnosticati e trattati dal 1996 al 2020, che presentassero interessamento linfonodale come unica sede di malattia in assenza di metastasi a distanza, e con primitivo ignoto. L'età media era di 64 anni e la maggioranza era composta da uomini. Dopo un follow-up mediano di 4,3 anni, il tasso di sopravvivenza libera da recidiva (RFS) a 5 anni è stato pari a 56,6 (IC95% 42-68,8) e il tasso di sopravvivenza (CSS) è stato del 68,5 (IC95% 52,8-79,9) per l'intera popolazione. I 36 pazienti (65,5%) sottoposti a linfadenectomia (LND) + radioterapia (RT) ± chemioterapia hanno avuto un tasso di RFS a 5 anni dell'87,2% (IC95% 65,5-95,7) e un tasso di CSS a 5 anni del 90,5% (IC95% 67-97,5), che risultavano migliori rispetto a coloro che ricevevano solo chirurgia. In analisi multivariata, il beneficio in termini di sopravvivenza per pazienti trattati con dissezione seguita da RT si è mantenuto significativo.

Un ulteriore studio multicentrico americano retrospettivo di Tarantola et al. (2013) su 23 pazienti con MCC a primitivo sconosciuto supportava una prognosi migliore a parità di coinvolgimento linfonodale per pazienti con MCC a primitivo sconosciuto rispetto a quelli con primitivo noto, e confermava come trattamento di prima linea la dissezione radicale seguita in alcuni pazienti da radioterapia o chemioterapia (69).

**Limiti:** Tutti gli studi presentano limiti simili legati al numero ridotto di pazienti (in 2/4 provenienti da un singolo centro); disegno retrospettivo che non ha consentito di controllare le variabili raccolte; eterogeneità di presentazione di malattia (come sede linfonodale); eterogeneità di trattamenti soprattutto per quanto riguarda l'approccio sistemico; inoltre, tutti i pazienti inclusi sono stati trattati e seguiti in centri di riferimento di terzo livello e quindi i risultati potrebbero non essere rappresentativi per una popolazione di MCC seguiti al di fuori di tali centri. Per quanto riguarda l'approccio diagnostico, il limite maggiore è la mancanza di una chiara definizione di inquadramento clinico/radiologico della malattia a primitività ignota, per cui si rimanda alla stadiazione del MCC, mancando dati specifici per una differente stadiazione.

**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti con MCC a primitivo ignoto ed esclusiva localizzazione linfonodale, la possibilità di effettuare il trattamento integrato chirurgia/radioterapia consente una gestione della malattia con riduzione del rischio di recidiva e le tossicità del trattamento integrato sono giustificate dai migliori risultati in senso oncologico. L'associazione del trattamento radiante con chemioterapia comporta lo sviluppo di tossicità importanti, senza che si abbia al contempo un incremento sensibile del beneficio in termini di controllo di malattia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con MCC con localizzazione esclusivamente linfonodale regionale, primitivo ignoto e senza metastasi a distanza si dovrebbe prendere in considerazione lo stesso work up diagnostico-terapeutico del MCC a primitività nota (47, 67-69)	Forte a favore
COI: Dr. F. Spada, Dr. D. Zerini, Dr. M.C. Grana e Dr. E. Pennacchioli astenuti dalla votazione della raccomandazione		

## Bibliografia

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol. 1972; 105:107-10.
2. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1993; 29:143-56.
3. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. Dermatol Surg. 2013; 39:232-8.
4. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. J Clin Invest. 2012; 122:4645-53.
5. Bhatia K, Goedert JJ, Modali R, et al. Immunological detection of viral large T antigen identifies a subset of Merkel cell carcinoma tumors with higher viral abundance and better clinical outcome. Int J Cancer. 2010; 127:1493-6.
6. Robak E, Biernat W, Krykowski E, et al. Merkel cell carcinoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine and rituximab. Leuk Lymphoma. 2005; 46:909-14.

7. Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, et al. Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma. A population based study of 335 cases with neuroendocrine skin tumour. *Br J Haematol.* 2012; 157:457-62.
8. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017; 71:53-69.
9. Stang A, Becker JC, Nghiem P, et al. The association between geographic location and incidence of Merkel cell carcinoma in comparison to melanoma: an international assessment. *Eur J Cancer.* 2018; 94:47-60.
10. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(3):375-81.
11. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma: demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol.* 2010; 37:20-7.
12. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017; 71:53-69.
13. Jalilian C, Chamberlain AJ, Haskett M, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2013; 169:294-7.
14. Harting MS, Ludgate MW, Fullen DR, et al. Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66:923-7.
15. Iyer JG, Storer BE, Paulson KG, et al. Relationships among primary tumor size, number of involved nodes, and survival for 8044 cases of Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(4):637-43.
16. Spada F, Bossi P, Caracò P, et al. Nationwide multidisciplinary consensus on the clinical management of Merkel cell carcinoma: a Delphi panel. *J Immunother Cancer.* 2022; 10(6):e004742.
17. Llombart B, Monteagudo C, Lopez-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. *Histopathology.* 2005; 46(6):622-34.
18. McCalmont TH. Paranuclear dots of neurofilament reliably identify Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2010; 37(8):821-3.
19. Zur Hausen A, Rennspies D, Winnepenninckx V, et al. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res.* 2013; 73(16):4982-7.
20. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63(5):751-61.
21. Gupta SG, Wang LC, Penas PF, et al. Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: the Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol.* 2006; 142:685-90.
22. Salguero-Fernández I, Rios-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Sentinel lymph node in nonmelanoma skin cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(8):589-98.
23. Shibayama Y, Imafuku S, Takahashi A, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with Merkel cell carcinoma: statistical analysis of 403 reported cases. *Int J Clin Oncol.* 2015; 20(1):188-93.
24. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:2529-37.
25. Concannon R, Larcos GS, Veness M. The impact of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: results from Westmead Hospital, Sydney, Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(1):76-84.
26. Maury G, Dereure O, Du-Thanh A, et al. Interest of (18)F-FDG PET-CT scanning for staging and management of Merkel cell carcinoma: a retrospective study of 15 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(12):1420-7.
27. Hawryluk EB, O'Regan KN, Sheehy N, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging in Merkel cell carcinoma: a study of 270 scans in 97 patients at the Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4):592-9.
28. George A, Girault S, Testard A, et al. The impact of (18)F-FDG-PET/CT on Merkel cell carcinoma management: a retrospective study of 66 scans from a single institution. *Nucl Med Commun.* 2014; 35(3):282-90.
29. Treglia G, Kakhki VR, Giovanella L, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14:437-47.
30. Byrne K, Siva S, Chait L, et al. 15-year experience of 18F-FDG PET imaging in response assessment and restaging after definitive treatment of Merkel cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2015; 56(9):1328-33.
31. Lu Y, Fleming SE, Fields RC, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 111In pentetreotide scan for detection of Merkel cell carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2012; 37(8):759-62.
32. Buder K, Lapa C, Kreissl MC, et al. Somatostatin receptor expression in Merkel cell carcinoma as target for molecular imaging. *BMC Cancer.* 2014; 14:268.
33. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8<sup>th</sup> edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23:3564-71.

34. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 2005; 23:2300-9.
35. Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. Merkel cell carcinoma in the age of immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res.* 2018; 24:2035-43.
36. Hasan S, Liu L, Triplet J, et al. The role of postoperative radiation and chemoradiation in Merkel cell carcinoma: a systematic review of the literature. *Front Oncol.* 2013; 3:e276.
37. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005; 89:1-4.
38. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:375-81.
39. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: a clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* 2004; 31:217-23.
40. Paulson KG, Iyer JG, Tegeder AR, et al. Transcriptome-wide studies of merkel cell carcinoma and validation of intratumoral CD8+ lymphocyte invasion as an independent predictor of survival. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1539-46.
41. Chan IS, Bhatia S, Kaufman HL, et al. Immunotherapy for Merkel cell carcinoma: a turning point in patient care. *J Immunother Cancer.* 2018; 6:23.
42. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002; 359:497-8.
43. Goh G, Walradt T, Markarov V, et al. Mutational landscape of MCPyV-positive and MCPyV-negative Merkel cell carcinomas with implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2016; 7:e3403.
44. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2013; 39:232-8.
45. Chen KT, Papavasiliou P, Edwards K, et al. A better prognosis for Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Am J Surg.* 2013; 206:752-7.
46. Rodig SJ, Cheng J, Wardzala J, et al. Improved detection suggests all Merkel cell carcinomas harbor Merkel polyomavirus. *J Clin Invest.* 2012; 122:4645-53.
47. Fazio N, Maisonneuve P, Spada F, et al. Nodal Merkel cell carcinoma with unknown primary site and no distant metastasis: a single-center series. *Cancers.* 2022; 14(19):4777.
48. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:433-40.
49. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Five hundred patients with Merkel cell carcinoma evaluated at a single institution. *Ann Surg.* 2011; 254:465-75.
50. Schadendorf D, Nghiem P, Bhatia S, et al. Immune evasion mechanisms and immune checkpoint inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2017; 6:e1338237.
51. Tadmor T, Liphshitz I, Aviv A, et al. Increased incidence of chronic lymphocytic leukaemia and lymphomas in patients with Merkel cell carcinoma. A population based study of 335 cases with neuroendocrine skintumour. *Br J Haematol.* 2012; 157:457-62.
52. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 374:2542-52.
53. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:1374-85.
54. Walker WJ, Lebbè C, Grignani G, et al. Avelumab expanded access program for patients with mMCC demonstrated efficacy and safety in a real world setting, consistent with the results from JAVELIN Merkel 200, and provided a treatment for patients with limited options. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1):e000313.
55. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: a pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer.* 2018; 124(9):2010-7.
56. Walker JH, Lebbè C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1):e000313.
57. Topalian SL, Bathia S, Amin A, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable Merkel cell carcinoma in the CheckMate 358 Trial. *JCO.* 2020; 38(22):2476-87.
58. Mortier L, Villabona L, Lawrence B, et al. Pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma: results from the single-arm, open-label, phase III KEYNOTE-913 Study. *Am J Clin Dermatol.* 2024; 25(6):987-96.
59. Andea AA, Coit DG, Amin B, et al. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer.* 2008; 113:2549-58.
60. Colgan MB, Tarantola TI, Weaver AL, et al. The predictive value of imaging studies in evaluating regional lymph node involvement in Merkel cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:1250-6.
61. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. *Br J Dermatol.* 2016; 174:273-81.



62. Sims JR, Grotz TE, Pockaj BA, et al. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: the Mayo Clinic experience of 150 patients. *Surg Oncol.* 2018; 27:11-7.
63. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al. Merkel cell carcinoma, version 1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16(6):742e774.
64. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015; 51(16):2396e2403.
65. Siva S, Byrne K, Seel M, et al. 18F-FDG-PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in the staging of Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience. *J Nucl Med.* 2013; 54:1223-9.
66. Poulsen M, Macfarlane D, Veness M, et al. Prospective analysis of the utility of 18-FDG-PET in Merkel cell carcinoma of the skin: a Trans Tasman Radiation Oncology Group study, TROG 09:03. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018; 62(3):412-9.
67. Broida SE, Chen XT, Baum CL, et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary: clinical presentation and outcomes. *J Surg Oncol.* 2022; 126(6):1080-6.
68. Deneve J, Messina JL, Marzban SS, et al. Merkel cell carcinoma of unknown primary origin. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(7):2360-6.
69. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Unknown primary Merkel cell carcinoma: 23 new cases and a review. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(3):433-40.

## 2.2 Malattia localizzata

**Quesito 38. Nel carcinoma a cellule di Merkel in stadio localizzato il trattamento locale prevede un margine di resezione chirurgica di 1-2 cm?**

Il trattamento iniziale del MCC primitivo prevede la resezione adeguata del tumore primitivo. Le attuali Linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) e EDF/EADO/EORTC (European Dermatology Forum/European Association of Dermato-Oncology/European Organization for Research and Treatment of Cancer) raccomandano una resezione con un margine di 1-2 cm fino alla fascia muscolare o al pericranio, quando clinicamente possibile (1-2).

Dalla revisione della letteratura, dei 213 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi. La resezione chirurgica ampia è risultata migliore di altre modalità di trattamento locale (ad es. terapia fotodinamica, crioterapia, escissione laser, biopsia escissionale) in una revisione su 6401 casi estrapolati dal SEER database (3). Il margine di resezione chirurgico più adeguato non è stato definito in alcun trial comparativo.

In una revisione pubblicata nel 2018 sono stati riportati i dati relativi a 240 pazienti sottoposti a resezione chirurgica del tumore primitivo tra il 2000 e il 2015 al Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida (4).

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base dei seguenti margini di resezione definiti sulla base della descrizione dell'intervento chirurgico: 1 cm, 1,1-1,9 cm e  $\geq 2$  cm. L'endpoint primario dello studio era la recidiva locale (local relapse, LR). Endpoint secondari la OS e la DSS. Non si è osservata alcuna differenza in

LR, OS e DSS tra i pazienti sottoposti a resezione con margini di 1 cm e quelli che hanno avuto margini di resezione più ampi. In questo lavoro l'incidenza di LR è stata del 4,2%, che non è in linea con l'incidenza di LR riportata in altre pubblicazioni la quale varia dal 25% al 40% (5-6). All'analisi uni e multivariata nessun parametro clinico-patologico è risultato predittivo in maniera significativa sulla recidiva locale, ad eccezione dell'invasione angiolinfatica e della radioterapia adiuvante.

Questa osservazione, pur necessitando di ulteriori conferme, ci permette di indicare la resezione ampia, con margine laterale a 1-2 cm e margine profondo alla fascia muscolare esclusa, per il trattamento locale del MCC primitivo.

Un'alternativa alla chirurgia ampia è rappresentata dalla chirurgia micrografica di Mohs, che ha il vantaggio del controllo istologico dei margini laterali e profondi risparmiando il tessuto sano. Studi retrospettivi considerano la tecnica efficace, mentre non esistono trial prospettici comparativi. Il limite della chirurgia di Mohs nel MCC e in altri tumori cutanei è il margine microscopico, accettabile solo nelle aree anatomiche critiche ed evidentemente diverso dal margine chirurgico ampio.

**Limiti:** Studio retrospettivo, monocentrico ad alto rischio di bias. Inoltre, la mancata identificazione di fattori predittivi della recidiva locale è verosimilmente legata al basso numero di recidive osservato (imprecisione).

**Bilancio beneficio/danno:** In assenza di un trial prospettico randomizzato, quest'analisi retrospettiva mostra che il margine di resezione di 1 cm associato alla RT è un trattamento adeguato nel caso del MCC localizzato, ad eccezione dei pazienti a rischio ultra-basso. Un ulteriore vantaggio del risparmio sul margine di resezione è la riduzione delle ricostruzioni plastiche per la sintesi della sutura chirurgica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel MCC in stadio localizzato, quando sottoposto a chirurgia resettiva, l'ottenimento di un margine di resezione chirurgica di 1-2 cm dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (3-6)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		



**Quesito 39. Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia in associazione ad RT dovrebbe essere presa in considerazione?**

Dei 652 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 6 studi sono stati inclusi: 4 studi retrospettivi, 1 studio osservazionale ed infine 1 studio prospettico non randomizzato.

Lo studio pubblicato da Lee et al. (2019), con disegno di tipo osservazionale di coorte su un campione di 163 pazienti affetti da MCC e raccolti prospetticamente con LS positivo trattati dal 2006 al 2017, ha analizzato le differenze nell'outcome in termini di Merkel specific disease survival (MCCSS), disease-free survival (DFS), nodal recurrence-free survival (NRFS) e distant recurrence-free survival (DRFS) in base al differente trattamento ricevuto dai pazienti dopo la SLNB (7). La scelta del trattamento effettuato dopo la SLNB era su base esclusivamente clinica: gli autori specificano che nel loro centro il trattamento generalmente raccomandato è la CLND (*completion lymph node dissection*), mentre la RT è offerta ai pazienti con elevato rischio operatorio o che non acconsentono a eseguire l'intervento chirurgico. Sul totale dei 163 pazienti inseriti, 137 avevano effettuato la CLND e 26 radioterapia (RT). Dopo un follow-up mediano di 1,9 anni non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi in termini di MCCSS (a 5 anni: 71% vs 64%), DFS (52% vs 61%), NRFS o DRFS; tali risultati sono stati poi confermati all'analisi multivariata dopo stratificazione per i principali fattori di differenze tra i due gruppi (i pazienti trattati con CLND erano più giovani e presentavano un tumor burden maggiore nel LS). Tuttavia, i pazienti con positività ai linfonodi non-sentinella mostravano un decorso clinico sfavorevole rispetto ai pazienti con linfonodi non-sentinella non coinvolti. Gli autori concludono quindi che non vi sono differenze nell'outcome tra CLND e RT nel setting di pazienti selezionati e in base al loro algoritmo terapeutico, mentre la presenza di positività ai linfonodi non-sentinella dovrebbe essere utilizzata come marcatore di prognosi peggiore. Lo studio non riporta dati relativi a effetti collaterali dei due trattamenti (non sono riportati gli outcome negativi). Lo studio di Cramer et al. (2020) analizza 447 pazienti con MCC e LS positivo individuati in maniera retrospettiva nell'ambito del National Cancer Database statunitense (8). Erano esclusi i pazienti con evidenza clinica o radiologica di interessamento linfonodale. I pazienti sono stati raggruppati in base al tipo di terapia ricevuta dopo SLNB positiva includendo osservazione, CLND, RT adiuvante o CLND e RT adiuvante. I pazienti trattati con CLND e RT adiuvante sono stati trattati come gruppo di riferimento in quanto rappresentavano il 48,3% del campione. L'outcome primario considerato

è stata la OS. Dopo SLNB positivo, 71 pazienti hanno effettuato solo osservazione clinica (15,9%), la CLND è stata eseguita in 64 pazienti (15,2%), la RT adiuvante come monoterapia senza CLND è stata eseguita in 216 pazienti (48,3%) mentre CLND e RT adiuvante sono stati eseguiti in 96 pazienti (21,5%). I pazienti trattati con CLND e RT adiuvante erano più giovani. I pazienti trattati con CLND da sola o in combinazione con RT adiuvante presentavano meno comorbidità. Il follow-up mediano è risultato di 33 mesi. I risultati non evidenziavano differenze in termini di OS in base all'impiego o meno di CLND (a 3 anni: 69,3% in presenza di CLND e 63,9% senza). Invece la RT adiuvante è stata associata a un significativo beneficio (a 3 anni: 70,5% vs 49,2%;  $p=0,001$ ). Considerando CLND e RT, la sopravvivenza a 3 anni è risultata 50% senza entrambe, 52,9% con CLND ma senza RT, 67,9% con RT da sola e 79,5% con entrambe ( $p=0,008$ ). Tali risultati sono stati confermati anche nell'analisi multivariata, in cui la CLND da sola non è risultata associata a beneficio in termini di OS. Invece la RT da sola o in associazione con CLND si è confermata fattore prognostico favorevole. Perez et al. (2019) hanno condotto uno studio retrospettivo in una singola istituzione nel 2019 esaminando 71 pazienti affetti da MCC con positività alla SLNB (9). Dopo 22 mesi di follow-up i tassi di recidiva regionale sono stati del 7,5% per i pazienti sottoposti a SLNB e RT adiuvante, 9% per i pazienti sottoposti a CLND senza RT adiuvante e 0% per i pazienti sottoposti a CLND e RT adiuvante. La OS non risultava significativamente diversa nei gruppi, così come la distant metastasis-free survival. Lo studio riportava anche outcome di danno, riscontrando 6 pazienti con infezioni del sito chirurgico e 3 con linfedema sintomatico.

Nello studio di Fang et al. (2010) sono stati inclusi 50 pazienti con coinvolgimento linfonodale di MCC alla presentazione e dati di follow-up adeguati (10); di questi, 43 pazienti sono stati arruolati e seguiti prospetticamente. Presentavano malattia linfonodale microscopica (stadio IIIA) 26 pazienti, mentre 24 presentavano coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente (stadio IIIB).

Per quanto riguarda i pazienti con positività al SLNB, 19 hanno eseguito RT da sola e 7 RT + CLND, nessuno ha sviluppato una recidiva dopo un follow-up mediano di 18 mesi. Per quanto riguarda i pazienti con linfonodi palpabili, il tasso di sopravvivenza libera da recidiva regionale a 2 anni risultava del 78% e del 73% nei gruppi di RT ( $n=9$ ) e CLND  $\pm$  radioterapia ( $n=15$ ) con un follow-up mediano di 16 mesi.

Per quanto riguarda la *disease-specific survival* (DSS) nel gruppo con coinvolgimento linfonodale microscopico, la DSS a 2 anni è risultata 83% e 100% rispettivamente nel gruppo trattato con RT e in quello

trattato con CLND. Nel gruppo dei pazienti con coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente, la DSS a 2 anni è risultata rispettivamente 73% e 59%.

Lo studio di Fields et al. (2011) analizza retrospettivamente un gruppo di 153 pazienti affetti da MCC, di cui 45 con SLNB positiva trattati nel periodo 1996-2010 in un singolo centro (11). Vengono analizzati i trattamenti effettuati dopo la SLNB, e gli autori riportano come il 47% abbia ricevuto CLND, il 60% chemioterapia e 23/45 (51%) RT (sia dopo la CLND sia in assenza di CLND). Per quanto riguarda il decorso clinico successivo, nel gruppo dei 23 pazienti con LS positivo che hanno ricevuto RT nodale come parte della loro terapia (adiuvante o terapeutica) nessuno ha avuto recidiva nodale. Nei 13 pazienti con LS positivo che hanno ricevuto chemioterapia sistemica come parte della loro terapia adiuvante si è verificata una recidiva a distanza, mentre 2 pazienti tra i 32 che non hanno ricevuto terapia sistemica adiuvante hanno sviluppato una recidiva a distanza. Gli autori concludono che la decisione se effettuare CLND o RT è da prendere considerando rischi e benefici e le caratteristiche cliniche del paziente, mentre non confermano l'attività clinica della chemioterapia adiuvante. Lo studio non riporta dati relativi a effetti collaterali dei due trattamenti (non sono riportati gli outcome negativi).

Lo studio di Santamaria-Barria et al. (2013) è uno studio retrospettivo osservazionale condotto su 161 pazienti affetti da MCC trattati in una singola istituzione tra il 1980 e il 2010, all'interno dei quali vengono indicati 35 pazienti in stadio III (IIIA e IIIB) trattati in maniera eterogenea con CLND, RT o chemioterapia. L'impiego della chemioterapia non mostrava vantaggi in termini di recidive locali o a distanza o in base al recurrence-free survival (12).

**Limiti:** Non esistono studi prospettici randomizzati che considerino il decorso di pazienti con MCC in stadio III trattati con differenti modalità (CLND vs follow-up vs RT). Gli studi pubblicati presentano bias di selezione (i due gruppi non sono randomizzati o bilanciati), indirectness (difficoltà di trasferire i risultati ottenuti alla tipologia dei pazienti considerati nel quesito in quanto la scelta tra CLND e RT è stata effettuata in base a criteri clinici, tra cui la decisione del paziente) e imprecisione (spesso basso numero di pazienti). Non riportano dati di outcome negativi conclusivi sulle differenti modalità di trattamento. Non ci sono studi che confrontino il decorso clinico in base alla presenza di coinvolgimento linfonodale microscopico o clinicamente evidente. I

lavori riportati in letteratura sono eterogenei per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti (coinvolgimento linfonodale microscopico vs clinicamente evidente), outcome, scelta dei trattamenti.

**Bilancio beneficio/danno:** In base alle prove a disposizione, dopo attenta valutazione con il paziente, può essere giudicato favorevole il rapporto rischio/beneficio della procedura chirurgica (*wide local excision* + CLND) in associazione tuttavia alla RT adiuvante. Il beneficio della CLND da sola non è dimostrato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione in associazione a RT adiuvante (7-12)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 40. Nel MCC localmente avanzato non resecabile, la RT dovrebbe essere presa in considerazione vs chemioterapia con platino-etoposide?**

Non sono noti studi randomizzati o di confronto tra radioterapia e chemioterapia nel MCC. Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 5 studi tra cui una metanalisi di singoli case-report o serie di casi.

La revisione sistematica e metanalisi di Patel et al. (2018) ha incluso 18 studi (comprendenti studi retrospettivi, prospettici e case report) per un totale di 68 pazienti analizzati; sono stati inclusi solo pazienti trattati con RT in monoterapia: 71% in stadio I-II, dei quali il 50% sottoposto a RT sul T ed il 50% su T + N. Il 29% dei pazienti era in stadio III e tutti questi sono stati trattati con RT locoregionale: il follow-up mediano era di 18,9 mesi (range 4-53 mesi). La dose media sul T era di 52,2 Gy (range 20-70 Gy) e sui linfonodi regionali era di 51,5 Gy (range 20-70 Gy).

Il tasso di recidiva locale nei pazienti in stadio III è stato del 60% (2 recidive locoregionali, 4 metastasi a distanza e 6 non specificate). Nel gruppo irradiato con RT locoregionale ci sono stati 7 pazienti morti per la malattia (13). I dati della metanalisi di Patel et al. (2018) consentono di affermare che nei pazienti con MCC non resecabile in stadio I-III la radioterapia esclusiva offre risultati comparabili con altri trattamenti non chirurgici, tra cui la chemioterapia per fusione (14-15). Inoltre, gli effetti collaterali del trattamento radiante, come atrofia cutanea, fibrosi, teleangiectasie e anomalie di pigmentazione, sono risultati in genere lievi o moderati, con complicanze severe solo nell'1% dei pazienti (16).

La chemioterapia comunque è da riservare alla malattia metastatica, dove peraltro non ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza come mostrato in una review del 2018 (17) dove si analizzavano, tra gli altri, 6 studi riguardanti la chemioterapia di cui 2 serie di casi, 2 studi retrospettivi osservazionali, 1 trial di fase I ed 1 trial di fase II. Inoltre, l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia esclusiva potrebbe avere un razionale radiosensibilizzante, anche se ci sono dati limitati in questo senso. Tuttavia, in relazione alla potenziale immunosoppressione della chemioterapia ci potrebbe addirittura essere un effetto detrimentalmente (18).

**Limiti:** I limiti delle metanalisi di Patel et al. sono da mettere in relazione al basso livello di evidenze dei lavori analizzati: tale livello è stato determinato usando i criteri dell'Oxford Center for Evidence-based Medicine. In particolare, la metanalisi si basa su studi retrospettivi (singoli case-report o serie di casi), molti dei quali non comparativi e con un basso numero di pazienti. Inoltre, pochi pazienti sono stati trattati con RT in monoterapia e mancano informazioni sulle tecniche di RT utilizzate e sulla durata del follow-up.

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce dei dati di letteratura in termini di efficacia e tossicità, la RT in monoterapia potrebbe essere un'opzione nei pazienti con MCC localmente avanzato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile, la RT può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide (14-18)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 41. Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale la RT adiuvante sul primitivo è indicata vs follow-up?**

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, una sola revisione sistematica di studi osservazionali è stata inclusa.

Petrelli et al. nel 2019 (19) hanno pubblicato una revisione sistematica e metanalisi con disegno di tipo osservazionale, trasversale in cui sono stati considerati 17.179 pazienti osservati in 29 studi pubblicati tra il 1990 e il 2018 con almeno 20 pazienti per studio. Il 78% degli studi includeva pazienti con MCC in stadio I-II, il 18% in stadio III, nel 3% lo stadio era sconosciuto e nell'1% era stadio IV. Il 54% dei pazienti aveva una localizzazione della sede di T nel distretto testa-collo. Obiettivi primari dello studio erano la OS e la DFS,

mentre quelli secondari erano la DFS locale, locoregionale ed a distanza. Lo studio ha osservato una significativa differenza in OS a favore della RT adiuvante vs follow-up con HR 0,81 (IC95% 0,75-0,86;  $p < 0,001$ ).

La RT adiuvante ha migliorato la DFS locale e locoregionale (HR 0,45; IC95% 0,32-0,62;  $p < 0,001$ ) ma non la DFS a distanza; il maggior vantaggio in DFS è per gli stadi intermedi con recidive locali e locoregionali diminuite dell'80% e del 70%, rispettivamente (19).

**Limiti:** I limiti dello studio sono legati alla natura retrospettiva ed osservazionale ad alto rischio di bias e all'eterogeneità dei dati di molti studi inseriti nella metanalisi. Publication bias per OS valutato con Egger test ( $p=0,07$ ). Mancano dati su tossicità acute e follow-up a lungo termine (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione dell'impatto su DFS e OS e delle tossicità correlate, il bilancio beneficio/danno per la RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo in pazienti con MCC radicalmente operato appare favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale, la RT adiuvante sulla sede del tumore primitivo può essere presa in considerazione eccetto che negli stadi I con T <2 cm N0 rispetto al follow-up (19)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 42. Nei pazienti operati per MCC con pN+ o LS positivo la RT adiuvante sui linfonodi regionali è indicata vs follow-up?**

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, è stato incluso 1 studio.

Jouary et al. (2012) hanno pubblicato uno studio randomizzato controllato: sono stati inseriti 83 pazienti di cui 39 nel gruppo RT sulla sede di T + N e 44 pazienti con radioterapia solo sulla sede di T (20).

I pazienti inclusi avevano un MCC in stadio I con conferma istologica ed immunoistochimica, erano stati sottoposti ad asportazione chirurgica di T radicale con almeno 1,5 cm di margine e sede di T con singolo sito di drenaggio linfonodale (escluse sedi del tronco e sedi mediali del testa-collo). I pazienti dovevano iniziare la RT entro 6 settimane dall'intervento chirurgico e non dovevano avere fatto già RT in quella sede.

La RT era erogata con tecnica mista fotoni/elettroni 50 Gy + 10 Gy boost sul letto tumorale di T (2 Gy/fraz.) e nel gruppo che irradiava anche N 50 Gy (2 Gy/fraz.) sulla sede di drenaggio linfonodale, il tutto prescritto all'isodose del 90%. Endpoint primari dello studio erano la OS e la probabilità di recidiva locale (PRR); endpoint secondari la PFS e tolleranza alla RT. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa né in OS ( $p=0,989$ ) né in PFS ( $p=0,4$ ), ma una significativa riduzione della PRR (0% vs 16,7%,  $p < 0,007$ ) nel braccio con RT anche sulle sedi di drenaggio linfonodale. Tossicità cutanea radio-indotta di grado 1 e 2 è stata osservata nell'area del tumore primitivo nel 19,3% e 7,2% dei casi, rispettivamente, senza differenze significative tra i 2 gruppi ( $p=0,051$ ). Sei pazienti hanno presentato tossicità severa di grado 2 (4 dei quali con ulcere croniche e, di queste, 2 hanno richiesto un intervento chirurgico). Un paziente nel braccio della sola RT sul letto tumorale ha sviluppato un carcinoma squamocellulare della cute che è stato rimosso chirurgicamente. Un altro paziente ha avuto una complicanza oculare che ha richiesto un intervento chirurgico.

**Limiti:** Lo studio randomizzato è stato interrotto prematuramente per mancanza di reclutamento nel braccio RT su T + N (per introduzione sempre più diffusa della tecnica del linfonodo sentinella). Inoltre, alcuni esiti erano ad alto rischio di performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce della buona tolleranza del trattamento RT adiuvante sulle sedi linfonodali, il bilancio beneficio/danno appare favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con MCC operato con pN+ o LS positivo, la RT adiuvante sulle sedi linfonodali dovrebbe essere presa in considerazione (20)	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 43.** Nei pazienti con MCC in stadio patologico III (primitivo ignoto) è indicata la RT adiuvante rispetto al solo follow-up?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

Dei 329 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 3 studi (21-23).

Lo studio di Fazio et al. (2022) è un'analisi retrospettiva di una casistica di 55 pazienti affetti da MCC confermato istologicamente gestito presso un centro di riferimento per le neoplasie neuroendocrine, con

localizzazione macroscopica linfonodale esclusiva, assenza di metastasi a distanza e sede primitiva sconosciuta (21). Lo studio ha messo in evidenza che tra i 36 pazienti che hanno ricevuto trattamenti potenzialmente curativi, quelli che hanno ricevuto LND + RT ( $\pm$  chemioterapia) hanno avuto una migliore RFS a 5 anni (87,2%) e una migliore CSS a 5 anni (90,5%) rispetto a quelli che hanno ricevuto LND ( $\pm$  chemioterapia) senza RT con RFS e CSS a 5 anni rispettivamente del 40% (IC95% 12,3-67) e del 77,5% (IC95% 35,7-93,9).

**Limiti:** Gestione clinica arbitraria basata sull'esperienza personale e sulla competenza all'interno del gruppo multidisciplinare, informazioni insufficienti sulle caratteristiche dei pazienti/tumori che sono stati sottoposti a trattamento curativo (LND  $\pm$  RT) rispetto a quelli che non l'hanno ricevuto, disegno dello studio retrospettivo e lungo periodo di osservazione.

Lo studio di Foote et al. è un'analisi retrospettiva di una casistica di 91 pazienti affetti da MCC confermato istologicamente in stadio III, di cui 36 a primitività ignota (22). Dopo un follow-up mediano di 4,3 anni (range 0,02-15,1), all'analisi multivariata i pazienti con primitivo ignoto hanno avuto una riduzione del rischio di morte per ogni causa del 70% (HR 0,3; IC95% 0,13-0,67), una riduzione del rischio di morte per la malattia del 70% (HR 0,3; IC95% 0,12-0,73) ed una riduzione del rischio di recidiva del 59% (HR 0,41; IC95% 0,21-0,79). L'età è stato l'unico fattore impattante sulla OS e sulla RFS.

**Limiti:** Natura retrospettiva dello studio ed eterogeneità dei trattamenti eseguiti in un lungo intervallo di tempo, mancata sottoanalisi della curva, comunque più favorevole, dei pazienti con primitivo ignoto in rapporto all'uso o meno (83% vs 17%) della RT, che non fornisce chiare indicazioni circa il quesito in oggetto.

Lo studio di Bathia et al. è un'analisi retrospettiva di una casistica di 6908 pazienti affetti da MCC confermato istologicamente in stadio I-III, di cui 2065 in stadio III e nessuno con primitivo ignoto (23). Lo studio ha evidenziato, all'analisi multivariata, che nei pazienti con MCC localizzato (stadio I e II) la chirurgia e la RT adiuvante sono associate ad una OS statisticamente migliore rispetto alla sola chirurgia (stadio I: HR 0,71 [IC95% 0,64-0,80;  $p < 0,001$ ]; stadio II: HR 0,77 [IC95% 0,66-0,89;  $p < 0,001$ ]). In pazienti in stadio III né la RT né la chemioterapia adiuvante sono associate ad un miglioramento statisticamente significativo della OS (HR 0,98 [IC95% 0,86-1,12;  $p = 0,80$ ]). La mancanza di vantaggio in termini di OS della RT negli stadi III può



essere legata alla mancanza del dato della sede della RT (primitivo vs bacino linfonodale) e del burden tumorale (stadio IIIA vs stadio IIIB) e dalla verosimile presenza di metastasi subcliniche.

**Limiti:** Natura retrospettiva, mancanza del dato della DSM (disease specific mortality) e del tasso di recidiva che inficiano la valutazione dell'impatto delle terapie adiuvanti sulla storia naturale della malattia, assenza di pazienti in stadio IIIA (primitivo ignoto).

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante la qualità bassa delle evidenze nei lavori analizzati, perlopiù retrospettivi ed osservazionali, e la presenza di alcuni bias di selezione, è da ritenersi favorevole la proposta di una RT adiuvante nel contesto di pazienti con MCC in stadio patologico IIIA (primitivo ignoto).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con MCC in stadio patologico IIIA (primitivo ignoto) la RT adiuvante può essere presa in considerazione (21-23)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Dr. F. Spada, Dr. D. Zerini, Dr. M.C. Grana e Dr. E. Pennacchioli astenuti dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 44. Nei pazienti con MCC radicalmente operato è indicata la chemioterapia adiuvante verso follow-up?**

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi di efficacia terapeutica.

Mentre per i pazienti che presentano un coinvolgimento linfonodale alcune evidenze indicano che la dissezione o l'irradiazione nodale sono potenzialmente efficaci (10, 24), un'analisi di >2000 pazienti in stadio III nel National Cancer Database non ha rilevato un beneficio in termini di sopravvivenza per la chemioterapia adiuvante (23). In particolare, in quest'analisi sono stati inclusi 6908 pazienti con MCC in stadio I-III (3369 in stadio I, 1474 in stadio II e 2065 in stadio III). È stata condotta un'analisi multivariata per l'OS aggiustata per i seguenti fattori prognostici: età, sesso, sede e dimensioni del T, e status linfonodale. Mentre per i pazienti con MCC in stadio I-II la chirurgia seguita alla RT adiuvante (non specificato se su T e/o N) si associava ad un aumento statisticamente significativo dell'OS rispetto alla sola chirurgia (stadio I: HR 0,71 [IC95% 0,64-0,80; p <0,001]; stadio II: HR 0,77 [IC95% 0,66-0,89; p <0,001]), nei pazienti in stadio III né la RT adiuvante (HR 0,98 [IC95% 0,86-1,12; p=0,80]) né la chemioterapia adiuvante (HR 0,97 [IC95% 0,85-1,12;

$p=0,71$ ) hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS rispetto alla sola chirurgia. In uno studio monocentrico retrospettivo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sono stati analizzati 251 pazienti (periodo 1970-2002) con MCC stadio I-IV. Il follow-up mediano è stato di 40 mesi per tutti i pazienti, mentre per quelli che non erano deceduti all'ultimo follow-up è stato di 46 mesi. La DSS (*disease-specific survival*) globale a 5 anni è risultata del 64%. La chemioterapia adiuvante (regimi differenti, prevalentemente carboplatino/etoposide) è stata somministrata a 28/237 pazienti (12%) con malattia locale o locoregionale. La presenza di metastasi linfonodali si associava all'uso di chemioterapia adiuvante (30% nei pazienti N+ vs 2% nei pazienti N-). All'analisi univariata l'uso della chemioterapia in adiuvante è stato associato ad una ridotta DSS. Nel gruppo N+ i 23 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante hanno avuto una DSS a 5 anni inferiore rispetto ai 53 pazienti non trattati (28% vs 73%;  $p=0,001$ ) (6).

**Limiti:** Casistiche monobraccio ad alto rischio di bias, poco numerose con regimi differenti; non sono riportati dati sulle tossicità (indirectness ed eterogeneità).

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione delle note tossicità correlate al trattamento chemioterapico, il bilancio beneficio/danno risulta sfavorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con diagnosi di MCC sottoposti a chirurgia per malattia localizzata, la chemioterapia adiuvante non deve essere presa in considerazione, neanche in presenza di N+, ed i pazienti devono essere sottoposti a stretto follow-up clinico-strumentale (6, 10, 23-24).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015; 51(16):2396-403.
2. Perez MC, de Pinho FR, Holstein A, et al. Resection margins in Merkel cell carcinoma: Is a 1-cm margin wide enough? Ann Surg Oncol. 2018; 25(11):3334-40.
3. Ratner D, Nelson BR, Brown MD, et al. Merkel cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1993; 29(2 Pt 1):143-56.
4. Gollard R, Weber R, Kosty MP, et al. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic, and therapeutic considerations. Cancer. 2000; 88(8):1842-51.
5. Gunaratne DA, Howle JR, Veness MJ. Sentinel lymph node biopsy in Merkel cell carcinoma: a 15-year institutional experience and statistical analysis of 721 reported cases. Br J Dermatol. 2016; 174:273-81.
6. Allen PJ, Bowen WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol. 2005; 23:2300-9.
7. Lee JS, Durham AB, Bichakjian CK, et al. Completion lymph node dissection or radiation therapy for sentinel node metastasis in Merkel cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2019; 26(2):386-94.

8. Cramer JD, Suresh K, Sridharan S. Completion lymph node dissection for merkel cell carcinoma. *Am J Surg*. 2020; 220(4):982-6.
9. Perez MC, Oliver DE, Weitman ES, et al. Management of sentinel lymph node metastasis in Merkel cell carcinoma: completion lymphadenectomy, radiation, or both? *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(2):379-85.
10. Fang LC, Lemos B, Douglas J, et al. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010; 116(7):1783-90.
11. Fields RC, Busam KJ, Chou JF, et al. Recurrence and survival in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma: analysis of 153 patients from a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(9):2529-37.
12. Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(4):1365-73.
13. Patel P, Modi C, McLellan B, et al. Radiotherapy for inoperable Merkel cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Dermatol Pract Concept*. 2018; 8(2):149-57.
14. Ponte P, Moniz JV, Farricha V, et al. Merkel cell carcinoma: an unusual indication for isolated limb perfusion. *Dermatol Online J*. 2008; 14(7):6.
15. Olieman AF, Liénard D, Eggermont AM, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg*. 1999; 134(3):303-7.
16. Lee J, Poon I, Balogh J, et al. A review of radiotherapy for merkel cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer*. 2012; 2012:563829.
17. Femia D, Prinzi N, Anichini A, et al. Treatment of advanced Merkel cell carcinoma: current therapeutic options and novel immunotherapy approaches. *Target Oncol*. 2018; 13(5):567-82.
18. Garneski KM, Nghiem P. Merkel cell carcinoma adjuvant therapy: current data support radiation but not chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(1):166-9.
19. Petrelli F, Ghidini A, Torchio M, et al. Adjuvant radiotherapy for Merkel cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2019; 134:211-9.
20. Jouary T, Leyral C, Dreno B, et al. Adjuvant prophylactic regional radiotherapy versus observation in stage I Merkel cell carcinoma: a multicentric prospective randomized study. *Ann Oncol*. 2012; 23(4):1074-80.
21. Fazio N, Maisonneuve P, Spada F, et al. Nodal Merkel cell carcinoma with unknown primary site and no distant metastasis: a single-center series. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(19):4777.
22. Foote M, Veness M, Zarate D, et al. Merkel cell carcinoma: the prognostic implications of an occult primary in stage IIIB (nodal) disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(3):395-9.
23. Bhatia S, Storer BE, Iyer JG, et al. Adjuvant radiation therapy and chemotherapy in Merkel cell carcinoma: survival analyses of 6908 cases from the national cancer data base. *J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(9):djw042.
24. Steven N, Lawton P, Poulsen M, et al. Merkel cell carcinoma. Current controversies and future directions. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31(11):789-96.

## 2.3 Malattia avanzata

**Quesito 45.** Nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile è indicato il trattamento con avelumab vs la chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 4 studi.

L'efficacia del trattamento con avelumab non è stata direttamente valutata in studi clinici nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile. Nello studio clinico di fase II JAVELIN Merkel 200, che ha portato alla registrazione di avelumab per il trattamento del MCC metastatico da parte delle principali agenzie regolatorie, sono stati arruolati solo pazienti con MCC metastatico. Lo studio multicentrico, open-label, a singolo braccio JAVELIN Merkel 200 era costituito da due parti: nella parte A sono stati arruolati 88 pazienti con MCC metastatico che avevano ricevuto almeno una precedente linea di chemioterapia (1-3); nella parte B

sono stati inclusi 112 pazienti che hanno ricevuto avelumab in prima linea (4). L'*endpoint* primario era il tasso di risposte valutato da una commissione indipendente. Per quanto riguarda i pazienti pretrattati (parte A) si sono ottenute risposte obiettive (ORR) nel 33% (IC95% 23,3-43,8) dei casi (2), con un tasso di risposte complete pari all'11%; le risposte erano nella maggior parte dei casi di lunga durata, con un tasso a 1 e 2 anni del 74% e 67%, rispettivamente. La durata mediana delle risposte era pari a 40,5 mesi (IC95% 18-non stimabile). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 2 anni era del 26% (IC95% 17-36), e la sopravvivenza globale (OS) a 2 anni del 36% (31% a 42 mesi; IC95% 22-41), con una mediana pari a 12,6 mesi (IC95% 7,5-17,1) (1-3).

Nei pazienti naïve (parte B), in un'analisi *ad interim* su 29 soggetti con almeno 3 mesi di follow-up si è osservato un tasso di risposte pari al 62% (IC95% 42-79), incluse 4 risposte complete (14%) (4).

**Limiti:** Non vi sono studi che hanno direttamente valutato l'efficacia di avelumab nel MCC localmente avanzato non resecabile. Il limite principale di questo studio (parte A e B) è il disegno, prospettico di fase II, che non ha previsto un confronto (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Per quanto riguarda gli *outcome* di danno, nella parte A dello studio JAVELIN Merkel 200 si sono osservati eventi avversi (AE) correlati al trattamento nel 70% dei pazienti, anche se di grado lieve o moderato nella stragrande maggioranza dei casi. Gli AE più frequentemente riportati erano *fatigue* (24%) e reazioni da infusione (17%). Eventi avversi severi (grado 3) si sono osservati in 4 pazienti (5%), mentre non si sono riscontrati eventi avversi di grado 4 e 5 (1-3). Risultati simili si sono osservati nella parte B (4).

Oltre ai dati dello studio JAVELIN Merkel 200, esistono dati di "real world" sull'*effectiveness* di avelumab per il trattamento di seconda linea dei pazienti con MCC metastatico provenienti da un Expanded Access Program (EAP) globale, in cui sono stati trattati anche soggetti con scarso performance status e soggetti immunodepressi. Su 494 pazienti a cui è stato fornito avelumab è stato possibile valutare la risposta in 240 pazienti, in cui si sono osservati un ORR pari al 47% ed un tasso di risposte complete del 23%. Risposte durature si sono osservate sia in pazienti immunocompetenti che immunodepressi. Non si sono osservate tossicità inaspettate (5).

In base ai risultati dello studio JAVELIN Merkel 200, a marzo 2017 la FDA ha approvato in forma accelerata avelumab per il trattamento dei pazienti con MCC metastatico. A settembre 2017 anche EMA ha approvato avelumab per la stessa indicazione.

In Italia, avelumab 800 mg ogni 2 settimane è rimborsabile per il trattamento dei pazienti con MCC metastatico fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile.

Nel 2024 è stato pubblicato da Mortier et al. lo studio “Pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma: results from the single-arm, open-label, phase III KEYNOTE-913” (6) con lo scopo di studiare l’attività e l’efficacia di pembrolizumab in pazienti con MCC recidivato e localmente avanzato non resecabile o metastatico a distanza. Sono stati inclusi nello studio 55 pazienti. La ORR è stata del 49% (IC95% 35-63), con 12 risposte complete e 15 parziali. La durata della risposta è risultata essere di 39,8 mesi (con un range di 4,8-52,5+). La mediana di PFS è stata di 9,3 mesi (IC95% 3-26), ed il tasso di PFS a 24-mesi è stato del 39%. Il trattamento è stato ben tollerato ed in linea per il profilo di tossicità del farmaco come astenia, prurito ed incremento di valori plasmatici delle lipasi. Un paziente è deceduto dopo aver sviluppato una sintomatologia Guillain-Barré relata. I risultati di questo studio, ad oggi, non hanno avuto un risvolto pratico in quanto il pembrolizumab non è prescrivibile in questo contesto da pratica clinica.

Il paziente con MCC in stadio avanzato dovrebbe essere gestito clinicamente in centri di riferimento per la patologia, che abbiano un gruppo multidisciplinare dedicato. Laddove ciò non fosse possibile è auspicabile che vi sia interazione multidisciplinare, anche tra professionisti e strutture diverse, coinvolgendo specialisti dedicati alla patologia in questione. Eventuali studi clinici che possano coprire l’indicazione andrebbero considerati prioritariamente.

**Quesito 46. Nei pazienti con MCC metastatico è indicata la terapia con avelumab vs chemioterapia con platino + etoposide? (vedasi anche paragrafo 2.1.5)**

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, sono stati inclusi 6 studi di efficacia terapeutica.

Nonostante il MCC sia tradizionalmente considerato una malattia chemio-sensibile, il TTP è molto breve. In un’analisi retrospettiva è stato rilevato che la chemioterapia di prima linea, pur offrendo un buon ORR iniziale (range 53-61), offre una durata di risposta molto breve (TTP 2,8-8 mesi) e una scarsa tollerabilità. In studi

retrospettivi in pazienti con MCC metastatico trattati con chemioterapia di prima linea, la PFS mediana era compresa tra 3,1 e 4,6 mesi, evidenziando la necessità di migliori opzioni di trattamento (7-13).

L'EMA, già nel 2017, e successivamente AIFA hanno rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per avelumab in monoterapia per il trattamento di pazienti affetti da MCC avanzato.

La registrazione si è basata sui risultati del trial JAVELIN Merkel 200, studio internazionale, multicentrico, di fase II, in aperto, a braccio singolo, suddiviso in due parti. La parte A ha compreso 88 pazienti con MCC metastatico, in progressione dopo una prima linea di chemioterapia. La ORR è stata del 33% (11% CR e 22% PR) con durata di risposta di almeno 6 mesi nel 93% dei casi ma che raggiungeva i 12 mesi nel 71% dei pazienti trattati. La parte B comprendeva 39 pazienti con MCC metastatico naïve. L'ORR è stata del 62% (CR 14% e PR 48% dei pazienti). Il 67% dei pazienti ha avuto una sopravvivenza libera da progressione della malattia di 3 mesi. Complessivamente, l'avelumab è stato ben tollerato. I pazienti trattati hanno riportato astenia nel 32,4% dei casi, nausea nel 25,1%, diarrea nel 18,9%, perdita di appetito nel 18,4%. Invece gli eventi avversi G3 più comuni sono stati anemia (6%), dispnea (3,9%) e dolore addominale (3%), mentre quelli di grado severo sono stati prevalentemente reazioni immuno-correlate (1-5).

Quindi, partendo da tali premesse, nei pazienti con diagnosi di MCC metastatico in prima linea ed in seconda linea è indicato l'uso di avelumab invece della chemioterapia.

La chemioterapia in generale ed il classico regime di platino-derivati + etoposide sono consigliati esclusivamente per i pazienti che, a causa di comorbidità oppure per intolleranza, non possano essere avviati ad avelumab.

**Limiti:** Studio non randomizzato, sebbene, in considerazione della rarità della patologia, sarebbe difficilmente realizzabile e non etico uno studio randomizzato di confronto con la chemioterapia. Il limite principale di questo studio (parte A e B) è il disegno, prospettico di fase II, che non ha previsto un confronto (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Tenendo conto del confronto con i dati storici della chemioterapia e della tossicità limitata di avelumab nello studio JAVELIN Merkel 200, il bilancio risulta favorevole per il trattamento con avelumab.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con diagnosi di MCC metastatico, avelumab dovrebbe essere preso in considerazione sia in prima linea che in progressione a precedenti trattamenti con chemioterapia (1-6)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10):1374-85.
2. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after  $\geq 1$  year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2018; 6(1):7-7.
3. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1):e000674.
4. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(9):e180077.
5. Walker JW, Lebbé C, Grignani G, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1):e000313.
6. Lambert J, Marrel A, D'Angelo SP. Patient experiences with avelumab in treatment-naïve metastatic Merkel cell carcinoma: longitudinal qualitative interview findings from JAVELIN Merkel 200, a Registrational Clinical Trial. *Patient.* 2020; 13(4):457-67.
7. Voog E, Biron P, Martin J-P, et al. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer.* 1999; 85(12):2589-95.
8. Porceddu SV, Veness MJ, Guminski A. Nonmelanoma cutaneous head and neck cancer and merkel cell carcinoma: current concepts, advances, and controversies. *J Clin Oncol.* 2015; 33(29):3338-45.
9. Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016; 5(9):2294-301.
10. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 2017; 13(19):1699-710.
11. Schadendorf D, Lebbé C, Zur Hausen A, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017; 71:53-69.
12. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, et al. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol.* 2017; 13(14):1263-79.
13. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, et al. Real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol.* 2017; 13(19):1699-710.



### 3. Tumori neuroendocrini (NET) polmonari

#### 3.1 Introduzione ed epidemiologia

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) polmonari sono suddivise in tumori neuroendocrini (NET) comprendenti il carcinoide tipico di basso grado (*typical carcinoid*, TC) ed il carcinoide atipico di grado intermedio (*atypical carcinoid*, AC) ed i carcinomi neuroendocrini (NEC) comprendenti il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule (*small cell lung cancer*, SCLC) ed il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule (*large cell neuroendocrine carcinoma*, LCNEC) (1-2).

L'incidenza dei NET polmonari è relativamente rara ed è di circa 0,2-2/100.000 casi/anno negli Stati Uniti ed in Europa (3-4). Tale dato, tuttavia, è stato descritto come in aumento crescente nel corso degli ultimi 30 anni, indipendentemente da fattori demografici confondenti, come età, sesso, etnia e distribuzione per stadi (1). Questa tendenza è probabilmente dovuta ad una migliore consapevolezza diagnostica da parte dei clinici e dei patologi, all'aumento dell'uso delle colorazioni immunoistochimiche nella diagnostica istopatologica e al miglioramento delle prestazioni diagnostiche delle metodiche radiografiche.

I NET rappresentano il 20-25% delle neoplasie neuroendocrine polmonari e il 2-5% di tutti i tumori polmonari (1, 5). Difatti, la prevalenza dei NET tra i tumori polmonari è del 2-5% per i TC e dello 0,2-0,5% per i AC. Il rapporto di prevalenza tra TC e AC è di circa 8-10:1, anche se alcuni studi recenti hanno descritto un aumento nella diagnosi di AC (4) e tale rapporto può risultare essere vicino ad 1:1 nel contesto della malattia avanzata. La presenza di un carcinoide polmonare può essere rivelata da sintomi respiratori non specifici legati al tumore (soprattutto nelle forme centrali) o incidentalmente (prevalentemente nelle forme periferiche) (1). Una minoranza di casi presenta sintomi correlati all'ipersecrezione ormonale, tra cui la sindrome da carcinoide e la sindrome di Cushing.

Queste lesioni hanno una leggera prevalenza nelle donne rispetto agli uomini e nei caucasici rispetto ad altre etnie ed hanno una maggiore insorgenza in soggetti non fumatori o con limitata esposizione al tabacco (5-11). L'età di insorgenza è generalmente compresa tra la quarta e la sesta decade di vita, con un'età media più giovane (45 anni) per TC e un decennio dopo per AC (6-11). I NET polmonari possono insorgere nel contesto di una sindrome genetica come la MEN1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*) o in presenza di storia familiare



di carcinoide (1, 12). Inoltre, la presenza di un'iperplasia diffusa delle cellule neuroendocrine polmonari (*diffuse pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*, DIPNECH) è considerata una condizione pre-invasiva di NET polmonare e ne aumenta il rischio di insorgenza, soprattutto di TC.

Al momento della diagnosi, più del 90% dei NET polmonari è resecabile chirurgicamente (6). I TC si riscontrano ad uno stadio metastatico fin nel 15% dei casi, solitamente ai linfonodi regionali (<5% la disseminazione a distanza), con un tempo mediano di recidiva di circa 4 anni, mentre i AC presentano malattia metastatica a livello regionale o a distanza nella metà dei casi con un tempo mediano di recidiva di 1,8 anni (5). Tuttavia, sia per TC che per AC la recidiva può verificarsi fino a molti anni dopo la chirurgia e, pertanto, necessitano di una sorveglianza a lungo termine. Le localizzazioni a distanza tipiche includono più frequentemente il fegato, l'osso e l'encefalo. In particolare, il 20-30% dei pazienti in stadio IV presenta metastasi cerebrali (13).

### 3.2 Anatomia patologica

I NET polmonari sono classificati secondo lo schema della classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) 2021 in TC (G1 NET) e AC (G2 NET) (13). Il termine "carcinoide" è stato conservato in tutte le classificazioni OMS pubblicate fin dal 1967, anche se i criteri diagnostici che separano TC da AC sono stati introdotti solo nella classificazione OMS 1999 e mantenuti nelle classificazioni successive.

I carcinoidi polmonari sono tumori maligni caratterizzati da architettura organoide ben differenziata e differenziazione neuroendocrina e che si ritiene derivino o differenzino dalle cellule del sistema neuroendocrino diffuso polmonare.

Macroscopicamente si presentano come masse di piccole dimensioni, ben circoscritte, di forma rotonda o ovalare, che possono presentarsi a crescita endobronchiale e anche peduncolate. Le forme periferiche non presentano evidenti relazioni con l'albero bronchiale.

La diagnosi istopatologica si basa sulle dimensioni ( $\geq 5$  mm), sulle caratteristiche morfologiche della neoplasia e sulla dimostrazione della natura epiteliale e neuroendocrina del tumore ottenuta attraverso la profilazione immunofenotipica di un pannello di marcatori comprendente almeno la cromogranina A e la sinaptofisina, che sono solitamente espresse in tutti i NET (1, 13). Anche CD56/NCAM e INSM1 possono essere utilizzati come

marcatori di differenziazione neuroendocrina. È positiva l'immunoreazione per citocheratine a basso peso molecolare, mentre è negativa quella per le citocheratine ad alto peso molecolare.

Il fattore di trascrizione tiroideo 1 (TTF1) può essere utile, quando positivo, per suggerire l'origine polmonare in caso di malattia neuroendocrina metastatica ad origine sconosciuta. Tale marcatore è solitamente presente nei tumori periferici, mentre risulta essere negativo nella maggior parte delle lesioni centrali. Inoltre, bisogna anche considerare la sua positività nelle neoplasie tiroidee e nei NET a partenza laringea.

La classificazione OMS 2021 distingue TC e AC sulla base della conta mitotica ( $<2$  mitosi/ $2 \text{ mm}^2$  per i TC e  $2-10$  mitosi/ $2 \text{ mm}^2$  per i AC) e della presenza o assenza di necrosi focale o a piccoli foci. Sono descritti differenti *pattern* di crescita ed istotipi, ma non presentano un impatto prognostico significativo. Istologicamente le cellule tumorali, di piccole/medie dimensioni, si presentano cuboidali, poligonali o fusiformi. Nel contesto della neoplasia le cellule sono uniformi e senza significativi pleomorfismi citonucleari. La cromatina nucleare si presenta finemente granulare o con aspetti a “sale e pepe”; possono essere presenti rari nucleoli. Il citoplasma è solitamente ampio ed eosinofilo.

Sebbene l'indice proliferativo Ki-67 non sia incluso nei criteri diagnostici, l'OMS riconosce la sua utilità nella diagnostica differenziale tra lesioni neuroendocrine di basso e alto grado su materiale biotico/citologico. Solitamente i livelli di Ki-67 sono inferiori al 5% per i TC e inferiori al 30% per i AC. Tuttavia, manca un valore soglia nella discriminazione tra TC e AC.

La diagnosi viene solitamente effettuata su materiale chirurgico visto che più del 90% delle lesioni viene resecato. Tuttavia, in presenza di materiale biotico poco rappresentativo della lesione, o in caso di malattia metastatica, ove non fosse possibile discriminare tra TC e AC, la classificazione OMS consiglia di utilizzare il termine carcinoide polmonare non altrimenti specificato (*carcinoid tumor not otherwise specified*).

I NET sono caratterizzati da mutazioni che coinvolgono il gene *MEN1* o altri geni che codificano per proteine coinvolte nel rimodellamento della cromatina e a carico di membri del complesso SWI/SNF (14-15). Sono tumori che presentano un basso profilo mutazionale. Alterazioni a carico dei geni *TP53* e *RB1* sono eventi molecolari rari nei NET polmonari e possono pertanto discriminare tra categorie di lesioni neuroendocrine di basso ed alto grado.

Recentemente è stato descritto un gruppo di NEN polmonari caratterizzato da elevata proliferazione cellulare. Questo nuovo sottogruppo è definito da una conta mitotica  $>10$  mitosi/ $2\text{ mm}^2$  e/o da un indice Ki-67  $>30\%$  e una morfologia da neoplasia ben differenziata (16-18). Sono attualmente classificati nell'ambito degli LCNEC, ma sembrano poter rappresentare l'equivalente polmonare del gruppo di lesioni NET G3 osservate nel tratto gastrointestinale. Recenti studi molecolari hanno suggerito la possibilità che alcuni casi di LCNEC possano evolvere da forme preesistenti di AC (16).

Per quanto riguarda le lesioni pre-invasive, la DIPNECH è caratterizzata dalla proliferazione di cellule neuroendocrine (singole cellule o cluster confinati alla mucosa dei bronchioli terminali) in combinazione con “*tumorlets*” (definiti da un'estensione attraverso la parete del parenchima e una dimensione  $<5\text{ mm}$ ).

## Bibliografia

1. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(4):439-51.
2. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018; 31(12):1770-86.
3. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, et al. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer.* 2013; 49(8):1975-83.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10):1335-42.
5. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1604-20.
6. Garcia-Yuste M, Matilla JM, Canizares MA, et al. Surgical treatment of low and intermediate grade lung net. *J Thorac Dis.* 2017; 9(Suppl 15):S1435-S41.
7. Filosso PL, Guerrero F, Evangelista A, et al. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(3):441-7; discussion 7.
8. Filosso PL, Rena O, Guerrero F, et al. Clinical management of atypical carcinoid and large-cell neuroendocrine carcinoma: a multicentre study on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours of the Lung Working Group. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(1):55-64.
9. Steuer CE, Behera M, Kim S, et al. Atypical carcinoid tumor of the lung: a Surveillance, Epidemiology, and end Results database analysis. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(3):479-85.
10. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, et al. Defining the role of adjuvant chemotherapy after lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2015; 99(2):428-34.
11. Anderson KL Jr, Mulvihill MS, Speicher PJ, et al. Adjuvant chemotherapy does not confer superior survival in patients with atypical carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(4):1221-30.
12. Bartsch DK, Albers MB, Lopez CL, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms and their precursor lesions in multiple endocrine neoplasia Type 1. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(3-4):240-7.
13. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2021.
14. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for TERT, RB1, MEN1 and KMT2D. *J Pathol.* 2017; 241(4):488-500.
15. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun.* 2014; 5:3518.

16. Simbolo M, Barbi S, Fassan M, et al. Gene expression profiling of lung atypical carcinoids and large cell neuroendocrine carcinomas identifies three transcriptomic subtypes with specific genomic alterations. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(9):1651-61.
17. Oka N, Kasajima A, Konukiewitz B, et al. Classification and prognostic stratification of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(5):393-403.
18. Rekhtman N, Desmeules P, Litvak AM, et al. Stage IV lung carcinoids: spectrum and evolution of proliferation rate, focusing on variants with elevated proliferation indices. *Mod Pathol*. 2019; 32(8):1106-22.

### 3.3 Diagnostica strumentale e stadiazione

La diagnostica per immagini riveste un ruolo importante nella gestione dei pazienti con NET polmonare (1). Consente una valutazione morfologica (2-3) e funzionale (4), al fine di contribuire all'identificazione topografica della lesione, alla sua caratterizzazione e alla stadiazione (1). Infine, altrettanto importante è il suo ruolo nella valutazione della risposta ai trattamenti (1-2).

Spesso la diagnosi può essere accidentale; infatti, più del 40% dei casi viene diagnosticato incidentalmente su una radiografia standard (RX) del torace (2, 5). La tomografia computerizzata (TC) consente, rispetto all'esame RX, una miglior definizione della lesione, sia in termini di caratteristiche morfologiche e strutturali, sia per quanto riguarda i rapporti tra la lesione e le strutture adiacenti (2). Sarebbe opportuna, in corso di esame TC, la somministrazione del mezzo di contrasto per definire meglio le relazioni tra la lesione e le strutture mediastiniche. Nei pazienti in cui il contrasto è controindicato può essere utilizzata la TC ad alta risoluzione (HRTC) (2).

Alla TC, le caratteristiche di una lesione neuroendocrina sono spesso aspecifiche, simili a quelle riscontrate nell'adenocarcinoma o nel carcinoma a cellule squamose. L'aspetto tipico è di un nodulo polmonare periferico rotondeggiante o ovalare, con margini lisci o lobulari, vascolarizzato, a crescita lenta (6). Nelle forme centrali, le lesioni possono essere responsabili di ostruzione bronchiale e quindi associate a segni indiretti come atelettasia, intrappolamento d'aria, polmonite ostruttiva o, raramente, bronchiectasie o ascessi polmonari (6).

La diagnostica per immagini morfologica consente, con elevata accuratezza, l'identificazione delle metastasi. Le sedi più comuni di metastasi sono il fegato, le ossa ed i linfonodi mediastinici (6). Per una corretta valutazione epatica sarebbe opportuno un esame TC multifasico, che includa la fase arteriosa e quella portale. Tuttavia, la risonanza magnetica (MRI) con mezzo di contrasto epato-specifico e con sequenze pesate in

diffusione (DWI) rappresenta oggi la metodica da scegliere per una corretta identificazione e caratterizzazione delle lesioni epatiche, in virtù della maggiore sensibilità e specificità (7-9).

Sebbene la TC possa essere utile per la valutazione delle metastasi ossee, la RM è la tecnica di scelta per l'identificazione e la caratterizzazione delle lesioni ossee, in particolare per lo studio della colonna vertebrale. La SST PET/CT è la metodica di scelta per la valutazione funzionale delle forme ben differenziate (ad elevata espressione di SST) ed ha superato la scintigrafia con traccianti per i recettori della somatostatina (SRS) grazie alla sua maggiore accuratezza. Le NEN meno differenziate sono biologicamente e clinicamente più aggressive ed hanno perso, in tutto o in parte, la loro espressione di SST, mostrando così una captazione inferiore o nulla ai [68Ga]Ga-DOTA-peptidi e, parallelamente, una prevalente captazione al [18F]FDG. Tuttavia è doveroso ricordare come le forme polmonari presentino una caratteristica eterogeneità di captazione sia alla SST PET/TC che alla [18F]FDG PET/TC (10).

Le tecniche di medicina nucleare hanno un ruolo centrale nella diagnosi e nella caratterizzazione poiché hanno una specificità elevata e consentono un'accurata stadiazione di malattia (3-4).

Le metastasi cerebrali sono un evento comune nelle NEN scarsamente differenziate, mentre sono meno frequenti nelle lesioni ben differenziate. La TC o la RM cerebrale non sono raccomandate di *routine*, ma dovrebbero essere eseguite nella fase di stadiazione e durante il follow-up in caso di sospetto clinico (2).

Considerando che i trattamenti dovrebbero essere curativi, quando possibile, il follow-up per i pazienti con NEN richiede un approccio multidisciplinare. La TC o la RM svolgono un ruolo centrale nella valutazione a lungo termine dopo l'intervento chirurgico. Durante il follow-up, la TC è la tecnica più utilizzata per identificare la recidiva dopo l'intervento chirurgico e nel follow-up delle terapie ablative e per le terapie sistemiche. Nei pazienti giovani, la RM potrebbe sostituire la TC in casi selezionati (3).

Per quanto riguarda la valutazione alla risposta nei NET polmonari, l'applicazione dei RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), che sono i criteri radiologici utilizzati per il monitoraggio della terapia in oncologia e si basano esclusivamente sull'*imaging* morfologico, ha dei limiti legati al fatto che i NET hanno generalmente crescita lenta, possono avere componenti cistiche e che alcune delle terapie disponibili nel trattamento dei NET, in particolare le terapie a bersaglio molecolare, possono non determinare una riduzione dimensionale del tumore (3). Tuttavia, i RECIST rimangono i criteri standard radiologici che vengono applicati

nella pratica clinica e l'imaging radiologico svolge un ruolo di primaria importanza nei NET polmonari sia nella valutazione delle lesioni primitive, sia nella stadiazione, sia nella valutazione della risposta del tumore al trattamento (2).

## Bibliografia

1. Singh S, Bergsland EK, Card CM, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the diagnosis and management of patients with lung neuroendocrine tumors: an international collaborative endorsement and update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10):1577-98.
2. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1604-20.
3. Granata V, Fusco R, Setola SV, et al. The multidisciplinary team for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the radiologist's challenge. *Radiol Oncol.* 2019; 53(4):373-87.
4. Carrasquillo JA, Chen CC. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010; 37(6):662-79.
5. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, et al. Bronchial carcinoid tumors of the thorax: spectrum of radiologic findings. *Radiographics.* 2002; 22:351-65.
6. Chong S, Lee KS, Chung MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006; 26(1):41-57; discussion 57-8.
7. Granata V, Fusco R, de Lutio di Castelguidone E, et al. Diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced liver MRI versus multidetector CT in the assessment of colorectal liver metastases compared to hepatic resection. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1):129.
8. Granata V, Fusco R, Catalano O, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance, computed tomography and contrast enhanced ultrasound in radiological multimodality assessment of peribiliary liver metastases. *PLoS One.* 2017; 12(6):e0179951.
9. Granata V, Fusco R, Avallone A, et al. Abbreviated MRI protocol for colorectal liver metastases: how the radiologist could work in pre surgical setting. *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241431.
10. Zidan L, Iravani A, Kong G, et al. Theranostic implications of molecular imaging phenotype of well-differentiated pulmonary carcinoid based on <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(1):204-16.

**Quesito 47. Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile l'utilizzo di metodiche di imaging nucleare (<sup>68</sup>Ga-SST e [<sup>18</sup>F]FDG PET/TC) rispetto al solo imaging morfologico?**

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 lavori: 2 studi osservazionali ed una revisione sistematica con metanalisi.

Lo studio di Albanus et al. (2015) (1) è uno studio osservazionale retrospettivo condotto su un campione di 54 pazienti (26 uomini, 28 donne; età media 64 anni, range 38-86 anni) con NET confermato istologicamente e follow-up disponibile di almeno 6 mesi (mediana 12,6 mesi; intervallo 6,1-23,2) con studio con TC con mezzo di contrasto già eseguito, valutati tra settembre 2011 e marzo 2013. L'endpoint primario dello studio era quello

di comparare [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto vs la sola TC con mezzo di contrasto nell'identificazione delle sedi di malattia extraepatiche. L'obiettivo secondario era quello di valutare eventuali variazioni nella gestione del paziente derivanti dai risultati della comparazione. In tale studio la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto ha dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica nella rilevazione di metastasi NET extraepatiche rispetto alla TC da sola, in particolare per quanto concerne le metastasi ossee e linfonodali, determinando un *upstaging* della malattia e/o un cambiamento nella gestione clinica in >25% dei pazienti. Per quanto riguarda le lesioni veramente positive, la PET/TC con mezzo di contrasto ha rilevato 139 lesioni ossee rispetto alle 48 della sola TC, 106 metastasi linfonodali rispetto alle 71 della sola TC e 26 lesioni polmonari, esattamente le stesse della sola TC. La [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto ha raggiunto una maggiore sensibilità (100% vs 47%) e specificità (89% vs 49%) per le lesioni ossee rispetto alla sola TC. Per i linfonodi il risultato è stato simile (sensibilità 92% vs 64% e specificità 83% vs 59%). Per la rilevazione di lesioni polmonari la sensibilità era identica (100%) mentre la specificità di [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto era superiore rispetto alla sola TC (95% vs 82%). Il *positive predictive value* (PPV) della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto era di 81% vs 30% della sola TC (sulle ossa), di 82% vs 57% (sui linfonodi) e di 83% vs 56% (sul polmone); il *negative predictive value* (NPV) [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto era di 100% vs 67% della sola TC (sulle ossa), di 92% vs 65% (sui linfonodi) e del 100% di entrambe (sul polmone). Per ciò che concerne il cambio di gestione dei pazienti, dei 9 pazienti con nuove lesioni scheletriche: 7 hanno ricevuto PRRT, 1 chemioterapia ed 1 ha iniziato trattamento con un analogo freddo della somatostatina. Dei 7 pazienti che hanno mostrato almeno una nuova metastasi linfonodale in [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con mezzo di contrasto, ma sono stati ritenuti negativi in TC: 2 pazienti sono stati sottoposti a PRRT, 2 sono stati sottoposti a re-intervento con resezione di metastasi linfonodali, in 3 c'è stato un *upstaging* senza ulteriori conseguenze cliniche dirette.

**Limiti:** Studio osservazionale di un singolo centro, numerosità campionaria ridotta, solo 4 su 54 pazienti affetti da NET polmonare.



Lo studio di Crown et al. (2020) (2) è un'analisi retrospettiva di una casistica mista di 101 pazienti con GEP-NET (75%), ad origine sconosciuta (13%), polmonari (8%), timici (2%) e altro (2%), con diagnosi confermata istologicamente di NET ben differenziato in fase iniziale o avanzata, sottoposti a [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT tra il 1° giugno 2017 e il 1° settembre 2018 sottoposti in precedenza a TC/RM e/o 111In-Pentetreotide e analizzati presso il Virginia Mason Medical Center di Seattle. Di questi, 51 (50%) erano donne, età media  $60,3 \pm 17,8$  anni. Settantasette pazienti (76%) avevano metastasi a distanza (M1), 24 pazienti (24%) non avevano diagnosi di metastasi a distanza (M0). Obiettivi dello studio erano l'identificazione di lesioni metastatiche misconosciute e di primitivi ignoti e le eventuali variazioni nell'approccio terapeutico dei pazienti. La [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC ha evidenziato nuove lesioni metastatiche in 37 (48%) dei 77 pazienti con metastasi a distanza ed il primitivo occulto in 3 su 13 (23%). In 5 (21%) pazienti dei 24 senza metastasi a distanza note, la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC ha documentato lesioni metastatiche. Inoltre, sulla base dell'esito della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC sono state osservate delle variazioni nella gestione terapeutica in 36 (35,6%) pazienti: il 14% dei pazienti ha iniziato nuova chemioterapia, il 3% è stato sottoposto a chirurgia (primitivo + trattamento sito metastatico), il 4% non è stato più sottoposto a chirurgia, il 4% non è più stato sottoposto a biopsia, l'11% non è stato sottoposto a PRRT per scarso *uptake* del tracciante. Nello specifico, in questi 11 pazienti (fra cui 8 con NET polmonare e 2 con NET timico), valutati in previsione di PRRT, la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC ha evidenziato scarsa o assente captazione del radiofarmaco, non confermandosi così l'indicazione a tale trattamento. Gli autori deducono che questo suggerirebbe che la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC può essere una metodica meno affidabile nella fase diagnostico-stadiativa di tali neoplasie.

**Limiti:** I limiti dello studio sono rappresentati in particolare dalla difficoltà di accertare completamente le ragioni del cambio della gestione clinica. Inoltre, lo studio ha il limite di essere uno studio osservazionale retrospettivo, di un singolo centro, con una casistica mista e un numero limitato di pazienti, specie di pazienti con NEN polmonari.

Lo studio pubblicato da Deppen et al. (2016) (3) è una revisione sistematica e metanalisi su 971 pazienti affetti da NET polmonare e/o GEP-NET in 17 studi complessivi. È stata fatta una ricerca includendo lavori pubblicati da gennaio 1999 a settembre 2015. Inizialmente sono stati valutati 2479 studi, 2437 dei quali sono stati esclusi



per vari motivi. Dei 42 studi inclusi per una revisione più accurata, 25 sono stati esclusi perché non rispettavano i criteri di inclusione. In definitiva sono stati valutati 17 studi, dei quali 8 retrospettivi, 8 prospettici ed 1 senza menzione di valutazione dei pazienti; 3 studi hanno confrontato i due radiofarmaci nello stesso paziente, 9 studi hanno confrontato [68Ga]Ga-DOTA-TATE con l'*imaging* radiologico e 5 studi sono stati mantenuti solo per la valutazione della sicurezza. Gli articoli analizzati dovevano confrontare la capacità diagnostica della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC vs [111In]In-DTPA-octreotide ed *imaging* radiologico. Sono stati selezionati solo studi che riportavano dati sulla sicurezza/tossicità della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con almeno 10 pazienti. L'obiettivo di tale studio era quello di comparare l'accuratezza diagnostica della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT con [111In]In-DTPA-octreotide o *imaging* radiologico (TC, MRI, RX, ecc.) in pazienti con NET polmonare o GEP al fine di sostituire l'*imaging* con [111In]In-DTPA-octreotide con la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/CT. Pertanto, l'obiettivo primario dello studio riguardava l'efficacia diagnostica e la sicurezza della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC. L'obiettivo secondario era quello di valutare eventuali variazioni nei trattamenti dei pazienti. I dati di confronto della [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC con [111In]In-DTPA-octreotide ed *imaging* radiologico supportano il valore aggiunto dell'*imaging* [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC per l'identificazione di nuove sedi di tumore (metastasi e/o neoplasie primitive occulte) con una tossicità trascurabile. La revisione ha evidenziato che la [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC ha una specificità del 90,6% (IC95% 77,8-96,1) ed una sensibilità del 90,9% (IC95% 81,4-96,4).

**Limiti:** I limiti della revisione sono dati dall'esiguità delle popolazioni analizzate, dall'assenza di informazioni sui precedenti protocolli di trattamento e di conferme dei dati.

**Bilancio beneficio/danno:** La [68Ga]Ga-DOTA-TATE PET/TC sembrerebbe avere una capacità diagnostica superiore rispetto alla diagnostica per immagini radiologica, in assenza di tossicità rilevanti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado, l'utilizzo della diagnostica per immagini medico-nucleare ([68Ga]Ga-DOTA-PET/TC e [18F]FDG PET/TC) in aggiunta alla diagnostica per immagini radiologica rispetto alla sola diagnostica per immagini radiologica può essere presa in considerazione come prima opzione (1-3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

**Quesito 48.** Per la diagnosi e stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile la EBUS-TBNA rispetto a metodiche chirurgiche invasive (videotoracosopia, mediastinoscopia, mediastinotomia)?

È stata eseguita una ricerca della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei testi completi è stato incluso 1 solo lavoro (4).

Lo studio di Vial et al. è uno studio retrospettivo, monocentrico condotto presso l'Istituto MD Anderson Cancer Center, Università del Texas, per valutare, come obiettivo primario, la sensibilità dell'EBUS-TBNA nella stadiazione linfonodale mediastinica invasiva dei pazienti affetti da carcinoide tipico. Come obiettivo secondario si voleva studiare la prevalenza di linfonodi metastatici (in totale e mediastinici).

Lo studio consta di 212 pazienti con diagnosi di carcinoide polmonare tipico; di questi, 137 hanno ricevuto chirurgia senza prima ricevere una EBUS-TBNA; 68 hanno ricevuto chirurgia dopo aver ricevuto una EBUS-TBNA; 7 hanno ricevuto una EBUS-TBNA ma non hanno successivamente ricevuto chirurgia (stadio N2 che non è stato operato). La sensibilità dell'EBUS-TBNA si è rivelata essere del 77,78% (overall) e dell'87,5% (considerando solo i linfonodi chiaramente accessibili all'EBUS-TBNA). Ne risulta una sensibilità leggermente più bassa rispetto alla stessa metodica applicata al NSCLC (dove era risultata del 94%). Come ipotizzato dagli stessi autori, più che ad un limite tecnico dell'applicazione dell'EBUS nel setting del carcinoide tipico, la più bassa sensibilità potrebbe essere ricondotta al reclutamento di stadi mediamente più precoci in questo studio, rispetto a quelli arruolati nel NSCLC.

**Limiti:** Natura retrospettiva dello studio, popolazione numericamente limitata, studio monocentrico, assenza dell'affiancamento dell'EUS-TNA all'EBUS-TBNA per la massimalizzazione della resa diagnostica, assenza di dati sul carcinoide atipico.

**Bilancio beneficio/danno:** Pur tenendo conto dei limiti dei dati di letteratura, il panel ritiene favorevole il bilancio beneficio/danno per quanto concerne l'utilizzo dell'EBUS-TBNA nella diagnosi e stadiazione delle NEN polmonari di basso grado.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nella diagnosi e stadiazione delle NEN polmonari di basso grado, l'utilizzo della EBUS-TBNA può essere preso in considerazione (4)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Albanus DR, Apitzsch J, Erdem Z, et al. Clinical value of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET). Eur J Radiol. 2015; 84(10):1866-72.
2. Crown A, Rocha FG, Raghu P, et al. Impact of initial imaging with gallium-68 dotatate PET/CT on diagnosis and management of patients with neuroendocrine tumors. J Surg Oncol. 2020; 121(3):480-5.
3. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE compared with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. J Nucl Med. 2016; 57(6):872-8.
4. Vial MR, Nasim F, La Garza H, et al. Endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration for mediastinal lymph node staging in patients with typical pulmonary carcinoids. Lung Cancer. 2020; 147:198-203.

## 3.4 Trattamento

**Quesito 49. Nelle NEN polmonari di basso grado reseccate ad alto rischio (carcinoide atipico, pN2) è indicato, dopo discussione multidisciplinare, un trattamento chemioterapico adiuvante rispetto al solo follow-up clinico-strumentale?**

Il ruolo del trattamento chemioterapico adiuvante nei pazienti con NEN polmonare di basso grado reseccato ad alto rischio (carcinoide atipico, pN2) ad oggi non è stabilito per mancanza di chiare evidenze in letteratura. Nelle Linee guida internazionali (ENETS, ESMO, NCCN) è dettagliato come, dopo la chirurgia del tumore primario ad intento radicale, non sia attualmente indicato un trattamento chemioterapico ad intento adiuvante nei carcinoidi del polmone (1-3). Tuttavia, le Linee guida ESMO ed anche quelle NCCN suggeriscono che il trattamento adiuvante possa essere preso in considerazione in pazienti in buone condizioni cliniche ed a maggiore rischio di recidiva (carcinoide atipico, pN2) dopo accurata discussione multidisciplinare (2-3).

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 solo studio retrospettivo.

In tale analisi retrospettiva del National Cancer Database (NCDB) statunitense sono stati inclusi 662 pazienti con carcinoide atipico stadio I-III sottoposti a chirurgia (lobectomia o pneumonectomia) e trattamento adiuvante (chemioterapia, radioterapia o entrambi) (4). Per superare il problema del *bias* di indicazione legato alla mancata randomizzazione è stata eseguita una *propensity score-matching analysis*. La maggior parte dei

pazienti inclusi aveva un AC in stadio I-II (81%), il 91% dei pazienti è stato sottoposto a lobectomia ed il 97% a linfadenectomia. Negli stadi I-II l'uso della terapia adiuvante era associato a stadio II, margini positivi, *ratio* linfonodale dell'1-25% e anno di trattamento più remoto, mentre per gli stadi III si associava a *ratio* linfonodale del 26-50% e sesso femminile. L'analisi multivariata non ha dimostrato un'associazione statisticamente significativa tra la terapia adiuvante e l'OS né negli stadi I-II, né negli stadi III.

**Limiti:** Si tratta di uno studio retrospettivo in cui sono stati utilizzati dati del NCDB. Mancano tuttavia dati su recidive locali, regionali e terapie di salvataggio, così come mancano i dati sulle tossicità che hanno un ruolo rilevante nel contesto di una terapia adiuvante.

**Bilancio beneficio/danno:** Sono necessari ulteriori studi per ottenere dati più affidabili e per chiarire se ed in quali categorie di pazienti, per quali tipi istologici e con quale schema terapeutico la terapia adiuvante possa ottenere un miglioramento effettivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nelle NEN polmonari di basso grado resectate ad alto rischio (carcinoide atipico, pN2) un trattamento chemioterapico adiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione (4)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol.* 2015; 26(8):1604-20.
2. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(4):439-51.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine and Adrenal Tumors Version 2.2021. June 18, 2021.
4. Gosain R, Groman A, Yendamuri SS, et al. Role of adjuvant chemotherapy in pulmonary carcinoids: an NCDB analysis. *Anticancer Res.* 2019; 39(12):6835-42.

**Quesito 50.** Nelle NEN polmonari di basso grado avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche), non rapidamente progressive, con basso Ki-67 ed esprimenti i recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina rispetto al “wait and see”?

Ad oggi sono disponibili dati solidi sull'efficacia anti-proliferativa degli SSA, in particolare per le formulazioni a lunga durata d'azione (long acting), nonché sulla capacità di controllare le sindromi da ipersecrezione endocrina come la sindrome da carcinoide, ed il profilo di sicurezza è ritenuto ampiamente affidabile. Queste

evidenze sono emerse dapprima per la terapia delle GEP-NEN (1-3) e successivamente è stato indagato il ruolo degli SSA anche per le NEN polmonari (4).

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi osservazionali retrospettivi.

Lo studio retrospettivo monocentrico osservazionale di Filosso et al. (5) ha analizzato 7 pazienti sottoposti a resezione radicale per carcinoide bronchiale atipico nel periodo 1977-1999 con recidiva epatica e sindrome da carcinoide, sottoposti a trattamento con SSA per valutarne l'efficacia. Questo studio ha mostrato l'efficacia della terapia con octreotide sottocute (1500 µg/die) nei 7 pazienti valutati, sia per quanto riguarda il controllo della sindrome da carcinoide, presente e controllata in tutti i pazienti, sia per quanto riguarda la progressione di malattia. In 2 pazienti è stata riportata infatti risposta parziale e in 1 paziente risposta completa (valutata però ecograficamente) dopo 10 mesi di terapia. Non si sono verificati eventi avversi severi dopo 51, 36, 24, 24, 23, 19 e 16 mesi di terapia, mentre la overall survival è stata di 13 e 10 mesi nei 2 pazienti operati per carcinoide atipico e con recidiva epatica, ma non in trattamento. Nel più recente studio di Sullivan et al. (6) sono stati analizzati i dati di 61 pazienti affetti da carcinoide polmonare tipico o atipico (1968-2015) sporadico, dimostrato istologicamente secondo i criteri WHO 2004, funzionante e non funzionante, in progressione di malattia in accordo ai criteri RECIST v1.1 e trattati con diversi schemi di SSA a lunga durata d'azione a scopo anti-proliferativo o per controllo della sindrome endocrina, per un periodo medio di 13,7 mesi. Anche questo studio aveva un disegno di tipo retrospettivo monocentrico osservazionale su una serie di casi e l'obiettivo era la valutazione dell'attività anti-proliferativa degli SSA in pazienti con carcinoide polmonare tipico o atipico, suddivisi in base alla crescita tumorale in rapidamente progressivi (incremento dei diametri di almeno il 20% o comparsa di nuova lesione in un periodo inferiore ai 6 mesi) o lentamente progressivi (progressione >6 mesi), durante un follow-up medio di 5,8 anni.

Gli outcome erano la PFS e l'OS. Sono stati inoltre analizzati la risposta obiettiva ed il profilo di sicurezza, oltre a possibili fattori prognostici di risposta quali: genere, tipo istologico, performance status secondo ECOG, chirurgia del primitivo, stato funzionale, positività alla scintigrafia per i recettori della somatostatina, numero di siti di metastasi, velocità di progressione prima dell'avvio della terapia con SSA e numero di linee terapeutiche. Le mediane di PFS e OS erano 17,4 (IC95% 8,7-26) mesi e 58,4 (IC95% 44,2-102,7) mesi,

rispettivamente. In particolare, la mediana di PFS è stata maggiore nei pazienti con NET funzionante rispetto a quelli con NET non funzionante: 28,7 (IC95% 13,2-55,6) mesi vs 8,7 (IC95% 5,8-21,2) mesi, rispettivamente. La miglior risposta terapeutica è stata la stabilità in 47 (77%) pazienti. La mediana di PFS è stata di 26 mesi (IC95% 18,6-55,6) nei pazienti lentamente progressivi prima dell'avvio della terapia con SSA rispetto a 4,5 mesi (IC95% 3,1-6,4) dei pazienti con tumore rapidamente progressivo. Risultati simili sono stati evidenziati riguardo all'OS. All'analisi multivariata, i tumori funzionanti e lentamente progressivi erano significativamente associati ad una più lunga PFS (HR 0,48 [IC95% 0,24-0,95; p=0,03] e HR 7,43 [IC95% 3,02-18,25; p<0,0001] rispettivamente). Lo stato funzionale del tumore era inoltre associato all'OS (HR 0,33; IC95% 0,14-0,79; p=0,01), ma non la rapidità di progressione (HR 2,04; IC95% 0,71-5,86; p=0,18). Il profilo di sicurezza è stato sostanzialmente favorevole e solo in 2 pazienti (3%) il trattamento è stato sospeso per dolore addominale di grado 3.

Infine, nello studio di Lenotti et al. (7) sono stati analizzati i dati di 31 pazienti con NET del polmone metastatico e sporadico, funzionante e non funzionante, trattati con SSA in prima linea dal 2014 al 2019, dimostrato istologicamente secondo i criteri WHO 2015, non suscettibili di chirurgia radicale, non pretrattati e che avessero ricevuto almeno 3 mesi di terapia con SSA a scopo anti-proliferativo. Anche questo studio aveva un disegno di tipo retrospettivo osservazionale e l'obiettivo era la valutazione del ruolo anti-proliferativo degli SSA come trattamento di prima linea in pazienti con carcinoide polmonare tipico o atipico. Due pazienti su 31 (6,5%) hanno ottenuto una risposta parziale, 24/31 (77,4%) una stabilizzazione di neoplasia ed infine 5/31 (16,1%) una progressione. La PFS era 28,6 mesi mentre la mediana di OS non è stata raggiunta. Il Ki-67 <10%, l'istotipo da TC e l'assenza di una sindrome clinica erano associati con un prolungamento della PFS non significativo. La PFS in pazienti con CA e quella in pazienti con Ki-67 >10% erano superiori di 19 mesi.

**Limiti:** Gli studi analizzati sono di tipo retrospettivo, mono/bi-centrici su piccole serie di casi. In particolare, nello studio di Filosso et al. i casi sono stati diagnosticati fino al 1999 e trattati con la formulazione a breve durata d'azione di octreotide. Nello studio di Sullivan et al. e in quello di Lenotti et al. invece sono presi in considerazione schemi diversi di SSA a lunga durata d'azione (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Le evidenze disponibili sull'efficacia e sicurezza degli SSA possono supportarne l'utilizzo in pazienti con NEN polmonari di basso grado, localmente avanzate non resecabili o metastatiche,

soprattutto in caso di tumori funzionanti e lentamente progressivi. Tuttavia vi è la necessità di definire con maggior precisione le caratteristiche cliniche dei pazienti che potrebbero maggiormente beneficiare della terapia rispetto al wait and see.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nelle NEN polmonari di basso grado avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche), non rapidamente progressive, con basso Ki-67 ed esprimenti i recettori della somatostatina, un trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina può essere preso in considerazione rispetto al “ <i>wait and see</i> ”, soprattutto in caso di tumori funzionanti e lentamente progressivi (5-7)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Dott.ssa F. Spada astenuta dalla votazione della raccomandazione</b>		

## Bibliografia

1. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27(28):4656-63.
2. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014; 371(3):224-33.
3. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy. Biotherapy and novel targeted agents. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3):266-80.
4. Al-Toubah T, Strosberg J, Halfdanarson TR, et al. Somatostatin analogs improve respiratory symptoms in patients with diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia. *Chest*. 2020; 158(1):401-5.
5. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, et al. Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(5):913-7.
6. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer*. 2017; 75:259-67.
7. Lenotti E, Alberti A, Spada F, et al. Outcome of patients with metastatic lung neuroendocrine tumors submitted to first line monotherapy with somatostatin analogs. *Front Endocrinol*. 2021; 12:669484.

**Quesito 51.** Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado, non funzionanti, è raccomandabile l'utilizzo di everolimus rispetto ad altra terapia sistemica?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 lavori: 1 studio randomizzato di fase II ed uno che effettua una sotto-analisi di un trial multicentrico randomizzato di fase III.

Lo studio di Ferolla et al. (2017) (1) è uno studio multicentrico randomizzato, prospettico, di fase II, con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di everolimus (EVE) vs pasireotide vs EVE + pasireotide in

pazienti adulti con carcinoide del polmone o del timo tipico o atipico, ben differenziato, avanzato o non resecabile, in progressione di malattia radiologicamente documentata nei 12 mesi antecedenti l'inclusione (criteri RECIST 1.1). Sono stati inclusi sia pazienti *naïve* che pazienti pretrattati con qualsiasi terapia. Venivano esclusi i pazienti con sindrome da carcinoide. Sono stati arruolati 124 pazienti totali: 42 inclusi nel gruppo EVE, 41 inclusi nel gruppo pasireotide, 41 nel gruppo EVE + pasireotide. L'obiettivo primario dello studio era la percentuale di pazienti liberi da progressione di malattia 9 mesi dopo l'inizio del trattamento. Obiettivi secondari erano la sopravvivenza libera da malattia mediana, la percentuale di pazienti liberi da progressione di malattia a 12 mesi, il tempo tra l'inizio del trattamento e la risposta obiettiva, la durata della risposta obiettiva, la miglior risposta obiettiva, la percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta biochimica e la durata della risposta biochimica. La sicurezza della terapia è stata misurata mediante la scala CTCAE 4.0. L'obiettivo primario (sopravvivenza senza progressione di malattia a 9 mesi) è stato raggiunto in 14 pazienti (33,3%; IC 19,6-49,5) nel sottogruppo di pazienti (n=42) che avevano ricevuto solo EVE, in 16 pazienti (39%; IC 24,2-55,5) di quelli trattati con pasireotide, in 24 pazienti (58,5%; IC 42,1-73,7) di quelli trattati con EVE + pasireotide. La sopravvivenza mediana libera (PFS) da malattia è stata di 8,5 mesi nel gruppo pasireotide, 12,5 mesi nel gruppo EVE, 11,8 mesi nel gruppo EVE + pasireotide. La percentuale di pazienti che è andata incontro a stabilizzazione di malattia è stata del 34,2% nel gruppo pasireotide, 31% nel gruppo EVE, 48,8% nel gruppo EVE + pasireotide. Nessun paziente ha avuto risposta completa. Un paziente in ciascun sottogruppo ha mostrato una risposta parziale. Interruzioni del trattamento o riduzioni della dose di farmaco sono state riportate nel 49% dei pazienti trattati con pasireotide, nel 67% dei pazienti trattati con EVE e nel 49% dei pazienti trattati con EVE + pasireotide.

**Limiti:** Lo studio riporta un numero relativamente basso di pazienti trattati solamente con EVE (n=42). Rispetto ai gruppi trattati con pasireotide o EVE + pasireotide, everolimus non ha mostrato una superiorità nel raggiungere l'endpoint primario. L'utilizzo come gruppo di comparazione di un gruppo di pazienti trattati con EVE + pasireotide rende difficile comprendere quale fosse il reale ruolo di EVE in questo sottogruppo. Pasireotide non rappresenta la terapia sistemica standard per il trattamento delle NEN del polmone, e dunque un'analisi comparativa di EVE vs "altre terapie sistemiche" in questo setting di pazienti non è fattibile.



Lo studio di Fazio et al. (2018) (2) è una sottoanalisi di un trial multicentrico randomizzato di fase III (RADIANT-4) che confrontava efficacia e sicurezza di EVE vs placebo + “best supportive care” in pazienti con NEN gastrointestinali o del polmone ben differenziate, non funzionanti, in progressione di malattia documentata radiologicamente nei 6 mesi antecedenti l’inclusione nello studio. L’obiettivo primario dello studio era la PFS. Nella sottoanalisi dei pazienti affetti da NEN del polmone arruolati nello studio RADIANT-4 sono stati inclusi 90 pazienti: 63 nel gruppo EVE, 27 nel gruppo placebo. La subanalisi ha evidenziato una riduzione del rischio di progressione di malattia del 50% nei pazienti trattati con EVE, rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (revisione radiologica centralizzata, HR 0,50; IC 0,28-0,88). La PFS mediana è stata di 9,2 (IC 6,8-10,9) mesi nel braccio di trattamento con EVE vs 3,2 (IC 1,9-5,1) nel braccio che aveva ricevuto placebo. La stabilizzazione di malattia era stata osservata nel 79,4% dei pazienti trattati con EVE e nel 55,6% del braccio placebo. Un paziente in ciascun braccio è andato incontro a risposta parziale, nessuno a risposta completa. Gli eventi avversi di qualsiasi grado riportati più frequentemente (>20% in ogni braccio di trattamento) nel braccio EVE vs placebo erano stomatite (53,2% vs 18,5%), rash cutaneo (35,5% vs 3,7%), fatigue (32,3% vs 22,2%), edema periferico (27,4% vs 0), diarrea (25,8% vs 7,4%), infezioni (22,6% vs 3,7%), astenia (22,6% vs 0), anemia (21% vs 3,7%), diminuzione dell’appetito (21% vs 7,4%). Gli eventi avversi di grado 3-4 più frequenti (<5% di incidenza in entrambi i bracci) indipendentemente dal braccio di trattamento sono stati: stomatite (11,3% vs 0), iperglicemia (9,7% vs 0), diarrea (6,5% vs 0), ipofosfatemia (6,5% vs 0), dispnea (4,8% vs 7,4%) ed ipertensione (0 vs 7,4%).

**Limiti:** Lo studio è una sottoanalisi dello studio registrativo di fase III RADIANT-4. Il numero di pazienti inclusi è relativamente basso, soprattutto nel braccio di controllo (n=27). Non si tratta di uno studio di comparazione di EVE vs altra terapia sistemica e, pertanto, non è possibile esprimere un giudizio comparativo dell’efficacia di EVE vs altra terapia sistemica.

**Bilancio beneficio/danno:** In assenza di studi di confronto diretto con altri trattamenti sistemici, i dati relativi al profilo di sicurezza ed efficacia di EVE rendono il bilancio favorevole. Resta da definire, anche nelle NEN polmonari, quale sia la migliore sequenza terapeutica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche), di basso grado, non funzionanti, l'utilizzo di everolimus dovrebbe essere preso in considerazione rispetto ad altra terapia sistemica (1-2)	Forte a favore
COI: Dott.ssa F. Spada astenuta dalla votazione della raccomandazione		

## Bibliografia

1. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12):1652-64.
2. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, et al. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci.* 2018; 109(1):174-81.

**Quesito 52. Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado e non funzionanti è raccomandabile l'utilizzo della chemioterapia a base di temozolomide (TMZ) rispetto ad altra terapia sistemica?**

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi retrospettivi.

Lo studio di Al-Toubah et al. (2020) (1) è un'analisi retrospettiva monocentrica finalizzata a valutare attività e sicurezza della combinazione capecitabina/TMZ in una casistica di 20 pazienti con diagnosi di NEN del polmone metastatica: 14 (70%) carcinoidi tipici, 5 carcinoidi atipici (25%) e 1 (5%) carcinoma neuroendocrino a grandi cellule. Obiettivi dello studio erano ORR per RECIST 1.1, PFS, OS e tossicità. Lo studio ha evidenziato, tra i 19 pazienti valutabili per la risposta secondo i criteri RECIST 1.1, 6 (30%) con RP, 11 (55%) con malattia stabile e 2 (10%) con PD come miglior risposta; la ORR è stata del 30%, la DCR dell'85%. La mPFS è stata di 13 mesi (IC95% 4,4-21,6 mesi), mentre la mOS è stata di 68 mesi (IC95% 35,3-100,7 mesi).

**Limiti:** Lo studio riporta un basso numero di pazienti, trattati peraltro presso un solo centro (studio monocentrico) e per un periodo di tempo molto lungo (2008-2018).

Lo studio pubblicato da Papaxoinis et al. (2020) (2) è uno studio retrospettivo monocentrico finalizzato a valutare attività e sicurezza della combinazione capecitabina/TMZ su un campione di 33 pazienti, il 61% dei quali con carcinoide atipico, il 36% con indice Ki-67 compreso tra 10% e 42% ed almeno 3 siti metastatici. Obiettivi dello studio erano ORR per RECIST 1.1, PFS, OS e la tossicità. Lo studio ha evidenziato 6 pazienti con RP (18%), 19 (58%) con SD, 8 (24%) con PD. La PFS mediana è stata di 9 mesi, l'OS mediana di 30,4 mesi.

**Limiti:** Lo studio riporta un numero relativamente basso di pazienti trattati presso un solo centro (studio monocentrico), basso ORR e scarso risultato in termini di PFS, paragonabile ad altri studi con TMZ in pazienti con NET polmonare avanzato.

Lo studio di Ekeblad et al. (2007) (3) è un'analisi retrospettiva su 36 pazienti con diagnosi di NEN avanzata non resecabile o metastatica (1 gastrico, 7 timici e 13 bronchiale, 12 NEN pancreatici, 1 paraganglioma e 2 NEC del cieco) avente come obiettivo quello di valutare efficacia e tossicità della TMZ (200 mg/m<sup>2</sup> per 5 giorni consecutivi ogni 28) in monoterapia. Obiettivo primario dello studio era il TTP, obiettivi secondari la PFS e la tossicità. Lo studio ha evidenziato un TTP mediano di 7 mesi (IC95% 3-10), una ORR del 14% e una SD nel 53% dei pazienti. Nel sottogruppo di 13 pazienti con carcinoide polmonare sono stati descritti i seguenti outcome: RC 0%, RP 31%, SD 31% e PD 38%.

**Limiti:** Si tratta di uno studio retrospettivo ed inoltre il campione di pazienti analizzato è piccolo e clinicamente eterogeneo.

Lo studio di Crona et al. (2013) (4) è uno studio retrospettivo in cui, tra il 2004 e il 2010, sono stati reclutati 31 pazienti di cui: 14 carcinoidi tipici e 15 carcinoidi atipici, mentre 2 erano classificati come non altrimenti specificati. Obiettivo dello studio era quello di valutare attività e tossicità della TMZ somministrata per 5 giorni consecutivi alla dose di 200 mg/m<sup>2</sup> q28 in monoterapia. Obiettivo primario dello studio era la ORR, obiettivi secondari la PFS e tossicità. Lo studio ha evidenziato una RP in 3 pazienti (14%), SD in 11 (52%) e PD in 7 pazienti (33%). La PFS mediana è stata di 5,3 mesi e l'OS mediana di 36 mesi.

**Limiti:** Si tratta di uno studio retrospettivo ed inoltre il campione di pazienti analizzato è piccolo e clinicamente eterogeneo.

**Bilancio beneficio/danno:** Le evidenze, seppur con certezza delle prove molto limitate, suggeriscono un potenziale beneficio della terapia a base di TMZ nei pazienti affetti da NEN polmonari avanzate di basso grado e non funzionanti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado e non funzionanti l'utilizzo di chemioterapia a base di TMZ può essere preso in considerazione a progressione da altra terapia sistemica vs altra terapia sistemica (1-4)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and temozolomide in advanced lung neuroendocrine neoplasms. *Oncologist*. 2020; 25(1):e48-e52.
2. Papaxoinis G, Kordatou Z, McCallum L, et al. Capecitabine and temozolomide in patients with advanced pulmonary carcinoid tumours. *Neuroendocrinology*. 2020; 110(5):413-21.
3. 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(10):2986-91.
4. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013; 98(2):151-5.

## 4. Sindrome da carcinoide

**Quesito 53.** Nel trattamento della sindrome da carcinoide resistente a dosi standard di analoghi della somatostatina (SSA), è indicato il trattamento con SSA ad “alte dosi” (aumento di dose SSA ad intervallo standard o riduzione degli intervalli di somministrazione della dose standard)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text è stata inclusa 1 revisione non sistematica.

Lo studio di Riechelmann et al. (2017) (1) è una revisione non sistematica della letteratura comprendente 5 studi per un totale di 224 pazienti con sindrome da carcinoide “refrattaria” estratti dalle popolazioni degli studi inclusi nella review. Non vi era alcun criterio di selezione degli studi identificabile, se non la presenza di “sindrome da carcinoide non controllata” con SSA. Questo studio aveva come oggetto la descrizione delle varie opzioni terapeutiche disponibili nel controllo della sindrome da carcinoide. Gli obiettivi non sono definibili a causa del disegno dello studio. In tale studio è stato evidenziato il controllo dei sintomi nel 30-91% dei casi, ottenuto con schemi variabili e non standardizzati di “alte dosi”.

**Limiti:** Lo studio non consente un’adeguata analisi in termini di selezione dei pazienti, valutazione degli obiettivi ed identificazione del guadagno rispetto alla dose standard, essendo le percentuali di successo estremamente variabili tra il 30% e il 91%. La totalità degli studi menzionati include una popolazione mista di pazienti con sindrome da carcinoide controllata e non controllata con analoghi standard. Gli schemi di terapia utilizzati sono eterogenei. Non è riportata la durata dell’efficacia della terapia. La popolazione riportata è frutto della somma dei sottogruppi di pazienti con sindrome da carcinoide refrattaria riportata negli studi citati dalla review.

**Bilancio beneficio/danno:** Tenendo conto del profilo di tossicità maneggevole degli SSA, il bilancio può essere considerato nel complesso favorevole. Tuttavia, sarebbero necessari ulteriori studi al fine di confermarne l’efficacia e “standardizzare” gli schemi di alte dosi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con sindrome da carcinoide resistente a trattamento con dosi standard di SSA, gli SSA ad alte dosi possono essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Riechelmann RP, Pereira AA, Rego JF, et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options. *Ther Adv Med Oncol.* 2017; 9(2):127-37.

### Gestione clinica della cardiopatia da carcinoide

La cardiopatia da carcinoide è una complicanza della sindrome da carcinoide e si manifesta di solito con uno spettro di manifestazioni clinico-ecocardiografiche che vanno dal rigurgito/stenosi delle valvole cardiache di destra alla franca insufficienza cardiaca destra. La cardiopatia da carcinoide è descritta nel 20-50% dei pazienti affetti da sindrome da carcinoide e ha una valenza prognostica negativa, con una sopravvivenza a 3 anni del 31% (rispetto al 69% dei pazienti senza cardiopatia da carcinoide) (1). L'increzione ectopica di serotonina e di altre sostanze ad attività ormonale rappresenta un momento fondamentale nella patogenesi della cardiopatia da carcinoide, portando alla formazione di depositi fibrosi simil-placca sulla superficie endocardica e in particolare a livello delle valvole delle sezioni di destra del cuore. Il conseguente ispessimento, la retrazione e la fissità dei lembi valvolari possono portare a disfunzione valvolare e quindi insufficienza cardiaca destra. Essendo la serotonina degradata a livello del piccolo circolo, le sezioni di sinistra del cuore sono raramente affette; tuttavia, il coinvolgimento del cuore sinistro può essere diagnosticato nei soggetti con forame ovale pervio, nei pazienti con tumore neuroendocrino polmonare o in caso di livelli circolanti di sostanze vasoattive così alti da superare la capacità di degradazione polmonare (2). Tutti i pazienti con sindrome da carcinoide dovrebbero essere sottoposti a investigazioni volte a valutare la presenza e l'eventuale severità della cardiopatia da carcinoide (3). Valutazione anamnestica (volta primariamente a indagare la presenza di astenia e dispnea) ed esame obiettivo (volto primariamente a investigare incremento della pressione giugulare, presenza di soffi valvolari, epatomegalia, edemi declivi e/o ascite) sono caratterizzati da una bassa sensibilità nelle fasi precoci della malattia (3). Il dosaggio di NT-proBNP (frammento amino-terminale del peptide natriuretico di tipo B) costituisce ad oggi il biomarker più sensibile di presenza e severità della cardiopatia da carcinoide, e dovrebbe essere proposto in tutti i casi di elevazione di acido 5-idrossi-indolacetico. È molto infrequente che pazienti con NT-proBNP inferiore a 260 pg/ml abbiano cardiopatia da carcinoide (4-5). L'ecocardiografia transtoracica rappresenta il gold standard per la diagnosi e il monitoraggio della cardiopatia

da carcinoide, e dovrebbe essere eseguita da personale esperto in tale patologia. Tecniche ecocardiografiche avanzate come l'ecocardiografia transtoracica 3D o l'ecocardiografia transesofagea 3D possono essere utili nell'identificazione della patologia valvolare. La RMN o la TC cardiaca possono essere utili nella pianificazione pre-operatoria o quando l'ecocardiografia transtoracica non fornisce informazioni qualitativamente adeguate (3). I pazienti affetti da cardiopatia da carcinoide dovrebbero essere indirizzati a centri di riferimento per una gestione ottimale e precoce della patologia. Gli analoghi della somatostatina a dosaggio standard, gli analoghi della somatostatina a dosaggio off-label, il telotristat, la PRRT, l'interferon alfa e le terapie locoregionali epatiche (embolizzazione blanda, chemioembolizzazione, radioembolizzazione, chirurgia epatica) sono opzioni terapeutiche in grado di controllare la capacità secretiva delle cellule tumorali neuroendocrine (6) e il loro sequenziamento dovrebbe essere attentamente valutato nell'ambito di un team multidisciplinare dedicato alla patologia neuroendocrina. Sebbene in presenza di un basso livello di evidenza, l'associazione di everolimus e analogo della somatostatina può essere utile nel controllo della produzione di serotonina (7-8). Inibitori tirosin kinasici e chemioterapia sono raramente utilizzati nel controllo dell'attività secretoria. In pazienti con insufficienza cardiaca destra sintomatica l'impiego di diuretici dell'ansa e antagonisti dell'aldosterone nonché la restrizione idrica e salina possono migliorare i sintomi (3). La cardiopatia da carcinoide severa sintomatica (presenza di fatigue, dispnea, edemi declivi, ascite) in pazienti con una sopravvivenza stimabile oltre 12 mesi rappresenta un'indicazione alla sostituzione valvolare, mentre la dilatazione del ventricolo destro in assenza di sintomi non rappresenta di per sé un'indicazione alla chirurgia valvolare (3). Le tempistiche della chirurgia valvolare devono essere pertanto personalizzate. La sostituzione valvolare costituisce l'intervento elettivo nel trattamento della cardiopatia da carcinoide severa sintomatica (9). L'uso di valvole biologiche è preferibile rispetto a quelle meccaniche (10).

## Bibliografia

1. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(10):1288-304.
2. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol.* 1997; 8(7):685-90.
3. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 guidance paper for carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *J Neuroendocrinol.* 2022; 34(7):e13146.
4. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, et al. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 2008; 102(7):938-42.

5. Dobson R, Burgess MI, Banks M, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013; 8(9):e73679.
6. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):471-87.
7. Bainbridge HE, Larbi E, Middleton G. Symptomatic control of neuroendocrine tumours with everolimus. *Horm Cancer*. 2015; 6(5-6):254-9.
8. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 378(9808):2005-12.
9. Askew JW, Connolly HM. Carcinoid valve disease. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2013; 15:544-55.
10. Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40(1):168-72.



## 5. Sindromi genetiche

**Quesito 54.** Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN1-associato, è raccomandabile la paratiroidectomia totale rispetto all'asportazione singola o subtotale delle paratiroidi?

L'iperparatiroidismo primario è estremamente frequente nella sindrome MEN1, ha insorgenza più precoce rispetto alla controparte sporadica, è spesso multighiandolare e metacrono con variabile severità delle manifestazioni cliniche, che possono tuttavia determinare importanti sequele per cui il trattamento chirurgico con paratiroidectomia rappresenta la soluzione più efficace. Tuttavia, la strategia chirurgica ottimale non è stata ancora identificata. La scelta tra paratiroidectomia totale, subtotale (con permanenza di una o parte di una paratiroide in situ) e “meno che subtotale” (singola o multipla escissione di paratiroide, ma con rimozione di tessuto minore rispetto alla subtotale) deve considerare la possibilità di persistenza o recidiva di iperparatiroidismo con conseguente necessità di reintervento ed eventuale compromissione dei nervi laringei, oltre al rischio di ipoparatiroidismo a lungo termine.

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stata inclusa 1 sola revisione sistematica con metanalisi. Lo studio di Nastos et al. (2021) (1) è una metanalisi che includeva 1131 pazienti di cui 272 sottoposti a paratiroidectomia totale, 510 subtotale e 349 meno che subtotale arruolati in 21 studi (dati 1970-2019) di cui 14 osservazionali retrospettivi, 3 database retrospettivi, 2 database prospettici, 1 database misto prospettico retrospettivo e 1 trial prospettico randomizzato. La revisione ha seguito la checklist PRISMA e gli studi inclusi sono stati valutati secondo la Newcastle Ottawa Scale. Sono stati inclusi pazienti MEN1 con iperparatiroidismo primario di età media compresa tra 23,5 e 44 anni con follow-up medio compreso tra 11,8 e 159,6 mesi. Obiettivo è stata la valutazione della strategia operatoria iniziale in pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN1-associato. Le opzioni valutate includevano la paratiroidectomia totale (definita come escissione totale delle paratiroidi con autotrapianto di frammento paratiroideo nell'avambraccio), la paratiroidectomia subtotale e la paratiroidectomia “meno che subtotale”. Sono stati esaminati gli *outcome* post-operatori nelle diverse tecniche chirurgiche, quali i tassi di persistenza e recidiva di iperparatiroidismo, di ipoparatiroidismo a lungo termine e il numero di pazienti sottoposti a nuova paratiroidectomia. La paratiroidectomia totale non mostra differenze rispetto alla subtotale in termini di persistenza (RR 0,65; IC95% 0,34-1,25; p=0,2) e recidiva (RR 0,69; IC95% 0,45-1,07; p=0,09) di iperparatiroidismo, oltre che riguardo alla necessità di reintervento (RR

0,81; IC95% 0,47-1,37;  $p=0,43$ ). I risultati cumulativi mostrano invece un rischio aumentato di ipoparatiroidismo a lungo termine dopo paratiroidectomia totale rispetto alla subtotale (RR 1,61; IC95% 1,12-2,31;  $p=0,009$ ). La paratiroidectomia “meno che subtotale” presenta un maggior rischio di persistenza (RR 2,26; IC95% 1,49-3,41;  $p=0,0001$ ) e di recidiva (RR 1,37; IC95% 1,05-1,79;  $p=0,02$ ) di iperparatiroidismo rispetto alla subtotale, nonché di reintervento per iperparatiroidismo (RR 2,48; IC95% 1,65-3,73;  $p<0,0001$ ), ma un minor rischio di ipoparatiroidismo a lungo termine (RR 0,47; IC95% 0,29-0,75;  $p=0,002$ ). In conclusione, la paratiroidectomia totale consente di ottenere gli stessi benefici in termini di controllo della malattia (persistenza e recidiva di iperparatiroidismo) e necessità di reintervento rispetto alla subtotale, ma con maggior rischio di ipoparatiroidismo a lungo termine. In considerazione di tutti i dati esaminati, l’approccio consigliato dagli autori è quello della paratiroidectomia subtotale.

**Limiti:** La metanalisi di Nastos et al. ha incluso studi prevalentemente retrospettivi con possibili *bias* di selezione e di indicazione, con una quota di pazienti persi al follow-up che potrebbe inficiare la robustezza dei dati. Le definizioni di “paratiroidectomia subtotale” e “meno che subtotale”, nonché di “persistenza e ricorrenza di ipoparatiroidismo”, erano variabili. Sono stati inclusi solo studi in cui la paratiroidectomia totale era seguita da autotrapianto e la scelta del tipo di intervento era basata sull’opinione di esperti locali. Inoltre, in alcuni studi non erano definite caratteristiche basali della popolazione quali età, sesso, valori di PTH pre-operatori, timectomia.

**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN1-associato la paratiroidectomia totale rispetto all’asportazione singola o subtotale delle paratiroidi mostra maggior rischio di ipoparatiroidismo a lungo termine, a fronte di risultati sovrapponibili in termini di controllo di malattia sia come persistenza che come recidiva.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo associato a sindrome MEN1, la paratiroidectomia totale non dovrebbe essere presa in considerazione rispetto all’asportazione singola o subtotale delle paratiroidi per il maggior rischio di ipoparatiroidismo a lungo termine, a fronte di risultati sovrapponibili in termini di persistenza e recidiva di iperparatiroidismo (1)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

## Bibliografia

1. Nastos C, Papaconstantinou D, Kofopoulos-Lymeris E, et al. Optimal extent of initial parathyroid resection in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: a meta-analysis. *Surgery*. 2021; 169(2):302-10.

### **Quesito 55. Nei pazienti con forme lievi di iperparatiroidismo primitivo MEN1-associato o inoperabili è raccomandabile la terapia medica con cinacalcet?**

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

L'iperparatiroidismo primitivo (IPTP) è la principale manifestazione endocrina della MEN1. Il cinacalcet è un agente calciomimetico approvato per la riduzione dell'ipercalcemia nell'iperparatiroidismo secondario (IPTS) a insufficienza renale e nell'IPTP sporadico in cui l'intervento chirurgico non sia possibile o rifiutato dal paziente. L'efficacia di cinacalcet nei pazienti con IPTP e MEN1 è stata meno esplorata.

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 lavori: 1 studio randomizzato ed 1 studio prospettico di fase IV.

Lo studio pubblicato da Filopanti et al. (2012) (1) è un trial randomizzato, *cross over*, in doppio cieco su un campione di 45 pazienti con i seguenti criteri di selezione: 15 affetti da IPTP associato a MEN1 geneticamente confermata randomizzati per trattamento con cinacalcet (7 pazienti) vs placebo (8 pazienti) e 20 pazienti affetti da IPTP sporadico per confronto. Obiettivi dello studio erano valutare l'efficacia di cinacalcet (dose iniziale 30 mg da aumentare fino a 60 mg in base ai valori di calcemia per un periodo totale di 3 mesi) sui parametri di metabolismo fosfo-calcico e profilo di sicurezza (obiettivo principale), possibile ruolo del polimorfismo CASR 990 Gly sulla risposta del cinacalcet nei pazienti con MEN1 (obiettivo secondario). Gli outcome valutati erano la riduzione/normalizzazione dei principali parametri del metabolismo fosfo-calcico (calcio totale, calcio ionizzato, fosforo, PTH, ALP, calciuria delle 24 ore), i sintomi gastrointestinali e neuromuscolari. Lo studio ha evidenziato come nei pazienti con IPTP/MEN1 si sia osservata normalizzazione dei livelli medi di calcemia, calcio ionizzato, fosforemia ( $p < 0,001$  rispetto a placebo), riduzione significativa del PTH ( $p = 0,006$ ) in tutti i pazienti (mediana -26,3%; IQR 19,2-49,6). Non sono state osservate significative variazioni della calciuria nelle 24 ore, dei sintomi gastrointestinali e neuromuscolari, della pressione arteriosa e della richiesta di farmaci

antipertensivi. Nei pazienti con IPTP sporadico si è osservata normalizzazione di calcemia, calcio ionizzato e fosforemia, mentre il PTH si è normalizzato in 1 paziente nonostante una mediana di riduzione del -20,6% (IQR 14,9-33,3;  $p=0,007$ ). Tra gli effetti collaterali 4 pazienti hanno lamentato nausea senza sospendere il farmaco. Non si è osservata variazione della massa ossea alla densitometria. Nessuna differenza nei parametri del metabolismo fosfo-calcico tra portatori e non del polimorfismo CASR 990 Gly.

**Limiti:** Lo studio ha incluso un numero limitato di pazienti ed il trattamento è stato di breve durata.

Lo studio pubblicato da Giusti et al. (2016) (2) è uno studio sperimentale multicentrico, di fase IV, prospettico, a braccio aperto, non comparativo, d'intervento su un campione di 33 pazienti affetti da IPTP associato a MEN1, di cui 22 trattati con cinacalcet 30 mg come alternativa alla chirurgia e 11 per recidiva dopo chirurgia. Obiettivo dello studio era valutare l'efficacia di cinacalcet (dose iniziale 30 mg/die fino ad un massimo di 60/90 mg/die) su calcemia e PTH (obiettivo primario), l'effetto su parametri del turnover osseo, densitometria ossea, ormoni neuroendocrini MEN1-correlati, la sicurezza e tollerabilità del farmaco con follow-up di 12 mesi e la possibilità di estensione a 24 mesi. Gli obiettivi dello studio erano la normalizzazione della calcemia, la sicurezza e tollerabilità del farmaco, variazioni delle dimensioni delle lesioni paratiroidee, modificazioni degli ormoni ipofisari e gastroenteropancreatici, alterazioni della densità minerale ossea. Lo studio ha evidenziato efficacia e sicurezza del trattamento con cinacalcet con riduzione significativa del calcio ionizzato ( $p < 0,001$ ), mentre nessuna variazione è stata osservata sulle dimensioni del tessuto paratiroideo, del BMD a livello femorale e colonna, degli ormoni ipofisari e neuroendocrini gastrointestinali.

**Limiti:** I limiti sono rappresentati dal basso numero di pazienti, dalla mancanza di dati sulla BMD corticale del radio sede di maggior effetto negativo dell'eccesso di PTH.

**Bilancio beneficio/danno:** Questi studi confermano l'efficacia di cinacalcet nel controllo dell'ipercalcemia nei pazienti con IPTP associato a MEN1. Tale terapia medica può pertanto essere suggerita come alternativa al trattamento chirurgico se controindicato o rifiutato dal paziente, anche in considerazione del basso tasso di guarigione e dell'alto tasso di recidiva del trattamento chirurgico dell'IPTP associato a MEN1.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Il cinacalcet può essere considerato come opzione terapeutica nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo associato a MEN1 che rifiutano, o in cui è controindicato, l'intervento di paratiroidectomia o in caso di recidiva post-chirurgica (1-2)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Filopanti M, Verga U, Ermetici F, et al. MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990 Gly. Eur J Endocrinol. 2012; 167(2):157-64.
2. Giusti F, Cianferotti L, Gronchi G, et al. Cinacalcet therapy in patients affected by primary hyperparathyroidism associated to Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome type 1 (MEN1). Endocrine. 2016; 52(3):495-506.

## 6. Sindromi paraneoplastiche

**Quesito 56.** Nei pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica refrattaria alla terapia medica, è indicata la surrenectomia bilaterale?

*(Nello svolgimento di questo quesito, i limiti dei vari studi utilizzati a sostegno della raccomandazione, per praticità, vengono descritti immediatamente dopo ogni studio.)*

La sindrome di Cushing ectopica è una rara forma di severo ipercortisolismo ACTH-dipendente dovuta alla secrezione da parte di NEN, più frequentemente polmonari, la cui identificazione può essere complessa (1-3).

Il trattamento della sindrome di Cushing ectopica deve essere tempestivo poiché si associa a complicanze metaboliche e cardiovascolari, che possono determinare un incremento della mortalità. Il trattamento ideale è la rimozione della neoplasia secernente ACTH, laddove possibile, o in alternativa terapie mediche quali gli inibitori della steroidogenesi surrenalica, ma non sono definiti algoritmi terapeutici condivisi, anche in considerazione della rarità ed eterogeneità della patologia.

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi retrospettivi (4-5).

Lo studio di Bancos et al. è una metanalisi che ha incluso 26 studi di cui 25 studi di coorte (16 retrospettivi e 9 prospettici) e 1 RCT (4). Si tratta di studi che valutavano la surrenectomia da sola o in confronto con altre terapie per il trattamento della sindrome di Cushing subclinica e/o tumori surrenalici non funzionanti. Sono stati inclusi nella metanalisi 584 pazienti affetti da sindrome di Cushing subclinica (età media 56 anni, 66,8% donne) e 457 pazienti con tumori surrenalici non funzionanti (età media 54,9 anni, 61,5% donne). L'endpoint primario di tale studio era quello di confrontare gli effetti della surrenectomia rispetto al trattamento conservativo sui fattori di rischio cardiovascolare quali ipertensione, diabete mellito, dislipidemia e obesità in pazienti con sindrome di Cushing subclinica e confrontare gli effetti della surrenectomia sui fattori di rischio cardiovascolare in pazienti con sindrome di Cushing subclinica rispetto ai tumori surrenalici non funzionanti. Il follow-up mediano era di 28 (1-109) mesi, riportato in 11 studi. Ipertensione, diabete mellito, dislipidemia e obesità erano analizzati rispettivamente in 21, 20, 13 e 16 studi e mostravano tutti un miglioramento dopo surrenectomia. In particolare l'ipertensione migliorava nel 60,5% dei pazienti (IC95% 50-71), il diabete mellito nel 51,5% (IC95% 39-64), la dislipidemia nel 24% (IC95% 13-35,5), l'obesità nel 45% (IC95% 32-57). Al confronto con la terapia conservativa, la surrenectomia determinava un miglioramento statisticamente

significativo dell'ipertensione (RR 11; IC95% 4,3-27,8) e del diabete mellito (RR 3,9; IC95% 1,5-9,9), ma non della dislipidemia (RR 2,6; IC95% 0,97-7,2) o dell'obesità (RR 3,4; IC95% 0,95-12).

**Limiti:** Il limite principale di questo studio è legato alla valutazione di pazienti con ipercortisolismo non specificamente legato a sindrome di Cushing ectopica ma ad una condizione solo in qualche modo assimilabile, quale la sindrome di Cushing subclinica.

Lo studio di Lase et al. ha incluso pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica identificati retrospettivamente dalla revisione di 894 pazienti con NEN afferiti presso il dipartimento di Endocrinologia Oncologica dell'Ospedale Universitario di Uppsala tra il 1984 e il 2019 (5). Nello specifico sono stati inclusi 53 pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica (35 donne e 18 uomini con età media  $\pm$  SD di  $53 \pm 15$  anni). Endpoint primario dello studio era la OS. La surrenectomia è stata effettuata in 37 pazienti (70%). Prima della chirurgia 32 pazienti (86%) hanno ricevuto diverse terapie mediche, di cui 8 chemioterapia, mentre altri pazienti hanno ricevuto terapie con inibitori della steroidogenesi, per ottenere il controllo dell'ipercortisolemia. Completa risoluzione della sindrome è stata ottenuta dopo surrenectomia bilaterale in 33 pazienti. La persistenza di elevati livelli di cortisolo in 4 pazienti è stata determinata da chirurgia non radicale.

La sopravvivenza media dopo surrenectomia bilaterale era 24 mesi (IC95% 7-41, min-max: 0-428) con sopravvivenza a 5 anni del 22%. La mediana di follow-up dalla diagnosi di sindrome di Cushing ectopica era 26 mesi (range 6-62) e dopo chirurgia era 19 mesi (range 3-50). La sopravvivenza globale era maggiore in pazienti trattati con rimozione del tumore primitivo o in cui si otteneva controllo biochimico farmacologico (96 mesi; IC95% 0-206), rispetto ai pazienti sottoposti a surrenectomia bilaterale (29 mesi; IC95% 7-51), anche se questa differenza non è statisticamente significativa ( $p=0,086$ ), anche a causa della ridotta numerosità campionaria. Il tempo mediano dalla diagnosi di sindrome di Cushing ectopica alla surrenectomia bilaterale era di 2 mesi (range 1-10) e i pazienti sottoposti a surrenectomia bilaterale entro 2 mesi dalla diagnosi avevano una minor sopravvivenza globale rispetto ai pazienti operati in un momento successivo nel corso di malattia: 6 mesi (IC95% 0-18) e 45 mesi (IC95% 3-86) rispettivamente ( $p=0,007$ ).

**Limiti:** Studio retrospettivo monocentrico su casistica limitata, condotto in un lungo periodo di tempo (1984-2019).

**Bilancio beneficio/danno:** La valutazione della condizione di ipercortisolismo, sebbene non determinata specificamente da sindrome di Cushing ectopica ma da una condizione in qualche modo assimilabile quale la sindrome di Cushing subclinica, evidenzia la possibilità di ottenere un beneficio clinico con surrenectomia in termini di riduzione del rischio cardiovascolare rappresentato da ipertensione, diabete mellito, dislipidemia e obesità anche rispetto a terapie conservative.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nella sindrome di Cushing ectopica refrattaria alla terapia medica la surrenectomia bilaterale può essere presa in considerazione (4-5)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020; 182(4):R29-R58.
2. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(2):371-7.
3. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8):4955-62.
4. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Therapy of endocrine disease: improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(6):R283-R295.
5. Lase I, Grönberg M, Norlén O, et al. Adrenalectomy in ectopic Cushing's syndrome: a retrospective cohort study from a tertiary care centre. *J Neuroendocrinol.* 2021; 33(12):e13030.



## 7. Quesiti GRADE

**Quesito 57 GRADE.** Dovrebbe una strategia di follow-up vs chirurgia essere utilizzata per pazienti con PanNET localizzati, sporadici, asintomatici (incidentalomi pancreatici) <2 cm?

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti con PanNET, una strategia di follow-up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia può essere presa in considerazione come prima opzione.

**Forza della raccomandazione:** CONDIZIONATA A FAVORE

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

Nell'ambito dei trattamenti delle NEN pancreatiche viene generalmente accettata l'indicazione al trattamento chirurgico di PanNET localizzati e sporadici e con diametro >2 cm, mentre più controversa risulta essere la gestione dei PanNET localizzati, sporadici, asintomatici (incidentalomi pancreatici) <2 cm. Infatti, nei PanNET potenzialmente resecabili d'emblée, alcune Linee guida ed alcune opinioni di esperti del settore suggeriscono la chirurgia come opzione di riferimento, in virtù di un potenziale vantaggio in termini di sopravvivenza; altri autori, invece, sottolineano come il follow-up possa essere considerato sicuro, visto che la maggior parte dei pazienti con PanNET <2 cm non mostra segni di evolutività della malattia e ha una prognosi favorevole. Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 73 pazienti trattati con osservazione, che ad un follow-up mediano di 40 mesi nessuno ha sviluppato metastasi, mentre si è osservato un incremento dimensionale della lesione >20% in 7 pazienti, <20% in 13 pazienti e nessun incremento in 55 pazienti. Inoltre, nei 28 pazienti trattati con chirurgia, lo sviluppo di fistola pancreatica si è verificato in 17 pazienti e, in generale, in 16 pazienti si è verificata una complicanza post-chirurgica di grado I-II e in 5 di grado III, mentre un'insufficienza pancreatica endocrina si è verificata in 25 pazienti e un'insufficienza esocrina in 20 pazienti. Nello studio di Jung et al., nessun paziente sottoposto a chirurgia ha avuto una recidiva, mentre su 85 pazienti sottoposti ad osservazione un incremento dimensionale della lesione >20% si è verificato in 3 pazienti, un incremento <20% in 12 pazienti e nessun incremento in 70 pazienti. Lo studio di Rosenberg et al. non ha mostrato su 10 pazienti trattati con osservazione e su 8 pazienti trattati con chirurgia alcun caso di insorgenza di metastasi, di recidiva o di incremento dimensionale della lesione (follow-up di 30 mesi). Inoltre, su 8 pazienti trattati con chirurgia, 1 caso ha avuto una complicanza post-chirurgica non meglio specificata. Lo studio di Sadot et al. ha mostrato che su 104 pazienti trattati inizialmente con osservazione, 1 ha avuto comparsa di metastasi (follow-up 5 anni). Nel gruppo di pazienti trattati con chirurgia, 9 hanno avuto insorgenza di metastasi e 5 hanno avuto una recidiva (follow-up mediano di 5 anni). Inoltre, su 104 pazienti trattati con osservazione, 53 hanno avuto un incremento dimensionale, 19 non hanno avuto alcun incremento dimensionale della lesione, 32 hanno avuto una diminuzione della dimensione tumorale (follow-up 44 mesi). Dei 77 pazienti trattati con chirurgia, invece, complicanze post-chirurgiche di grado 1 sono state rilevate in 2 pazienti, di grado 2 in 6 pazienti e di grado 3 in 16 pazienti. Nello studio di Zhang et al. su 53 pazienti trattati con sola osservazione, 13 pazienti hanno avuto comparsa di metastasi, mentre su 196 pazienti trattati con chirurgia 14 hanno avuto comparsa di metastasi.

La sorveglianza dei pazienti affetti da PanNET ≤2 cm può essere una valida alternativa alla chirurgia poiché tali neoplasie presentano un basso potenziale maligno ed evolutivo. Il rischio di malignità di tali neoplasie, tuttavia, non deve essere trascurato. Pertanto, il trattamento più appropriato di questi pazienti dovrebbe scaturire da una complessa valutazione in ambito multidisciplinare dedicato che tenga conto di fattori quali la storia naturale della malattia, la prognosi, le caratteristiche del paziente e le stime di morbidità e mortalità post-operatoria.

*Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* studi osservazionali, con disegno retrospettivo e numerosità campionaria ridotta, con basso numero di eventi. Vi è inoltre un'elevata eterogeneità tra gli studi e nella maggior parte degli studi non vi è un aggiustamento per fattori potenzialmente confondenti.

*Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:* il bilancio beneficio/danno è da considerarsi nel complesso incerto.

**Implicazioni per le ricerche future:** Studi osservazionali prospettici già in corso, quali lo studio ASPEN (NCT03084770), chiariranno auspicabilmente il ruolo dell'osservazione rispetto alla chirurgia in questo setting di pazienti.

**Qualità delle prove:**

Complessivamente la qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per rischio di distorsione, mancanza di riproducibilità dei risultati e imprecisione.

<b>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</b>
---

<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>
---

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

**Quesito 58 GRADE. Nei pazienti con MCC metastatico è indicato il trattamento di prima linea con avelumab vs chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?**

**Raccomandazione clinica:** Nei pazienti con MCC metastatico il trattamento di prima linea con avelumab può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto alla chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide.

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:**

La chemioterapia a base di cis/carboplatino + etoposide è stata storicamente considerata il trattamento di riferimento di prima linea dei carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati avanzati, incluso il MCC. Tale scelta deriva da studi di letteratura condotti in popolazioni di pazienti con neoplasia neuroendocrina mista sia in termini biologici che di sito primitivo. Tali studi sono molto datati e non disegnati per rispondere al quesito specifico dell'efficacia della chemioterapia a base di cis/carboplatino + etoposide in tutti i carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati, tantomeno il MCC. Tuttavia, data la difficoltà negli anni nel condurre studi prospettici in un setting a prognosi così infausta, lo schema di chemioterapia a base di cis/carboplatino + etoposide ha rappresentato per anni la scelta di trattamento di prima intenzione universalmente condivisa anche nel MCC. Tale trattamento, pur offrendo un buon ORR iniziale (53-61%), si caratterizza per un TTP breve (2,8-8 mesi) ed una scarsa tolleranza, evidenziando pertanto la necessità di nuove opzioni di trattamento.

Lo studio JAVELIN è uno studio internazionale, multicentrico, di fase II, in aperto, a braccio singolo, suddiviso in due parti, su pazienti trattati con avelumab. La parte A ha compreso 88 pazienti con MCC metastatico, in progressione dopo una prima linea di chemioterapia. L'ORR è stata del 33% (11% CR e 22% PR) con durata di risposta di almeno 6 mesi nel 93% dei casi ma che raggiungeva i 12 mesi nel 71% dei pazienti trattati. La parte B comprendeva 39 pazienti con MCC metastatico naïve. L'ORR è stata del 62% (CR 14% e PR 48% dei pazienti). Il 67% dei pazienti ha avuto una sopravvivenza libera da progressione della malattia di 3 mesi. Lo studio ha mostrato che 28 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado, 8 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di grado 3-4. Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.

*Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* si tratta di una serie di casi, in cui manca il braccio di controllo, con un piccolo numero di casi ed un basso numero di eventi.

*Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:* tenendo conto del confronto con i dati storici della chemioterapia e della tossicità limitata di avelumab nello studio JAVELIN Merkel 200, il bilancio risulta favorevole per il trattamento con avelumab.

**Implicazioni per le ricerche future:** L'efficacia di avelumab è stata esplorata in vari studi di "expanded access program (EAP)" condotti in tutto il mondo e già pubblicati che hanno esplorato il ruolo di avelumab prescritto con modalità "ad uso compassionevole" in pratica clinica in pazienti con MCC metastatico che non potevano avere accesso ad avelumab. Tali studi hanno confermato gli stessi dati di efficacia e sicurezza di avelumab anche in popolazioni di *real world*.

Inoltre, si sta cercando di studiare il ruolo di avelumab in associazione ad altri farmaci come ad esempio nello studio di fase II MERKLIN-2 (NCT04393753) in cui avelumab viene somministrato in associazione a domatinostat (un inibitore selettivo di classe I dell'istone deacetilasi) in pazienti con MCC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico) progredienti ad anti PD-(L)-1. Tuttavia, a febbraio 2022, l'arruolamento in questo studio è stato interrotto perché l'analisi dei dati dello studio ha mostrato il mancato raggiungimento degli obiettivi clinici prefissati.

In Australia è in corso uno studio di fase I-II (NCT04261855) di avelumab in associazione a terapie *target* come la *External Beam Radiation Therapy (EBRT)* o la terapia con Lutetium-177 (177Lu)-DOTA-TATE in pazienti con MCC metastatico.

Si sta anche cercando di capire se avelumab possa avere un ruolo come terapia adiuvante. Negli Stati Uniti è in corso uno studio di fase III, randomizzato vs placebo (NCT03271372), in pazienti con MCC N+ sottoposti a chirurgia, con o senza radioterapia post-operatoria, oppure radioterapia esclusiva. Anche in Australia è in corso uno studio di fase II di terapia adiuvante con avelumab (NCT04291885) in pazienti con MCC in stadio I-III.

I risultati di questi studi contribuiranno a capire le future linee di ricerca con avelumab.

**Qualità delle prove:**

Complessivamente la qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per rischio di distorsione, mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.



## **Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)**



Autore/i: ACT


Domanda 1: Una strategia di follow-up rispetto a chirurgia in pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici), < 2 cm

Setting: inpatients

Bibliografia: Assi HA, et al:Oncologist 25:e276-e283, 2020; Chivukula SV, et al: Surgery 167:180-186, 2020; Gratian L, et al: Ann Surg Oncol 21:3515-21, 2014; Jung JG, et al: Medicine (Baltimore) 94:e983, 2015; Partelli S, et al. Surgery 2019; 166: 157-163; Powers BD, et al. J Gastrointest Surg 2020; 24: 2773-2779; Rosenberg AM et al. Surgery 2016; 159: 302-309; Sadot E, et al. Ann Surg Oncol 2016; 23: 1361-1370; Sharpe SM, et al. J Gastrointest Surg 2015; 19: 117-123; discussion 123; Zhang IY, et al. J Gastrointest Surg 2016; 20: 277-283

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	una strategia di follow-up	chirurgia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		


Overall survival (follow up: mediana 5 anni)

7 <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	forte associazione	600/1175 (51.1%)	1500/5453 (27.5%)	OR 2.81 (1.59 a 4.96)	24 più per 100 (da 10 più a 38 più)	 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------------------	----------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	------------------	-------------------	--------------------------	--	--	---------

Progression free survival - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------


Mantenimento funzione eso-endocrina

1 <sup>8</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, una insufficienza pancreatica endocrina in 25 pazienti e una insufficienza esocrina in 20 pazienti.				 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	--------------------	---------	--	--	--	--	--	---------


Insorgenza di metastasi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	una strategia di follow-up	chirurgia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5 <sup>1,3,8,9,10</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio	nessuno	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 73 pazienti trattati con osservazione, che a un follow-up mediano di 40 mesi, nessuno ha sviluppato metastasi. Nello studio di Jung 2015, nessun paziente sottoposto a chirurgia ha avuto una recidiva. Lo studio di Rosenberg ha mostrato su 10 pazienti trattati con osservazione e su 8 pazienti tratattati con chirurgia nessun caso di insorgenza di metastasi o recidiva (follow-up di 30 mesi). Lo studio di Sadot et al. ha mostrato che su 104 pazienti trattati inizialmente con osservazione, 1 ha avuto comparsa di metastasi (follow-up 5 anni). Nel gruppo di pazienti trattati con chirurgia, 9 hanno avuto insorgenza di metastasi e 5 hanno avuto una recidiva (follow-up mediano di 5 anni). Nello studio di Zhang et al. su 53 pazienti trattati con sola osservazione 13 pazienti hanno avuto comparsa di metastasi, su 196 pazienti trattati con chirurgia, 14 pazienti hanno avuto comparsa di metastasi.			<div><div>⊕○○○</div><div>MOLTO BASSA</div></div>	CRITICO	


Incidenza di fistola pancreatica

1 <sup>8</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, lo sviluppo di fistola pancreatica in 17 pazienti.					 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	--	--	---------

Incremento dimensionale

4 <sup>3,8,9,10</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 73 pazienti trattati osservazione, un incremento dimensionale della lesione > 20% in 7 pazienti, < 20% in 13 pazienti e nessun incremento in 55 pazienti. Lo studio di Jung et al. ha mostrato, su 85 pazienti trattati con osservazione, un incremento dimensionale della lesione > 20% in 3 pazienti, <20% in 12 pazienti e nessun incremento in 70 pazienti. Lo studio di Rosenberg ha mostrato su 10 pazienti trattati con osservazione con chirurgia nessun caso di incremento dimensionale della lesione. Lo studio di Sadot et al. ha mostrato su 104 pazienti trattati con osservazione, 53 hanno avuto un incremento dimensionale, 19 non hanno avuto alcun incremento dimensionale della lesione, 32 hanno avuto una diminuzione della dimensione tumorale (follow-up 44 mesi).					 MOLTO BASSA	CRITICO
-----------------------	----------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	--------------------	---------	--	--	--	--	--	--	---------

Eventi avversi post-chirurgia

3 <sup>3,8,9</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	nessuno	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, una complicità post-chirurgica di grado I-II in 16 pazienti, e in 5 di grado III. Lo studio di Rosenberg et al. ha mostrato su 8 pazienti tratattati con chirurgia 1 caso di complicità post-chirurgica non meglio specificato.  Lo studio di Sadot et al. ha mostrato su 77 pazienti trattati con chirurgia, complicità post-chirurgiche di grado I in 2 pazienti, di grado II in 6 pazienti e di grado III in 16 pazienti.					 MOLTO BASSA	CRITICO
--------------------	----------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	--	--	---------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Spiegazioni

- a. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello perchè nella maggior parte degli studi inclusi non c'è stato un aggiustamento per valori potenzialmente confondenti.
- b. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per alta eterogeneità tra gli studi
- c. Nonostante la mancanza del confronto la certezza delle prove non è stata abbassata per indirectness perchè trattasi di un confronto tra un non intervento (osservazione) e un intervento (chirurgia).
- d. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per piccolo campione e basso numero di eventi.

### References

1. Zhang, I. Y., Zhao, J., Fernandez-Del Castillo, C., Braun, Y., Razmdjou, S., Warshaw, A. L., Lillemoe, K. D., Ferrone, C. R.. Operative Versus Nonoperative Management of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Gastrointest Surg; Feb 2016.
2. Sharpe, S. M., In, H., Winchester, D. J., Talamonti, M. S., Baker, M. S.. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. J Gastrointest Surg; Jan 2015.
3. Sadot, E., Reidy-Lagunes, D. L., Tang, L. H., Do, R. K., Gonen, M., D'Angelica, M. I., DeMatteo, R. P., Kingham, T. P., Groot Koerkamp, B., Untch, B. R., Brennan, M. F., Jarnagin, W. R., Allen, P. J.. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case-Control Study. Ann Surg Oncol; Apr 2016.
4. Powers, B. D., Rothermel, L. D., Fleming, J. B., Strosberg, J. R., Anaya, D. A.. A Survival Analysis of Patients with Localized, Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: No Surgical Survival Benefit when Examining Appropriately Selected Outcomes. J Gastrointest Surg; Dec 2020.
5. Gratian, L., Pura, J., Dinan, M., Roman, S., Reed, S., Sosa, J. A.. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. Ann Surg Oncol; Oct 2014.
6. Chivukula, S. V., Tierney, J. F., Hertl, M., Poirier, J., Keutgen, X. M.. Operative resection in early stage pancreatic neuroendocrine tumors in the United States: Are we over- or undertreating patients?. Surgery; Jan 2020.
7. Assi, H. A., Mukherjee, S., Kunz, P. L., Machiorlatti, M., Vesely, S., Pareek, V., Hatoum, H.. Surgery Versus Surveillance for Well-Differentiated, Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. Oncologist; Feb 2020.
8. Partelli, S., Mazza, M., Andreasi, V., Muffatti, F., Crippa, S., Tamburrino, D., Falconi, M.. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines into real life. Surgery; Aug 2019.
9. Rosenberg, A. M., Friedmann, P., Del Rivero, J., Libutti, S. K., Laird, A. M.. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. Surgery; Jan 2016.
10. Jung, J. G., Lee, K. T., Woo, Y. S., Lee, J. K., Lee, K. H., Jang, K. T., Rhee, J. C.. Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs). Medicine (Baltimore); Jul 2015.

## DOMANDA 1

**Dovrebbe una strategia di follow-up vs chirurgia essere utilizzata per pazienti con PanNET localizzati, sporadici, asintomatici (incidentalomi pancreatici) < 2 cm.**

POPULATION:	Pazienti con PanNET localizzati, sporadici, asintomatici (incidentalomi pancreatici), < 2 cm
INTERVENTION:	Una strategia di follow-up
COMPARISON:	Chirurgia
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Mantenimento funzione eso-endocrina; Insorgenza di metastasi; Incidenza di fistola pancreatica; Incremento dimensionale; Eventi avversi post-chirurgia
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<div><div><div><div>○ No</div><div>○ Probably no</div><div>○ Probably yes</div><div>● Yes</div><div>○ Varies</div><div>○ Don't know</div></div></div></div>	<div>Nell’ambito dei trattamenti delle NEN pancreatiche, viene generalmente accettata l’indicazione al trattamento chirurgico di PanNET G1-2 localizzati e sporadici e con diametro &gt; 2 cm, mentre più controversa risulta essere la gestione dei PanNET G1-2 localizzati e sporadici con diametro &lt; 2 cm. Infatti, nei PanNET G1-2 &lt; 2 cm localizzati e potenzialmente resecabili d’emblée, alcune linee guida ed alcune opinioni di esperti del settore suggeriscono la chirurgia come opzione di riferimento, in virtù di un potenziale vantaggio in termini di sopravvivenza; altri autori, invece, sottolineano come il follow up possa essere considerato sicuro, visto che la maggior parte dei pazienti con PanNET G1-2 &lt; 2 cm non mostrano segni di evolutività della malattia e hanno una prognosi favorevole. Pertanto, il trattamento più appropriato di questi pazienti dovrebbe scaturire da una complessa valutazione in ambito multidisciplinare dedicato che tenga conto di fattori quali la storia naturale della malattia, la prognosi, le caratteristiche del paziente e le stime di morbidità e mortalità post-operatoria.</div>	

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<div><div><div><div>○ Trivial</div><div>● Small</div><div>○ Moderate</div><div>○ Large</div><div>○ Varies</div><div>○ Don't know</div></div></div></div>	<div><div>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1240 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 45 records di cui 35 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no confronto di interesse (n=12), no disegno di studio (n=7), no esito (n=13), revisioni sistematiche (sono stati controllati gli studi inclusi) n=3). Sono stati inclusi 10 studi osservazionali retrospettivi.</div><div><table><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr><tr><th>Rischio con chirurgia</th><th>Rischio con una strategia di follow-up</th></tr><tr><td></td><td colspan="2">Popolazione in studio</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table></div></div>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chirurgia	Rischio con una strategia di follow-up		Popolazione in studio						
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con chirurgia	Rischio con una strategia di follow-up																
	Popolazione in studio																	



Overall survival follow up: mediana 5 anni	28 per 100	<b>52 per 100</b> (38 a 65)	<b>OR 2.81</b> (1.59 a 4.96)	6628 (7 studi osservazionali) <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	    MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	I dati mostrano con un alto grado di incertezza che una strategia di follow-up potrebbe determinare una diminuzione dell'overall survival rispetto alla chirurgia.
Progression free survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Mantenimento funzione eso- endocrina	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, una insufficienza pancreatica endocrina in 25 pazienti e una insufficienza esocrina in 20 pazienti.		-	(1 studio osservazionale) <sup>8</sup>	    MOLTO BASSA <sup>a,c,d</sup>	I dati sono incerti sulla probabilità di sviluppare insufficienza eso-endocrina del pancreas nei pazienti sottoposti a chirurgia.

1. Zhang, I. Y., Zhao, J., Fernandez-Del Castillo, C., Braun, Y., Razmdjou, S., Warshaw, A. L., Lillemoe, K. D., Ferrone, C. R.. Operative Versus Nonoperative Management of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Gastrointest Surg; Feb 2016.

2. Sharpe, S. M., In, H., Winchester, D. J., Talamonti, M. S., Baker, M. S.. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. J Gastrointest Surg; Jan 2015.

3. Sadot, E., Reidy-Lagunes, D. L., Tang, L. H., Do, R. K., Gonen, M., D'Angelica, M. I., DeMatteo, R. P., Kingham, T. P., Groot Koerkamp, B., Untch, B. R., Brennan, M. F., Jarnagin, W. R., Allen, P. J.. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case-Control Study. Ann Surg Oncol; Apr 2016.

4. Powers, B. D., Rothermel, L. D., Fleming, J. B., Strosberg, J. R., Anaya, D. A.. A Survival Analysis of Patients with Localized, Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: No Surgical Survival Benefit when Examining Appropriately Selected Outcomes. J Gastrointest Surg; Dec 2020.

5. Gratian, L., Pura, J., Dinan, M., Roman, S., Reed, S., Sosa, J. A.. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. Ann Surg Oncol; Oct 2014.

6. Chivukula, S. V., Tierney, J. F., Hertl, M., Poirier, J., Keutgen, X. M.. Operative resection in early stage pancreatic neuroendocrine tumors in the United States: Are we over- or undertreating patients?. Surgery; Jan 2020.

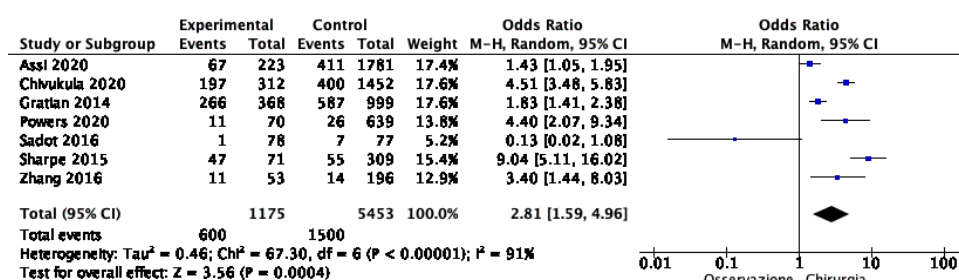
7. Assi, H. A., Mukherjee, S., Kunz, P. L., Machiorlatti, M., Vesely, S., Pareek, V., Hatoum, H.. Surgery Versus Surveillance for Well-Differentiated, Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. Oncologist; Feb 2020.

8. Partelli, S., Mazza, M., Andreasi, V., Muffatti, F., Crippa, S., Tamburrino, D., Falconi, M.. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines into real life. Surgery; Aug 2019.

a. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello perchè nella maggior parte degli studi inclusi non c'è stato un aggiustamento per valori potenzialmente confondenti.

- b. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per alta eterogeneità tra gli studi
- c. Nonostante la mancanza del confronto la certezza delle prove non è stata abbassata per indirectness perchè trattasi di un confronto tra un non intervento (osservazione) e un intervento (chirurgia).
- d. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per piccolo campione e basso numero di eventi.

Overall survival



## Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

## GIUDIZI









## RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI  
AGGIUNTIVE

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1240 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 45 records di cui 35 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no confronto di interesse ( $n=12$ ), no disegno di studio ( $n=7$ ), no esito ( $n=13$ ), revisioni sistematiche (sono stati controllati gli studi inclusi)  $n=3$ . Sono stati inclusi 10 studi osservazionali retrospettivi.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chirurgia	Rischio con una strategia di follow-up				
Insorgenza di metastasi	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 73 pazienti trattati con osservazione, che a un follow-up mediano di 40 mesi, nessuno ha sviluppato metastasi. Nello studio di Jung 2015, nessun paziente sottoposto a chirurgia ha avuto una recidiva. Lo studio di Rosenberg ha mostrato su 10 pazienti trattati con osservazione e su 8 pazienti trattati con chirurgia nessun caso di insorgenza di metastasi o recidiva (follow-up di 30 mesi).		-	(5 studi osservazionali) <sup>1,2,3,4,5</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b</sup>	I dati mostrano con un alto grado di incertezza che pochi pazienti sottoposti a chirurgia sviluppano metastasi.

	<p>Lo studio di Sadot et al. ha mostrato che su 104 pazienti trattati inizialmente con osservazione, 1 ha avuto comparsa di metastasi (follow-up 5 anni). Nel gruppo di pazienti trattati con chirurgia, 9 hanno avuto insorgenza di metastasi e 5 hanno avuto una recidiva (follow-up mediano di 5 anni).</p> <p>Nello studio di Zhang et al. su 53 pazienti trattati con sola osservazione 13 pazienti hanno avuto comparsa di metastasi, su 196 pazienti trattati con chirurgia, 14 pazienti hanno avuto comparsa di metastasi.</p>				
Incidenza di fistola pancreatica	<p>Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, lo sviluppo di fistola pancreatica in 17 pazienti.</p>	-	(1 studio osservazionale) <sup>4</sup>	    MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	<p>I dati sono incerti sulla probabilità di sviluppare fistola pancreatica nei pazienti sottoposti a chirurgia.</p>
Incremento dimensionale	<p>Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 73 pazienti trattati osservazione, un incremento dimensionale della lesione &gt; 20% in 7 pazienti, &lt; 20% in 13 pazienti e nessun incremento in 55 pazienti.</p> <p>Lo studio di Jung et al. ha mostrato, su 85 pazienti trattati con osservazione, un incremento dimensionale della lesione &gt; 20% in 3 pazienti, &lt;20% in 12 pazienti e nessun incremento in 70 pazienti.</p> <p>Lo studio di Rosenberg ha mostrato su 10 pazienti trattati con osservazione con chirurgia nessun caso di incremento dimensionale della lesione. Lo studio di Sadot et al. ha mostrato su 104 pazienti trattati con osservazione, 53 hanno avuto un incremento dimensionale, 19 non hanno avuto alcun incremento dimensionale della lesione, 32 hanno avuto una diminuzione</p>	-	(4 studi osservazionali) <sup>2,3,4,5</sup>	    MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	<p>I dati mostrano con un alto grado di incertezza che pochi pazienti sottoposti a osservazione hanno un aumento dimensionale notevole della lesione.</p>

	della dimensione tumorale (follow-up 44 mesi).				
Eventi avversi post-chirurgia	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, una complicanza post-chirurgica di grado I-II in 16 pazienti, e in 5 di grado III. Lo studio di Rosenberg et al. ha mostrato su 8 pazienti trattati con chirurgia 1 caso di complicanza post-chirurgica non meglio specificato. Lo studio di Sadot et al. ha mostrato su 77 pazienti trattati con chirurgia, complicanze post-chirurgiche di grado I in 2 pazienti, di grado II in 6 pazienti e di grado III in 16 pazienti.	-	(3 studi osservazionali) <sup>2,3,4</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	I dati mostrano con un alto grado di incertezza, che un discreto numero di pazienti sottoposti a chirurgia sviluppa una complicanza di vario grado.
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zhang, I. Y., Zhao, J., Fernandez-Del Castillo, C., Braun, Y., Razmdjou, S., Warshaw, A. L., Lillemoe, K. D., Ferrone, C. R.. Operative Versus Nonoperative Management of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Gastrointest Surg; Feb 2016.</li> <li>2. Rosenberg, A. M., Friedmann, P., Del Rivero, J., Libutti, S. K., Laird, A. M.. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. Surgery; Jan 2016.</li> <li>3. Sadot, E., Reidy-Lagunes, D. L., Tang, L. H., Do, R. K., Gonen, M., D'Angelica, M. I., DeMatteo, R. P., Kingham, T. P., Groot Koerkamp, B., Untch, B. R., Brennan, M. F., Jarnagin, W. R., Allen, P. J.. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case-Control Study. Ann Surg Oncol; Apr 2016.</li> <li>4. Partelli, S., Mazza, M., Andreasi, V., Muffatti, F., Crippa, S., Tamburrino, D., Falconi, M.. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines into real life. Surgery; Aug 2019.</li> <li>5. Jung, J. G., Lee, K. T., Woo, Y. S., Lee, J. K., Lee, K. H., Jang, K. T., Rhee, J. C.. Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs). Medicine (Baltimore); Jul 2015.</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello perché nella maggior parte degli studi inclusi non c'è stato un aggiustamento per valori potenzialmente confondenti.</li> <li>b. Nonostante la mancanza del confronto la certezza delle prove non è stata abbassata per indirectness perché trattasi di un confronto tra un non intervento (osservazione) e un intervento (chirurgia).</li> <li>c. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per piccolo campione e basso numero di eventi.</li> </ol>					
Certainty of evidence					

What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Comlessivamente la certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di distorsione, mancanza di riproducibilità dei risultati e imprecisione.	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	In base alla propria esperienza, il panel ritiene che vi possa essere una importante incertezza e variabilità in merito al valore che i pazienti potrebbero attribuire agli outcome principali.
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>I dati mostrano con un alto grado di incertezza che una strategia di follow-up potrebbe determinare una diminuzione dell'overall survival rispetto alla chirurgia.</p> <p>I dati sono incerti sulla probabilità di sviluppare insufficienza eso-endocrina del pancreas nei pazienti sottoposti a chirurgia.</p> <p>I dati mostrano con un alto grado di incertezza che pochi pazienti sottoposti a chirurgia sviluppano metastasi.</p> <p>I dati sono incerti sulla probabilità di sviluppare fistola pancreatica nei pazienti sottoposti a chirurgia.</p> <p>I dati mostrano con un alto grado di incertezza che pochi pazienti sottoposti a osservazione hanno un aumento dimensionale notevole della lesione.</p> <p>I dati mostrano con un alto grado di incertezza, che un discreto numero di pazienti sottoposti a chirurgia sviluppa una complicanza di vario grado.</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel, sulla base della propria esperienza, ritiene che l'intervento (strategia di follow up) possa aumentare, rispetto al comparator (chirurgia), l'uniformità di gestione nell'ambito dell'intero territorio nazionale, in particolare nell'ambito di centri dedicati alla gestione di tale patologia.
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel, sulla base della propria esperienza, ritiene che una strategia di follow up possa risultare probabilmente più accettabile, rispetto alla chirurgia che può essere gravata da rischi di morbidità.
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ritiene che l'implementazione dell'intervento sia probabilmente fattibile nell'ambito di centri dedicati alla gestione di tale patologia.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici), < 2 cm, una strategia di follow-up può essere presa in considerazione come prima opzione (rispetto alla chirurgia).

Autore/i: ACT

Domanda 2: Avelumab in prima linea rispetto a chemioterapia con cis/carboplatino in pazienti con MCC metastatico

Setting: inpatients


Bibliografia: D'Angelo SP, et al. JAMA Oncol 2018; 4: e180077

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Avelumab in prima linea	chemioterapia con cis/carboplatino	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Overall survival - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------


Progression free survival

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	La mediana della PFS è stata di 9.1 mesi (range 1.9- non calcolabile).			 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	--	--	--	--	---------


Qualità della vita - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------


Disease control rate (follow up: mediana 5 mesi; valutato con: Independent Review Committee Assessment)

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Lo studio ha mostrato che 21 su 29 pazienti hanno avuto una risposta o una stabilità di malattia.			 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	---------


Risposta obiettiva (follow up: mediana 5 mesi; valutato con: Independent Review Committee Assessment)

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Lo studio ha mostrato che 18 su 29 pazienti hanno avuto una risposta obiettiva.			 MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	---------

Durata della risposta (follow up: mediana 5 mesi)

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	La durata mediana della risposta non è stata valutabile (range 1.2-8.3 mesi).			 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	------------

Tempo alla risposta (follow up: mediana 5 mesi)

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Il tempo mediano alla risposta è stato di 6 settimane (range 5-17 settimane).			 MOLTO BASSA	IMPORTANTE
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	------------

Eventi avversi di qualsiasi grado (follow up: mediana 5 mesi)



Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Avelumab in prima linea	chemioterapia con cis/carboplatino	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Lo studio ha mostrato che 28 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.				⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO

**Eventi avversi di grado III-IV**

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Lo studio ha mostrato che 8 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di grado III-IV.				⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	-------------------------	---------

**Morte correlata al trattamento**

1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.				⊕○○ ○ MOLTO BASSA	CRITICO
----------------	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	--	--	-------------------------	---------

CI: Confidence interval

**Spiegazioni**

a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè si tratta di una serie di casi.

b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto.

c. La certezza delle prove è stata abbassata per campione piccolo e basso numero di eventi

**References**

1. D'Angelo, S. P., Russell, J., Lebbé, C., Chmielowski, B., Gambichler, T., Grob, J. J., Kiecker, F., Rabinowits, G., Terheyden, P., Zwiener, I., Bajars, M., Hennessy, M., Kaufman, H. L.. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol; Sep 1 2018.

## DOMANDA 2

## Dovrebbe Avelumab in prima linea vs chemioterapia con cis/carboplatino essere utilizzato per pazienti con MCC metastatico

POPULATION:	Pazienti con MCC metastatico
INTERVENTION:	Avelumab in prima linea
COMPARISON:	Chemioterapia con cis/carboplatino
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Qualità della vita; Disease control rate; Risposta obiettiva; Durata della risposta; Tempo alla risposta; Eventi avversi di qualsiasi grado; Eventi avversi di grado III-IV; Morte correlata al trattamento;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>La chemioterapia a base di cis/carboplatino + etoposide è stata storicamente considerata il trattamento di riferimento di prima linea dei carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati avanzati, incluso il MCC. Tale scelta deriva da studi di letteratura condotti in popolazioni di pazienti con neoplasia neuroendocrina miste sia in termini biologici che di sito primitivo. Tali studi sono molto datati e non disegnati per rispondere al quesito specifico della efficacia della chemioterapia a base di cis/carboplatino + etoposide in tutti i carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati tantomeno il MCC. Tuttavia, data la difficoltà negli anni nel condurre studi prospettici in un setting a prognosi così infausta, lo schema di chemioterapia a base di cis/carboplatino + etoposide ha rappresentato per anni, la scelta di trattamento di prima intenzione universalmente condivisa anche nel MCC.</p> <p>Tale trattamento, pur offrendo un buon ORR iniziale (53-61%), si caratterizza per un TTP breve (2.8-8.0 mesi) ed una scarsa tolleranza, evidenziando, pertanto, la necessità di nuove opzioni di trattamento.</p>	
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 169 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 records di cui 6 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no popolazione di interesse (n=5), abstract (n=1).</p> <p>È stato incluso lo studio Javelin parte B, che ha arruolato 39 pazienti affetti da MCC metastatico e non sottoposti a precedente trattamento sistemico.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chemioterapia con cis/carboplatino	Rischio con Avelumab in prima linea				
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Progression free survival	La medianda della PFS è stata di 9.1 mesi (range 1.9- non calcolabile).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	
Disease control rate valutato con: Independent Review Committee Assessment follow up: mediana 5 mesi	Lo studio ha mostrato che 21 su 29 pazienti hanno avuto una risposta o una stabilità di malattia.		-	29 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
Risposta obiettiva valutato con: Independent Review Committee Assessment follow up: mediana 5 mesi	Lo studio ha mostrato che 18 su 29 pazienti hanno avuto una risposta obiettiva.		-	29 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
Durata della risposta follow up: mediana 5 mesi	La durata mediana della risposta non è stata valutabile (range 1.2-8.3 mesi).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
Tempo alla risposta follow up: mediana 5 mesi	Il tempo mediano alla risposta è stato di 6 settimane (range 5-17 settimane).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	

1. D’Angelo, S. P., Russell, J., Lebbé, C., Chmielowski, B., Gambichler, T., Grob, J. J., Kiecker, F., Rabinowits, G., Terheyden, P., Zwiener, I., Bajars, M., Hennessy, M., Kaufman, H. L.. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol; Sep 1 2018.

a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè si tratta di una serie di casi.

- b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto.
- c. La certezza delle prove è stata abbassata per campione piccolo e basso numero di eventi.

## Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<div><div>○ Large</div><div>○ Moderate</div><div>● Small</div><div>○ Trivial</div><div>○ Varies</div><div>○ Don't know</div></div>	<div><div>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino giugno 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 210 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 records di cui 6 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no popolazione di interesse (n=5), abstract (n=1).</div><div>È stato incluso lo studio Javelin parte B, che ha arruolato 39 pazienti affetti da MCC metastatico e non sottoposti a precedente trattamento sistemico.</div><table><thead><tr><th rowspan="2">Esiti</th><th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th><th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th><th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)</th><th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th><th rowspan="2">Commenti</th></tr><tr><th>Rischio con chemioterapia con cis/carboplatino</th><th>Rischio con avelumab in prima linea</th></tr></thead><tbody><tr><td>Eventi avversi di qualsiasi grado follow up: mediana 5 mesi</td><td colspan="2">Lo studio ha mostrato che 28 su 39 pazie ti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.</td><td>-</td><td>39 (1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td><td>⊕○○○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td><td></td></tr><tr><td>Eventi avversi di grado III-IV</td><td colspan="2">Lo studio ha mostrato che 8 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di grado III-IV.</td><td>-</td><td>39 (1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td><td>⊕○○○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td><td></td></tr><tr><td>Morte correlata al trattamento</td><td colspan="2">Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.</td><td>-</td><td>(1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td><td>⊕○○○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td><td></td></tr></tbody></table><div><div>1. D'Angelo, S. P., Russell, J., Lebbé, C., Chmielowski, B., Gambichler, T., Grob, J. J., Kiecker, F., Rabinowits, G., Terheyden, P., Zwiener, I., Bajars, M., Hennessy, M., Kaufman, H. L.. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol; Sep 1 2018.</div><div><div>a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè si tratta di una serie di casi.</div><div>b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto.</div><div>c. La certezza delle prove è stata abbassata per campione piccolo e basso numero di eventi</div></div></div></div>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chemioterapia con cis/carboplatino	Rischio con avelumab in prima linea	Eventi avversi di qualsiasi grado follow up: mediana 5 mesi	Lo studio ha mostrato che 28 su 39 pazie ti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.		-	39 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		Eventi avversi di grado III-IV	Lo studio ha mostrato che 8 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di grado III-IV.		-	39 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		Morte correlata al trattamento	Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																						
	Rischio con chemioterapia con cis/carboplatino	Rischio con avelumab in prima linea																														
Eventi avversi di qualsiasi grado follow up: mediana 5 mesi	Lo studio ha mostrato che 28 su 39 pazie ti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.		-	39 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>																											
Eventi avversi di grado III-IV	Lo studio ha mostrato che 8 su 39 pazienti hanno avuto un evento avverso di grado III-IV.		-	39 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>																											
Morte correlata al trattamento	Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>																											

## Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di distorsione, mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.	

## Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	In base alla propria esperienza, il panel ritiene che vi non vi sia una importante incertezza e variabilità in merito al valore che i pazienti potrebbero attribuire agli outcome principali.

## Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● Don't know</li> </ul>		In base alla propria esperienza, il panel ritiene incerto il fatto che il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili favoriscano l'intervento o il confronto.

## Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel, sulla base della propria esperienza, ritiene che l'intervento probabilmente non impatti sulla uniformità di gestione nell'ambito dell'intero territorio nazionale, in particolare nell'ambito di centri dedicati alla gestione di tale patologia.
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	In base alla propria esperienza, tenendo conto del profilo di tossicità maneggevole, il panel ritiene probabilmente accettabile l'intervento.
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel, in base alla propria esperienza, ritiene che l'implementazione dell'intervento sia probabilmente fattibile.

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

## Recommendation

In pazienti con MCC metastatico, avelumab in prima linea può essere preso in considerazione come prima opzione (rispetto alla chemioterapia con cis/carboplatino)



## **Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi**





**Q1. Nella stadiazione dei GEP-NET è preferibile l'utilizzo della PET/TC con 68Ga-peptidi rispetto alla scintigrafia con 111in-Pentetreotide?**

**Q2. Nella stadiazione e caratterizzazione funzionale dei GEP-NET G2 e dei GEP-NET G3 è indicato l'utilizzo della PET/TC FDG verso la sola stadiazione e caratterizzazione recettoriale con PET/TC con 68Ga-peptidi?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])) AND ((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm\*"[Title/Abstract])) AND ((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract])) OR ("Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours"[Title/Abstract] OR "(GEP-NET)"[Title/Abstract])) AND (((("Positron Emission Tomography Computed Tomography/methods"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed/methods"[Mesh]) OR ("gallium Ga 68 dotatate" [Supplementary Concept])) OR ("Octreotide/analogs and derivatives"[Mesh])) OR ("PET-CT Scan\*"[Title/Abstract] OR "PET CT Scan\*"[Title/Abstract] OR "X-Ray Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "Tomography, X-Ray Computerized"[Title/Abstract] OR "PET/CT"[Title/Abstract] OR "Ga-68 DOTATATE"[Title/Abstract]))

**Records: 116**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'stomach tumor'/exp/mj  
#5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 'pancreas tumor'/exp/mj  
#8 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm\*' OR 'pancreas neoplasm\*':ti,ab  
#9 #7 OR #8  
#10 #3 AND #6 AND #9  
#11 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours':ti,ab  
#12 #10 OR #11  
#13 'positron emission tomography-computed tomography'/exp/mj OR 'x-ray computed tomography'/exp/mj OR 'gallium dotatate ga 68'/exp/mj  
#14 'pet-ct scan\*' OR 'pet ct scan\*' OR 'x-ray computed tomography' OR 'tomography, xray computerized' OR 'pet/ct' OR 'ga-68 dotatate':ti,ab  
#15 #13 OR #14  
#16 #12 AND #15

**Records: 38**

**Selezionati 8 records (Q1=4; Q2=4)**

**Q3. Nei pazienti con GEP-NET non funzionante sottoposti a chirurgia resettiva radicale del tumore primitivo è indicato il trattamento adiuvante con analogo "freddo" della somatostatina rispetto al solo follow-up clinico-strumentale?**

**Q4. Nei pazienti con GEP-NET non funzionante, avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), non rapidamente progressivo, con basso Ki-67 ed esprimenti i recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina rispetto al wait and see?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)

```
((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR
"neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR
"Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo* (NET)"[Title/Abstract])) AND ((
("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Pancreas
Neoplasm*"[Title/Abstract])) AND (("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach
Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Gastric
Neoplasm*"[Title/Abstract])) OR ("Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours"[Title/Abstract]
OR "(GEP-NET)"[Title/Abstract])) AND (("Somatostatin/analogues and derivatives"[Mesh]) OR
(Somatostatin[Title/Abstract])) OR (Lanreotide[Title/Abstract]))
```

**Records: 269**

#### Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)

```
#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR
'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo* (net)':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'stomach tumor'/exp/mj
#5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm*' OR 'gastric neoplasm*' OR 'gastric neoplasm*':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'pancreas tumor'/exp/mj
#8 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm*' OR 'pancreas neoplasm*':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
#11 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours':ti,ab
#12 #10 OR #11
#13 'somatostatin'/exp/mj OR 'somatostatin' OR lanreotide:ti,ab
#14 #12 AND #13
```

**Records: 171**

**Selezionati 3 records (Q3=0; Q4=3)**

**Q5. Nei pazienti con GEP-NET ben differenziato, progressivo, non resecabile o metastatico, funzionante o non funzionante, in progressione all'analogo della somatostatina, positivo ai recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con 177Lu-Oxodotreotide?**

#### MEDLINE (PubMed) (2020 a Ottobre 2022)

```
((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR
"neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR
"Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo* (NET)"[Title/Abstract])) AND ((
("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Pancreas
Neoplasm*"[Title/Abstract])) AND (("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach
Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Gastric
Neoplasm*"[Title/Abstract])) OR ("Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours"[Title/Abstract]
OR "(GEP-NET)"[Title/Abstract])) AND (("Somatostatin/analogues and derivatives"[Mesh]) OR
```

(Somatostatin[Title/Abstract])) OR (Lanreotide[Title/Abstract])) AND ("lutetium Lu 177 dotatate"  
[Supplementary Concept])) OR (177Lu-dotatate[Title/Abstract])

#### Records: 5

#### Embase (Embase.com) (2020 a Ottobre 2022)

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR  
'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\*' (net):ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'stomach tumor'/exp/mj  
#5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 'pancreas tumor'/exp/mj  
#8 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm\*' OR 'pancreas neoplasm\*':ti,ab  
#9 #7 OR #8  
#10 #3 AND #6 AND #9  
#11 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours':ti,ab  
#12 #10 OR #11  
#13 'oxodotretotide lu 177' OR 'lutetium lu 177 dotatate' OR '177lu-dotatate':ti,ab  
#14 #12 AND #13

#### Records: 4

#### Selezionati 1 record

**Q6. Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), come terapia sistemica di prima linea è indicato un trattamento con cis/carboplatino + etoposide?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR  
"neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR  
"Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\*" (NET)"[Title/Abstract])))) AND ((  
("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "Pancreas  
Neoplasm\*" [Title/Abstract])) AND ((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach  
Neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "Gastric  
Neoplasm\*" [Title/Abstract])) OR ("Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours"[Title/Abstract]  
OR "(GEP-NET)"[Title/Abstract])) AND (((((((("Cisplatin"[Mesh]) OR  
((((((((((((("cisplatin"[Title/Abstract] OR "cisdiamminedichloroplatinum ii"[Title/Abstract] OR  
"platinum diamminodichloride"[Title/Abstract] OR "diamminodichloridoplatinum"[Title/Abstract] OR  
"Diamminodichloride Platinum"[Title/Abstract] OR "cis platinum"[Title/Abstract] OR "cis-  
Platinum"[Title/Abstract] OR "cisplatinum"[Title/Abstract] OR  
"dichlorodiammineplatinum"[Title/Abstract] OR "cisdiamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis-  
Diamminedichloroplatinum"[Title/Abstract] OR "cis-dichlorodiammineplatinum ii"[Title/Abstract] OR  
"cis-Dichlorodiammineplatinum(II)"[Title/Abstract] OR "platinol"[Title/Abstract] OR  
"platidiam"[Title/Abstract] OR "platino"[Title/Abstract] OR "nsc 119875"[Title/Abstract] OR  
"biocisplatinum"[Title/Abstract])) OR ((carboplatin) OR (((((((((((((((("carboplatin"[Title/Abstract]  
OR "cisdiamminecyclobutanedicarboxylato platinum ii"[Title/Abstract] OR "cis-  
Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II"[Title/Abstract] OR "cbdca"[Title/Abstract] OR  
"ribocarbo"[Title/Abstract] OR "Nealorin"[Title/Abstract] OR "Neocarbo"[Title/Abstract] OR  
"paraplatin"[Title/Abstract] OR "carboplat"[Title/Abstract] OR "paraplatine"[Title/Abstract] OR  
"Carbosin"[Title/Abstract] OR "Carbotec"[Title/Abstract] OR "ercar"[Title/Abstract] OR "jm  
8"[Title/Abstract] OR "JM-8"[Title/Abstract] OR "JM8"[Title/Abstract] OR "nsc  
241240"[Title/Abstract] OR "NSC-241240"[Title/Abstract] OR "NSC241240"[Title/Abstract] OR

"Platinwas"[Title/Abstract]) OR "Blastocarb"[Title/Abstract]) OR "paraplatin"[Title/Abstract]) OR carbo\*[Title/Abstract]) AND (((("Etoposide"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("etoposide"[Title/Abstract]) OR "DemethylEpipodophyllotoxinEthylidineGlucoside"[Title/Abstract]) OR "eposide"[Title/Abstract]) OR "eposides"[Title/Abstract]) OR "Etopos"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, (5a alpha, 9 alpha)-Isomer"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, (5S)-Isomer"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyllsomer"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, alpha D Glucopyranosyllsomer"[Title/Abstract]) OR "alpha-D-GlucopyranosyllsomerEtoposide"[Title/Abstract]) OR "EtoposidoFerrerFarma"[Title/Abstract]) OR "Exitop"[Title/Abstract]) OR "lastet"[Title/Abstract]) OR "nsc 141540"[Title/Abstract]) OR "NSC-141540"[Title/Abstract]) OR "NSC141540"[Title/Abstract]) OR "Onkoposid"[Title/Abstract]) OR "Riboposid"[Title/Abstract]) OR "Toposar"[Title/Abstract]) OR "EtoposideTeva"[Title/Abstract]) OR Teva, Etoposide[Title/Abstract]) OR "vepesid"[Title/Abstract]) OR "vp 16 213"[Title/Abstract]) OR "VP 16-213"[Title/Abstract]) OR VP-16 213[Title/Abstract]) OR "VP16 213"[Title/Abstract]) OR "vp 16"[Title/Abstract]) OR "VP-16"[Title/Abstract]) OR "VP16"[Title/Abstract]) OR "Vepeside-Sandoz"[Title/Abstract]) OR "Vepeside Sandoz"[Title/Abstract]) OR "celltop"[Title/Abstract]) OR "Eposin"[Title/Abstract]) OR "Etomedac"[Title/Abstract]) OR "Eto-GRY"[Title/Abstract]) OR "Eto GRY"[Title/Abstract]) OR "Etoposide Pierre Fabre"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, (5a alpha)-Isomer"[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((("sdz rad"[Title/Abstract]) OR "everolimus" OR "RAD, SDZ"[Title/Abstract]) OR "SDZ-RAD"[Title/Abstract]) OR "40 o 2 hydroxyethylrapamycin"[Title/Abstract]) OR "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[Title/Abstract]) OR "rad 001"[Title/Abstract]) OR "RAD 001"[Title/Abstract]) OR "RAD-001"[Title/Abstract]) OR "afinitor"[Title/Abstract]) OR "RAD001"[Title/Abstract]) OR "certican"[Title/Abstract])) OR "Everolimus"[Mesh])) OR ((("sunitinib"[Supplementary Concept]) OR (((((((((((("sunitinib"[Title/Abstract]) OR "5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide"[Title/Abstract]) OR "sunitinib malate"[Title/Abstract]) OR "sutent"[Title/Abstract]) OR "su 11248"[Title/Abstract]) OR "su011248"[Title/Abstract]) OR "su 011248"[Title/Abstract]) OR "SU-011248"[Title/Abstract]) OR "su11248"[Title/Abstract]) OR "SU-11248"[Title/Abstract]) )))))))

## Records: 57

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR  
 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'stomach tumor'/exp/mj  
 #5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'pancreas tumor'/exp/mj  
 #8 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm\*' OR 'pancreas neoplasm\*':ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 #3 AND #6 AND #9  
 #11 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours':ti,ab  
 #12 #10 OR #11  
 #13 'cisplatin'/exp/mj  
 #14 'cisplatin' OR 'cisdiamminedichloroplatinum ii' OR 'platinum diamminodichloride' OR  
 'diamminodichloridoplatinum' OR 'diamminodichloride platinum' OR 'cis platinum' OR 'cis-platinum'  
 OR 'cisplatinum' OR 'dichlorodiammineplatinum' OR 'cisdiamminedichloroplatinum' OR 'cis-  
 diamminedichloroplatinum' OR 'cisdichlorodiammineplatinum ii' OR 'cis-dichlorodiammineplatinum(ii)'  
 OR 'platino' OR 'platin' OR 'platin' OR 'nsc 119875' OR 'bicyclicplatin' OR carboplatin OR  
 'carboplatin' OR 'cisdiamminecyclobutanedicarboxylato platinum ii' OR 'cis-  
 diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum ii' OR 'cbdca' OR 'ribocarbo' OR 'nealorin' OR  
 'neocarbo' OR 'carboplat' OR 'paraplatine' OR 'carbodin' OR 'carbotec' OR 'ercar' OR 'im 8' OR 'im-8'

OR 'jm8' OR 'nsc 241240' OR 'nsc-241240' OR 'nsc241240' OR 'platinwas' OR 'blastocarb' OR 'paraplatin' OR carbo\*:ti,ab  
 #15 'etoposide'/exp/mj  
 #16 (('etoposide' OR 'demethyl epipodophyllotoxin ethylidene glucoside' OR 'eposide' OR 'eposides' OR 'etopos' OR 'etoposide, 5a alpha, 9 alpha-isomer' OR 'etoposide, 5s-isomer' OR 'etoposide, alpha-d-glucopyranosylisomer' OR 'etoposide, alpha d glucopyranosylisomer' OR 'alpha-d-glucopyranosylisomeretoposide' OR 'etoposidoferriferma' OR 'exitop' OR 'lastet' OR 'nsc 141540' OR 'nsc-141540' OR 'nsc141540' OR 'onkoposid' OR 'riboposid' OR 'toposar' OR 'etoposideteva' OR teva,) AND etoposide OR 'vepesid' OR 'vp 16 213' OR 'vp 16-213' OR 'vp 16') AND 213 OR 'vp16 213' OR 'vp 16' OR 'vp-16' OR 'vp16' OR 'vepeside-sandoz' OR 'vepeside sandoz' OR 'celltop' OR 'eposin' OR 'etomedac' OR 'eto-gry' OR 'eto gry' OR 'etoposide pierre fabre' OR 'sdz rad' OR 'everolimus' OR 'rad, sdz' OR 'sdz-rad' OR '40 o 2 hydroxyethylrapamycin' OR '40-o-(2-hydroxyethyl)-rapamycin' OR 'rad 001' OR 'rad-001' OR 'afinitor' OR 'sunitinib' OR 'sunitinib malate' OR 'sutent' OR 'su 11248' OR 'su011248' OR 'su 011248' OR 'su-011248' OR 'su11248' OR 'su-11248':ti,ab  
 #17 (#13 OR #14) AND (#15 OR #16)

**Records: 13**

**Selezionati:8**

**Q7. Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 >20% e <55%, può essere raccomandato un trattamento con un regime a base di temozolomide rispetto ad un trattamento con cis/carboplatino + etoposide come trattamento di prima linea?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])) AND ((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm\*"[Title/Abstract])) AND ((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract])) OR ("Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours"[Title/Abstract] OR "(GEP-NET)"[Title/Abstract])) AND ((("Temozolomide"[Mesh]) OR (Temozolomide[Title/Abstract] OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR "Temozolomide Hexyl Ester"[Title/Abstract]))

**Records: 11**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'stomach tumor'/exp/mj  
 #5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'pancreas tumor'/exp/mj  
 #8 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm\*' OR 'pancreas neoplasm\*':ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 #3 AND #6 AND #9  
 #11 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours':ti,ab  
 #12 #10 OR #11

#13 'temozolomide'/exp/mj OR temozolomide OR methazolastone OR temodal OR temodar OR  
'temozolomide hexyl ester':ti,ab  
#14 #12 AND #13

**Records: 26**

**Selezionati 2 records**

**Q8. Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), in progressione dopo una prima linea con cis/carboplatino + etoposide può essere raccomandato un trattamento di seconda linea con regimi contenenti TMZ, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine rispetto alla sola terapia di supporto?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumor\* (NET)"[Title/Abstract])) AND ((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm\*"[Title/Abstract])) AND ((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract])) OR ("Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours"[Title/Abstract] OR "(GEP-NET)"[Title/Abstract])) AND (((("Temozolomide"[Mesh]) OR Temozolomide[Title/Abstract] OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR "Temozolomide Hexyl Ester"[Title/Abstract])) OR ((("Irinotecan"[Mesh]) OR (Irinotecan OR Irinotecan OR "Camptothecin-11" OR "Camptothecin 11"[MeSH Terms])) OR ((("Oxaliplatin"[Mesh]) OR (Oxaliplatin [Title/Abstract] OR Oxaliplatine[Title/Abstract] OR Eloxatine[Title/Abstract] OR Eloxatin[Title/Abstract])) OR ("5-fluorocytidine" [Supplementary Concept]))

**Records: 14**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'stomach tumor'/exp/mj  
#5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 'pancreas tumor'/exp/mj  
#8 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neoplasm\*' OR 'pancreas neoplasm\*':ti,ab  
#9 #7 OR #8  
#10 #3 AND #6 AND #9  
#11 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours':ti,ab  
#12 #10 OR #11  
#13 'temozolomide'/exp/mj OR temozolomide OR methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester':ti,ab  
#14 'irinotecan'/exp/mj OR irinotecan OR irinotecan OR 'camptothecin-11' OR 'camptothecin 11':ti,ab  
#15 'oxaliplatin'/exp/mj OR oxaliplatin OR oxaliplatine OR eloxatine OR eloxatin:ti,ab  
#16 '5 fluorocytidine':ti,ab  
#17 #13 OR #14 OR #15 OR #16  
#18 #12 AND #17

**Records: 37**

**Selezionati 3 records**



**Q9. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET non funzionanti potenzialmente resecabili ed in cui si prevede di asportare più del 90% della malattia epatica è indicato l'intervento chirurgico rispetto a un approccio non chirurgico?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])) OR ("neuroendocrine metastases"[Title/Abstract])) AND ((("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract])) AND (((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:noexp]) OR "Laparoscopy"[Mesh:noexp]) OR "laparoscopy"[Title/Abstract] OR laparosc\*"[Title/Abstract] OR "resection"[Title/Abstract] OR "surgical resection"[Title/Abstract]))

**Records: 488**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'liver cancer'/exp/mj OR 'liver neoplasm\*' OR 'hepatic neoplasm\*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer\*' OR 'hepatic cancer\*' OR 'liver cancer\*' OR 'cancer of the liver':ti,ab  
 #5 #3 AND #4  
 #6 'surgery' NEAR/2 'managment' OR  
 #7 'surgery':ti,ab  
 #8 'surgically' NEAR/2 'resection'  
 #9 #6 OR #7 OR #8  
 #10 #5 AND #9

**Records: 427**

**Selezionati 4 records**

**Q10. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, i trattamenti vascolari sono indicati rispetto ad altra terapia?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])) OR ("neuroendocrine metastases"[Title/Abstract])) AND ((("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract])) AND ((("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh]) OR "Yttrium-90" [Supplementary Concept]) OR ("transarterial chemoembolization (TACE)"[Title/Abstract] OR "Therapeutic Chemoembolization"[Title/Abstract] OR "transarterial radioembolization (TARE)"[Title/Abstract] OR "drug-eluting beads TACE (DEB-TACE)"[Title/Abstract] OR "yttrium-90 radioembolisation (Y90)"[Title/Abstract]))

**Records: 152**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\*' (net):ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'liver cancer'/exp/mj OR 'liver neoplasm\*' OR 'hepatic neoplasm\*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer\*' OR 'hepatic cancer\*' OR 'liver cancer\*' OR 'cancer of the liver':ti,ab  
 #5 #3 AND #4  
 #6 'chemoembolization'/exp/mj OR 'radioembolization'/exp/mj OR 'transarterial chemoembolization (tace)' OR 'therapeutic chemoembolization' OR 'transarterial radioembolization (tare)' OR 'drug-eluting beads tace (deb-tace)' OR 'yttrium-90 radioembolisation (y90)':ti,ab  
 #7 #5 AND #6

**Records: 213****Selezionati 3 records**

**Q11. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicata la RM addome superiore con mdc ad escrezione epatobiliare verso la RM/TC addome con mdc?**

**MEDLINE (PubMed) (2020 a Ottobre 2022)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\*" (NET)"[Title/Abstract])))) OR ("neuroendocrine metastases"[Title/Abstract])) AND (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "Cancer of Liver" [Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer\*" [Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer\*" [Title/Abstract] OR "Liver Cancer\*" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver" [Title/Abstract])))) AND (((("Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh]) OR ("Magnetic Resonance Spectroscopies"[Title/Abstract] OR "MR Spectroscopy"[Title/Abstract] OR "Magnetic Resonance"[Title/Abstract]) AND (Gd-EOB-DTPA)))

**Records: 4****Embase (Embase.com) (2020 a Ottobre 2022)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\*' (net):ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'liver cancer'/exp/mj OR 'liver neoplasm\*' OR 'hepatic neoplasm\*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer\*' OR 'hepatic cancer\*' OR 'liver cancer\*' OR 'cancer of the liver':ti,ab  
 #5 #3 AND #4  
 #6 ('nuclear magnetic resonance'/exp/mj OR 'magnetic resonance spectroscopies' OR 'mr spectroscopy' OR 'magnetic resonance' OR 'computed tomography':ti,ab) AND 'gd eob dtpa'  
 #7 #5 AND #6

**Records: 2****Selezionati 3 records**

**Q12. Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicato il trapianto di fegato verso altra terapia sistemica?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\*" (NET)"[Title/Abstract])))) OR



("neuroendocrine metastases"[Title/Abstract])) AND (("Liver Neoplasms"[Mesh]) OR ("Liver Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Hepatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Liver"[Title/Abstract] OR "Hepatocellular Cancer"[Title/Abstract] OR "Hepatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Liver Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Liver"[Title/Abstract])) AND ("Liver transplantation"[Title/Abstract])

**Records: 151**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\*' (net):ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'liver cancer'/exp/mj OR 'liver neoplasm\*' OR 'hepatic neoplasm\*' OR 'cancer of liver' OR 'hepatocellular cancer\*' OR 'hepatic cancer\*' OR 'liver cancer\*' OR 'cancer of the liver':ti,ab  
 #5 #3 AND #4  
 #6 'liver transplantation':ti,ab  
 #7 #5 AND #6

**Records: 143**

**Selezionati 1 record**

**Q13. Nelle NEN gastriche di tipo I localizzate a basso indice proliferativo con multiple ricorrenze è indicato il trattamento con SSA rispetto al solo follow up endoscopico?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\*" (NET)"[Title/Abstract])))) AND ((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm"[Title/Abstract])) AND (Relapse[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract])) AND (((("Somatostatin/analogs and derivatives"[Mesh]) OR (Somatostatin[Title/Abstract]))

**Records: 129**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\*' (net):ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'stomach tumor'/exp/mj  
 #5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'somatostatin'/exp/mj OR 'somatostatin' OR lanreotide:ti,ab  
 #8 #6 AND #7

**Records: 186**

**Selezionati 1 record**

**Q14. Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN1) è indicato l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica ad alte dosi?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR

"Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])) OR  
(("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric  
Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract])))) AND (("Zollinger-Ellison  
Syndrome"[Mesh]) OR ("Zollinger Ellison Syndrome"[Title/Abstract]))

**Records: 392**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR  
'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'stomach tumor'/exp/mj

#5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'zollinger ellison syndrome'/exp/mj OR 'zollinger ellison syndrome':ti,ab

#8 #3 AND #6

**Records: 132**

#### **Selezionati 4 records**

**Q15. Nelle NEN gastriche di tipo II è indicato l'utilizzo degli SSA in associazione al follow-up endoscopico verso il solo follow-up endoscopico?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR  
"neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR  
"Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])))) AND  
((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric  
Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm\*"[Title/Abstract])))) OR ("type II  
gastric"[Title/Abstract])) AND (((("Somatostatin/analogues and derivatives"[Mesh]) OR  
(Somatostatin[Title/Abstract]))))

**Records: 211**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR  
'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)' OR 'type ii gastric':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'stomach tumor'/exp/mj

#5 'stomach tumor' OR 'stomach neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*' OR 'gastric neoplasm\*':ti,ab

#6 #4 OR #5

**Records: 188**

#### **Selezionati 1 record**

**Q16. Nei pazienti con NEN gastrica di tipo III in stadio localizzato di malattia è indicata una resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica con linfadenectomia?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2022)**

((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR  
"neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR  
"Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])))) AND

((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ((stomach[Title/Abstract] OR gastric[Title/Abstract]) AND (neoplasm\*[Title/Abstract] OR cancer\*[Title/Abstract] OR tumo\*[Title/Abstract]))) AND (("Lymph Node Excision"[Mesh]) OR (Lymphadenectom\*[Title/Abstract]))

**Records: 45**

**Embase (Embase.com) (1974 a ottobre 2022)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'stomach tumor'/exp/mj OR ((stomach OR gastric) NEXT/2 (tumo\* OR neoplasm\* OR cancer\*)):ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'lymph node dissection'/exp/mj OR lymphadenectom\*:ti,ab

#7 #5 AND #6

**Records: 25**

**Selezionati 1 records**

**Q17. Nei NET del duodeno localizzati, con diametro >1 cm e <2 cm, è indicata la resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract]) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract]))) AND ((("Duodenal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Duodenal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Duodenal Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Duodenum"[Title/Abstract] OR "Cancer of Duodenum"[Title/Abstract] OR "Duodenum Cancer"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:noexp]) OR "Laparoscopy"[Mesh:noexp]) OR "laparoscopy"[Title/Abstract] OR laparosc\*[Title/Abstract]) OR "resection"[Title/Abstract] OR "surgical resection"[Title/Abstract]))

**Records: 114**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'duodenum tumor'/exp/mj OR 'duodenal neoplasm' OR 'duodenal cancer' OR 'cancer of the duodenum' OR 'cancer of duodenum' OR 'duodenum cancer':ti,ab

#5 'endoscopic surgery'/exp/mj OR 'endoscopic surgery':ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

**Records: 56**

**Selezionati 2 records**

**Q18. Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici) <2 cm è raccomandabile una strategia di follow-up clinico-radiologico rispetto alla sola chirurgia?**

**Q19. Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici <2 cm è raccomandabile una resezione atipica rispetto alla chirurgia standard?**

**Q20. Nei pazienti con PanNET G1-2 funzionanti o con diametro >2 cm è indicato l'intervento chirurgico rispetto ad una strategia di follow-up clinico-strumentale?**

**Q21. Nei pazienti con PanNET G1-2, <2 cm, non funzionanti, associati a MEN1 è indicato un follow-up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia?**

**Q22. Nei pazienti con PanNET G1-2 con metastasi non resecabili è indicata la resezione del tumore primitivo verso la non rimozione del tumore primitivo?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumor\* (NET)"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("pancreatic neuroendocrine tumors"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:noexp] OR "Laparoscopy"[Mesh:noexp] OR "laparoscopy"[Title/Abstract] OR laparosc\*[Title/Abstract] OR "resection"[Title/Abstract] OR "surgical resection"[Title/Abstract]))

**Records: 1080**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab  
 #3 'pancreas tumor'/exp/mj OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neuroendocrine tumors' OR 'pancreas neoplasm':ti,ab  
 #4 (#1 OR #2) AND #3  
 #5 'surgery'/exp/mj OR 'surgery' OR 'laparoscopy' OR laparosc\* OR 'resection' OR 'surgical resection':ti,ab  
 #6 #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

**Records: 614**

**Selezionati 33 records (Q18=10; Q19=7; Q20=9; Q21=5; Q22=5)**

**Q23. Nei pazienti con PanNET ben/moderatamente differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è raccomandabile la terapia con everolimus?**

**Q24. Nei pazienti con PanNET ben differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è raccomandabile la terapia con sunitinib?**

**Q25. Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, è raccomandabile una chemioterapia contenente TMZ verso altro tipo di chemioterapia (ad es. oxaliplatino o irinotecan)?**

**Q26. Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, è raccomandabile una chemioterapia con derivati del platino e fluoropirimidine verso altro tipo di chemioterapia (TMZ-based o irinotecan)?**

**Q27. Nei pazienti con PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate e a decorso clinico indolente è raccomandabile un regime chemioterapico metronomico (fluoropirimidine o temozolomide) vs altra terapia sistemica?**

**Q28. Nei pazienti con PanNET G3 con Ki-67 >20 e <55% è raccomandabile l'utilizzo di everolimus o sunitinib rispetto alla chemioterapia?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract]))) AND (((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract]))) OR ("pancreatic neuroendocrine tumors"[Title/Abstract]))) AND (((("Everolimus"[Mesh]) OR "Sunitinib"[Mesh]) OR "Temozolomide"[Mesh]) OR "Oxaliplatin"[Mesh]) OR "Irinotecan"[Mesh]) OR "Fluorouracil"[Mesh]) OR (Everolimus[Title/Abstract] OR Afinitor[Title/Abstract] OR Certican[Title/Abstract] OR Sunitinib[Title/Abstract] OR "Sunitinib Malate"[Title/Abstract] OR Sutent[Title/Abstract] OR Temozolomide[Title/Abstract] OR Methazolastone[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract] OR "Temozolomide Hexyl Ester"[Title/Abstract] OR Oxaliplatin[Title/Abstract] OR Oxaliplatin[Title/Abstract] OR Eloxatine[Title/Abstract] OR Eloxatin[Title/Abstract] OR Camptosar[Title/Abstract] OR Irinotecan[Title/Abstract] OR Fluoruracil[Title/Abstract] OR Aduvex[Title/Abstract] OR Carac[Title/Abstract] OR Efudix[Title/Abstract] OR Efudex[Title/Abstract] OR Fluoroplex[Title/Abstract] OR Fluridex[Title/Abstract]))

**Records: 463**

#### Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
 #2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab  
 #3 'pancreas tumor'/exp/mj OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neuroendocrine tumors' OR 'pancreas neoplasm':ti,ab  
 #4 (#1 OR #2) AND #3  
 #5 'everolimus'/exp/mj OR 'sunitinib'/exp/mj OR 'temozolomide'/exp/mj OR 'oxaliplatin'/exp/mj OR 'irinotecan'/exp/mj OR 'fluorouracil'/exp/mj  
 #6 everolimus OR afinitor OR certican OR sunitinib OR 'sunitinib malate' OR sutent OR temozolomide OR methazolastone OR temodal OR temodar OR 'temozolomide hexyl ester' OR oxaliplatin OR oxaliplatin OR eloxatine OR eloxatin OR camptosar OR irinotecan OR fluoruracil OR aduvex OR carac OR efudix OR efudex OR fluoroplex OR fluridex:ti,ab  
 #7 #5 AND #6  
 #8 #4 AND #7

**Records: 1484**

**Selezionati 21 records (Q23=2; Q24=3; Q25=6; Q26=2; Q27=6; Q28=4)**

**Q29. Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino e malattia metastatica non resecabile è indicata la resezione del tumore primitivo oltre alla terapia sistemica vs la sola terapia sistemica?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract]))) AND (((("Intestinal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Small intestinal neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR

"Midgut neuroendocrine tumours" OR[Title/Abstract])) OR ("Intestinal Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Intestinal cancer"[Title/Abstract] OR "Intestinal tumor"[Title/Abstract])) AND (((((((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:noexp]) OR "Laparoscopy"[Mesh:noexp]) OR "laparoscopy"[Title/Abstract]) OR laparosc\*[Title/Abstract]) OR "resection"[Title/Abstract]) OR "surgical resection"[Title/Abstract])) OR ("resection of the primary"[Title/Abstract] OR "Primary tumour resection"[Title/Abstract]))

**Records: 595**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 'intestine tumor'/exp/mj OR 'intestine tumor' OR 'small intestinal neuroendocrine tumors' OR 'midgut neuroendocrine tumours' OR 'intestinal neoplasms' OR 'intestinal tumor' OR 'intestinal cancer':ti,ab

#4 'surgery' OR 'laparoscopy' OR laparosc\* OR 'resection' OR 'surgical resection' OR 'resection of the primary' OR 'primary tumour resection':ti,ab

**Records: 1719**

#### **Selezionati 4 records**

**Q30. Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è indicata la terapia con everolimus vs altra terapia sistemica?**

**Q31. Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è indicato il trattamento con regimi chemioterapici contenenti fluoropirimidine, alchilanti (eventualmente con schedula metronomica) o oxaliplatino verso altra chemioterapia?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumor\* (NET)"[Title/Abstract])))) AND (((("Intestinal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Small intestinal neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "Midgut neuroendocrine tumours" OR[Title/Abstract])) OR ("Intestinal Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Intestinal cancer"[Title/Abstract] OR "Intestinal tumor"[Title/Abstract])) AND (((((((("Everolimus"[Mesh]) "Oxaliplatin"[Mesh]) OR (Everolimus[Title/Abstract] OR Afinitor[Title/Abstract] OR Certican[Title/Abstract] OR Oxaliplatino[Title/Abstract] OR Oxaliplatine[Title/Abstract] OR Eloxatine[Title/Abstract] OR Eloxatin[Title/Abstract] OR Fluoruracil[Title/Abstract] OR Adrucil[Title/Abstract] OR Carac[Title/Abstract] OR Efudix[Title/Abstract] OR Efudex[Title/Abstract] OR Fluoroplex[Title/Abstract] OR Fludex[Title/Abstract]))))

**Records: 48**

#### **Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 'intestine tumor'/exp/mj OR 'intestine tumor' OR 'small intestinal neuroendocrine tumors' OR 'midgut neuroendocrine tumours' OR 'intestinal neoplasms' OR 'intestinal tumor' OR 'intestinal cancer':ti,ab

#4 'everolimus'/exp/mj OR 'oxaliplatin'/exp/mj OR 'fluorouracil'/exp/mj

#5 everolimus OR afinitor OR certican OR oxaliplatin OR oxaliplatine OR eloxatine OR eloxatin OR fluoruracil OR adrucil OR carac OR efudix OR efudex OR fluoroplex OR flurodex:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 (#1 OR #2) AND #3

#8 #6 OR #7

**Records: 183**

**Selezionati 5 records (Q30=2; Q31=4)**

**Q32. Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata l'entero-TC/entero-RM nella ricerca del tumore primitivo vs altra metodica?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract]))) AND (((("Intestinal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Small intestinal neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "Midgut neuroendocrine tumours" OR [Title/Abstract])) OR ("Intestinal Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Intestinal cancer"[Title/Abstract] OR "Intestinal tumo\*"[Title/Abstract]))) AND (((("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) OR ("MR-enterography"[Title/Abstract] OR "CT enteroclysis"[Title/Abstract] OR "MR enteroclysis"[Title/Abstract]))

**Records: 248**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab

#3 'intestine tumor'/exp/mj OR 'intestine tumor' OR 'small intestinal neuroendocrine tumors' OR 'midgut neuroendocrine tumours' OR 'intestinal neoplasms' OR 'intestinal tumor' OR 'intestinal cancer':ti,ab

#4 'nuclear magnetic resonance'/exp/mj OR 'x-ray computed tomography'/exp/mj OR 'mr-enterography' OR 'ct enteroclysis' OR 'mr enteroclysis':ti,ab

#5 ((#1 OR #2) AND #3) AND #4

**Records: 25**

**Selezionati 5 records**

**Q33. Nei pazienti con NET G1-2 del retto < 2 cm, la resezione endoscopica R0 mediante ESD o m-EMR è indicata rispetto alla polipectomia semplice o alla c-EMR?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract]))) AND (((("Rectal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Rectal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Rectum Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Rectal Tumor\*"[Title/Abstract] OR "rectal neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "rectal carcinoid tumors"[Title/Abstract])) AND (((("Endoscopic treatment"[Title/Abstract] OR "Endoscopic mucosal resection"[Title/Abstract] OR ("Endoscopic Mucosal Resection"[Mesh]))

**Records: 68**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab



#3 'rectum tumor'/exp/mj OR 'rectal neoplasm' OR 'rectum neoplasm\*' OR 'rectal tumor\*' OR 'rectal neuroendocrine tumors' OR 'rectal carcinoid tumors':ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 'endoscopic mucosal resection'/exp/mj OR 'endoscopic treatment' OR 'endoscopic mucosal resection':ti,ab

#6 #4 OR #5

**Records: 100**

**Selezionati 3 records**

**Q34. Nei NET dell'appendice >2 cm o con margini positivi è indicata l'emicolecomia destra vs il follow-up?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((((((((((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract]))) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp])) OR "Neuroendocrine tumor\* (NET)"[Title/Abstract]))) AND ((("Appendiceal Neoplasms"[Mesh]) OR ("appendiceal neuroendocrine neoplasms"[Title/Abstract] OR "Appendiceal carcinoid tumors"[Title/Abstract]))) AND ((("Colectomy"[Mesh]) OR (Hemicolecotomy"[Title/Abstract] OR colectomy[Title/Abstract])))

**Records: 51**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 'appendix tumor'/exp/mj OR 'appendix tumor' OR 'appendiceal neuroendocrine neoplasms' OR 'appendiceal carcinoid tumors':ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 'hemicolecotomy'/exp/mj OR hemicolecotomy:ti,ab

#6 #4 AND #5

**Records: 79**

**Selezionati 8 records**

**Q35. Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici, è indicata la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB)?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]) OR ("Merkle Tumor\*" [Title/Abstract] OR "Merkel Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Carcinoma"[Title/Abstract])) AND ((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]) OR ("sentinel lymph node biopsy"[Title/Abstract]))

**Records: 243**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'merkel cell carcinoma cell line'/exp/mj OR 'merkle tumor\*' OR 'merkel cell tumor' OR 'merkel cell cancer' OR 'merkel cell carcinoma':ti,ab

#2 'sentinel lymph node biopsy'/exp/mj OR 'sentinel lymph node biopsy':ti,ab

**Records: 231**

**Selezionati 4 records**



**Q36. Nella stadiazione di pazienti con MCC, è indicata l'esecuzione della [18F]FDG PET-TC vs la sola tomografia computerizzata (TC) con mdc?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]) OR ("Merkle Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh])

**Records: 133**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'merkel cell carcinoma cell line'/exp/mj OR 'merkle tumor\*' OR 'merkel cell tumor' OR 'merkel cell cancer' OR 'merkel cell carcinoma':ti,ab  
#2 'positron emission tomography-computed tomography'/exp/mj OR 'x-ray computed tomography'/exp/mj  
#3 'f-fdg pet-ct scanning':ti,ab  
#4 #2 OR #3  
#5 #1 AND #4

**Records: 16**

**Selezionati 6 records**

**Q37. Nei pazienti con MCC con localizzazione esclusivamente linfonodale regionale, primitivo ignoto e senza metastasi a distanza è raccomandabile lo stesso work up diagnostico-terapeutico del MCC a primitività nota?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2022)**

((("carcinoma, merkel cell"[MeSH Terms] OR ("Merkel Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]) OR ("Sentinel Lymph Node"[Title/Abstract] OR "Lymph Node"[Title/Abstract])))

**Records: 574**

**Embase (Embase.com) (1974 a ottobre 2022)**

#1 'merkel cell carcinoma cell line'/exp/mj OR 'merkle tumor\*' OR 'merkel cell tumor' OR 'merkel cell cancer' OR 'merkel cell carcinoma':ti,ab  
#2 'sentinel lymph node biopsy'/exp/mj OR 'sentinel lymph node' OR 'lymph node':ti,ab

**Records: 115**

**Selezionati 4 records**

**Q38. Nel carcinoma a cellule di Merkel in stadio localizzato il trattamento locale prevede un margine di resezione chirurgica di 1-2 cm?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]) OR ("Merkle Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:noexp]) OR "Laparoscopy"[Mesh:noexp]) OR "laparoscopy"[Title/Abstract]) OR laparosc\*[Title/Abstract]) OR "resection"[Title/Abstract]) OR "surgical resection"[Title/Abstract]) OR ("Resection margins"[Title/Abstract]))

**Records: 178**

**Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'merkel cell carcinoma cell line'/exp/mj OR 'merkle tumor\*' OR 'merkel cell tumor' OR 'merkel cell cancer' OR 'merkel cell carcinoma':ti,ab

#2 'surgical margin'/exp/mj OR 'surgical margin' OR 'resection margins':ti,ab

#3 #1 AND #2

**Records: 60**

**Selezionati 4 records**

**Q39. Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia in associazione ad RT dovrebbe essere presa in considerazione?**

**Q40. Nel MCC localmente avanzato non resecabile, la RT dovrebbe essere presa in considerazione versus chemioterapia con platino-etoposide?**

**Q41. Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale la RT adiuvante sul primitivo è indicata vs follow-up?**

**Q42. Nei pazienti operati per MCC con pN+ o LS positivo la RT adiuvante sui linfonodi regionali è indicata vs follow-up?**

**Q43. Nei pazienti con MCC in stadio patologico III (primitivo ignoto) è indicata la RT adiuvante rispetto al solo follow-up?**

**Q44. Nei pazienti con MCC radicalmente operato è indicata la chemioterapia adiuvante verso follow-up?**

**Q45. Nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile è indicato il trattamento con avelumab vs la chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?**

**Q46. Nei pazienti con MCC metastatico è indicata la terapia con avelumab vs chemioterapia con platino + etoposide? (vedasi anche paragrafo 2.1.5)**

**MEDLINE (PubMed) (1966 ad ottobre 2020)**

((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]) OR ("Merkle Tumor\*" [Title/Abstract] OR "Merkel Cell Tumor" [Title/Abstract] OR "Merkel Cell Cancer" [Title/Abstract] OR "Merkel Cell Carcinoma" [Title/Abstract]))) AND (((("Chemotherapy, Adjuvant" [Mesh]) OR "Radiotherapy, Adjuvant" [Mesh]) OR ("Adjuvant radiotherapy" [Title/Abstract] OR radiotherapy [Title/Abstract] OR "Adjuvant prophylactic regional radiotherapy" [Title/Abstract] OR Radiation [Title/Abstract] OR "Adjuvant radiation therapy" [Title/Abstract] AND chemotherapy [Title/Abstract] OR chemotherapy [Title/Abstract])) OR ("avelumab" [Supplementary Concept]) OR (avelumab [Title/Abstract])) OR (((((((("Cisplatin" [Mesh]) OR (((((((((((((((("cisplatin" [Title/Abstract] OR "cisdiamminedichloroplatinum ii" [Title/Abstract] OR "platinum diamminodichloride" [Title/Abstract] OR "diamminodichloridoplatinum" [Title/Abstract] OR "Diamminodichloride Platinum" [Title/Abstract] OR "cis platinum" [Title/Abstract] OR "cis-Platinum" [Title/Abstract] OR "cisplatinum" [Title/Abstract] OR "dichlorodiammineplatinum" [Title/Abstract] OR "cisdiamminedichloroplatinum" [Title/Abstract] OR "cis-Diamminedichloroplatinum" [Title/Abstract] OR "cisdichlorodiammineplatinum ii" [Title/Abstract] OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" [Title/Abstract] OR "platinol" [Title/Abstract] OR "platidiam" [Title/Abstract] OR "platino" [Title/Abstract] OR "nsc 119875" [Title/Abstract] OR "biciplatin" [Title/Abstract])))) OR ((carboplatin) OR (((((((((((((((("carboplatin" [Title/Abstract] OR "cisdiamminecyclobutanedicarboxylato platinum ii" [Title/Abstract] OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" [Title/Abstract] OR "cbdca" [Title/Abstract] OR "ribocarbo" [Title/Abstract] OR "Nealorin" [Title/Abstract] OR "Neocarbo" [Title/Abstract] OR "paraplatin" [Title/Abstract] OR "carboplat" [Title/Abstract] OR "paraplatine" [Title/Abstract] OR "Carbosin" [Title/Abstract] OR "Carbotec" [Title/Abstract] OR "ercar" [Title/Abstract] OR "jm 8" [Title/Abstract] OR "JM-8" [Title/Abstract] OR "JM8" [Title/Abstract] OR "nsc

241240"[Title/Abstract]) OR "NSC-241240"[Title/Abstract]) OR "NSC241240"[Title/Abstract]) OR "Platinwas"[Title/Abstract]) OR "Blastocarb"[Title/Abstract]) OR "paraplatin"[Title/Abstract]) OR carbo\*"[Title/Abstract]) AND (((("Etoposide"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("etoposide"[Title/Abstract]) OR "DemethylEpipodophyllotoxinEthylidineGlucoside"[Title/Abstract]) OR "eposide"[Title/Abstract]) OR "eposides"[Title/Abstract]) OR "Etopos"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, (5a alpha, 9 alpha)-Isomer"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, (5S)-Isomer"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, alpha-D-Glucopyranosyllsomer"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, alpha D Glucopyranosyllsomer"[Title/Abstract]) OR "alpha-D-GlucopyranosyllsomerEtoposide"[Title/Abstract]) OR "EtoposidoFerrerFarma"[Title/Abstract]) OR "Exitop"[Title/Abstract]) OR "lastet"[Title/Abstract]) OR "nsc 141540"[Title/Abstract]) OR "NSC-141540"[Title/Abstract]) OR "NSC141540"[Title/Abstract]) OR "Onkoposid"[Title/Abstract]) OR "Riboposid"[Title/Abstract]) OR "Toposar"[Title/Abstract]) OR "EtoposideTeva"[Title/Abstract]) OR Teva, Etoposide[Title/Abstract]) OR "vepesid"[Title/Abstract]) OR "vp 16 213"[Title/Abstract]) OR "VP 16-213"[Title/Abstract]) OR VP-16 213[Title/Abstract]) OR "VP16 213"[Title/Abstract]) OR "vp 16"[Title/Abstract]) OR "VP-16"[Title/Abstract]) OR "VP16"[Title/Abstract]) OR "Vepeside-Sandoz"[Title/Abstract]) OR "Vepeside Sandoz"[Title/Abstract]) OR "celltop"[Title/Abstract]) OR "Eposin"[Title/Abstract]) OR "Etomedac"[Title/Abstract]) OR "Eto-GRY"[Title/Abstract]) OR "Eto GRY"[Title/Abstract]) OR "Etoposide Pierre Fabre"[Title/Abstract]) OR "Etoposide, (5a alpha)-Isomer"[Title/Abstract]) OR (((((((((((((((("sdz rad"[Title/Abstract]) OR "everolimus" OR "RAD, SDZ"[Title/Abstract]) OR "SDZ-RAD"[Title/Abstract]) OR "40 o 2 hydroxyethylrapamycin"[Title/Abstract]) OR "40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin"[Title/Abstract]) OR "rad 001"[Title/Abstract]) OR "RAD 001"[Title/Abstract]) OR "RAD-001"[Title/Abstract]) OR "afinitor"[Title/Abstract]) OR "RAD001"[Title/Abstract]) OR "certican"[Title/Abstract])) OR "Everolimus"[Mesh])) OR (("sunitinib"[Supplementary Concept]) OR (((((((((((("sunitinib"[Title/Abstract]) OR "5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide"[Title/Abstract]) OR "sunitinib malate"[Title/Abstract]) OR "sutent"[Title/Abstract]) OR "su 11248"[Title/Abstract]) OR "su011248"[Title/Abstract]) OR "su 011248"[Title/Abstract]) OR "SU-011248"[Title/Abstract]) OR "su11248"[Title/Abstract]) OR "SU-11248"[Title/Abstract]) )))))))

**Records: 971****Embase (Embase.com) (1974 ad ottobre 2020)**

#1 'merkel cell carcinoma cell line'/exp/mj OR 'merkle tumor\*' OR 'merkel cell tumor' OR 'merkel cell cancer' OR 'merkel cell carcinoma':ti,ab

#2 'cisplatin'/exp/mj OR 'cisplatin' OR 'cisdiamminedichloroplatinum ii' OR 'platinum diamminodichloride' OR 'diamminodichloridoplatinum' OR 'diamminodichloride platinum' OR 'cis platinum' OR 'cis-platinum' OR 'cisplatinum' OR 'dichlorodiammineplatinum' OR 'cisdiamminedichloroplatinum' OR 'cis-diamminedichloroplatinum' OR 'cisdichlorodiammineplatinum ii' OR 'cis-dichlorodiammineplatinum(ii)' OR 'platinal' OR 'platidiam' OR 'platino' OR 'nsc 119875' OR 'biocisplatinum' OR carboplatin OR 'carboplatin' OR 'cisdiamminecyclobutanedicarboxylato platinum ii' OR 'cis-diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum ii' OR 'cbdca' OR 'ribocarbo' OR 'nealorin' OR 'neocarbo' OR 'carboplat' OR 'paraplatine' OR 'carbodin' OR 'carbotec' OR 'ercar' OR 'jm 8' OR 'jm-8' OR 'jm8' OR 'nsc 241240' OR 'nsc-241240' OR 'nsc241240' OR 'platinwas' OR 'blastocarb' OR 'paraplatin' OR carbo\*:ti.ab

#3 'etoposide'/exp/mj OR 'etoposide' OR 'demethyl epipodophyllotoxin ethylidine glucoside' OR 'eposide' OR 'eposides' OR 'etopos' OR 'etoposide, 5a alpha, 9 alpha-isomer' OR 'etoposide, 5s-isomer' OR 'etoposide, alpha-d-glucopyranosylisomer' OR 'etoposide, alpha d glucopyranosylisomer' OR 'alpha-d-glucopyranosylisomereetoposide' OR 'etoposidoferrerrarma' OR 'exitop' OR 'lastet' OR 'nsc 141540' OR 'nsc-141540' OR 'nsc141540' OR 'onkoposid' OR 'riboposid' OR 'toposar' OR 'etoposideteva' OR teva,) AND etoposide OR 'vepesid' OR 'vp 16 213' OR 'vp 16-213' OR 'vp 16') AND 213 OR 'vp16 213' OR 'vp 16' OR 'vp-16' OR 'vp16' OR 'vepeside-sandoz' OR 'vepeside sandoz' OR 'celltop' OR 'eposin' OR 'etomedac' OR 'eto-gry' OR 'eto gry' OR 'etoposide pierre fabre' OR 'sdz rad' OR 'everolimus' OR 'rad, sdz' OR 'sdz-rad' OR '40 o 2 hydroxyethylrapamycin' OR '40-o-(2-hydroxvethyl)-rapamycin' OR 'rad 001' OR 'rad-001' OR 'afinitor' OR 'sunitinib' OR 'sunitinib malate'

OR 'sutent' OR 'su 11248' OR 'su011248' OR 'su 011248' OR 'su-011248' OR 'su11248' OR 'su-11248':ti,ab

#4 #2 AND #3

#5 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj OR 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj OR 'adjuvant radiotherapy' OR radiotherapy OR 'adjuvant prophylactic regional radiotherapy' OR radiation OR 'adjuvant radiation therapy and chemotherapy' OR chemotherapy:ti,ab

#6 'avelumab'/exp/mj OR 'avelumab':ti,ab

#7 #1 AND (#4 OR #5 OR #6)

**Records: 1891**

**Selezionati 21 records (Q38=5; Q39=1; Q40=1; Q41=3; Q42=4; Q43=4 Q44=6)**

### NET POLMONARI (bassi gradi)

**Q47. Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile l'utilizzo di metodiche di imaging nucleare (68Ga-SST e [18F]FDG-PET/TC) rispetto al solo imaging morfologico?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

(((((("Neuroendocrine Tumors"[Mesh]) OR ("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract] OR "Neuroendocrine tumor\* (NET)"[Title/Abstract])) AND (((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR ("Pulmonary Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Lung Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Lung Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Pulmonary Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Cancer of Lung"[Title/Abstract])))) AND (((("68Ga-octreotide, DOTA(0)-Tyr(3)-" [Supplementary Concept] OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography/methods"[Mesh]) OR ("68Ga-DOTA-PET"[Title/Abstract] OR "68Ga-DOTATATE PET"[Title/Abstract])) OR ("(18)F-FDG PET/CT"[Title/Abstract] OR "(18)F-FDG PET"[Title/Abstract]))

**Records: 54**

#### Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lung tumor'/exp/mj OR 'pulmonary neoplasm\*' OR 'lung neoplasm\*' OR 'lung cancer\*' OR 'pulmonary cancer\*' OR 'cancer of the lung' OR 'cancer of lung':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'positron emission tomography-computed tomography'/exp/mj OR 'gallium dotatate ga 68'/exp/mj OR '(18)f-fdg pet/ct' OR '(18)f-fdg pet':ti,ab OR '68ga-dota-pet' OR '68ga-dotatate pet':ti,ab

#7 #5 AND #6

**Records: 57**

**Selezionati: 3 records**

**Q48. Per la diagnosi e stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile la EBUS-TBNA rispetto a metodiche chirurgiche invasive (videotoracoscopia, mediastinoscopia, mediastinotomia)?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2022)

((((mediastinoscopy[Title/Abstract] OR "video-assisted thoracoscopic"[Title/Abstract] OR mediastinotomy[Title/Abstract])) ) AND (surger\*[Title/Abstract])) OR (((("endobronchial ultrasound-

guided transbronchial needle aspiration"[Title/Abstract])) OR ("EBUS-TBNA"[Title/Abstract])) AND ("pulmonary neuroendocrine"[Title/Abstract] OR "lung neuroendocrine"[Title/Abstract]))

**Records: 8**

**Embase (Embase.com) (1974 a ottobre 2022)**

#1 'neuroendocrine tumor' NEAR/5 (lung OR pulmonary):ti,ab

#2 'ebus-tbna':ti,ab OR mediastinoscopy:ti,ab OR 'video-assisted thoracoscopic':ti,ab OR mediastinotomy:ti,ab

**Records: 6**

**Q49. Nelle NEN polmonari di basso grado resestate ad alto rischio (carcinoide atipico, pN2) è indicato, dopo discussione multidisciplinare, un trattamento chemioterapico adiuvante rispetto al solo follow-up clinico-strumentale?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)**

((("Neuroendocrine Tumors"[MeSH Terms] OR ("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "Neuroendocrine Tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) AND ("Lung Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pulmonary neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "lung cancer\*"[Title/Abstract] OR "pulmonary cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Cancer of Lung"[Title/Abstract])))) AND ("early stage"[Title/Abstract])) AND (("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR ("Chemotherapy, Adjuvant"[Title/Abstract] OR "adjuvant therapy"[Title/Abstract] OR "adjuvant chemotherapy"[Title/Abstract]))

**Records: 14**

**Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lung tumor'/exp/mj OR 'pulmonary neoplasm\*' OR 'lung neoplasm\*' OR 'lung cancer\*' OR 'pulmonary cancer\*' OR 'cancer of the lung' OR 'cancer of lung':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'early stage':ti,ab

#7 'adjuvant therapy'/exp/mj OR 'adjuvant therapy':ti,ab

#8 #5 AND #6 AND #7

**Records: 13**

**Selezionati: 1 record**

**Q50. Nelle NEN polmonari di basso grado avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche), non rapidamente progressive, con basso Ki-67 ed esprimenti i recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con analoghi "freddi" della somatostatina rispetto al wait and see?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)**

(((((("Neuroendocrine Tumors"[MeSH Terms] OR ("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "Neuroendocrine Tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) AND ("Lung Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pulmonary neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "lung cancer\*"[Title/Abstract] OR "pulmonary cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Cancer of Lung"[Title/Abstract])))) AND ("Neoplasm Staging"[Mesh] OR ("local recurrence"[Title/Abstract] OR

"locally advanced"[Title/Abstract] OR localised OR[Title/Abstract])) AND (((("Somatostatin/analogues and derivatives"[Mesh]) OR (Somatostatin[Title/Abstract])) OR (Lanreotide[Title/Abstract]))))

**Records: 34**

**Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lung tumor'/exp/mj OR 'pulmonary neoplasm\*' OR 'lung neoplasm\*' OR 'lung cancer\*' OR 'pulmonary cancer\*' OR 'cancer of the lung' OR 'cancer of lung':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'local recurrence' OR 'locally advanced' OR localised:ti,ab

#7 'somatostatin'/exp/mj OR 'somatostatin' OR lanreotide:ti,ab

**Records: 18**

**Selezionati: 3 records**

**Q51. Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado, non funzionanti, è raccomandabile l'utilizzo di everolimus rispetto ad altra terapia sistemica?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)**

(((((("Neuroendocrine Tumors"[MeSH Terms] OR ("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "Neuroendocrine Tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) AND ("Lung Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pulmonary neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "lung neoplasm\*" [Title/Abstract] OR "lung cancer\*" [Title/Abstract] OR "pulmonary cancer\*" [Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Cancer of Lung"[Title/Abstract])))) AND ((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR ("local recurrence"[Title/Abstract] OR "locally advanced"[Title/Abstract] OR localised OR[Title/Abstract])))) AND ((("Everolimus"[Mesh]) OR (Everolimus [Title/Abstract] OR Afinitor[Title/Abstract] OR Certican[Title/Abstract]))

**Records: 8**

**Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj

#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lung tumor'/exp/mj OR 'pulmonary neoplasm\*' OR 'lung neoplasm\*' OR 'lung cancer\*' OR 'pulmonary cancer\*' OR 'cancer of the lung' OR 'cancer of lung':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'local recurrence' OR 'locally advanced' OR localised:ti,ab

#7 'everolimus'/exp/mj OR 'everolimus' OR Afinitor OR Certican:ti,ab

#8 #5 AND #6 AND #7

**Records: 8**

**Selezionati: 2 records**

**Q52. Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado e non funzionanti è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia a base di temozolomide rispetto ad altra terapia sistemica?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)**

(((((("Neuroendocrine Tumors"[MeSH Terms] OR ("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "Neuroendocrine Tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR



"neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) AND ("Lung Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pulmonary neoplasm"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm"[Title/Abstract] OR "lung cancer"[Title/Abstract] OR "pulmonary cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Lung"[Title/Abstract] OR "Cancer of Lung"[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR ("local recurrence"[Title/Abstract] OR "locally advanced"[Title/Abstract] OR localised OR[Title/Abstract])) AND (("Temozolomide"[Mesh]) OR (Temozolomide[Title/Abstract] OR Temodal[Title/Abstract] OR Temodar[Title/Abstract]))

**Records: 10****Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'lung tumor'/exp/mj OR 'pulmonary neoplasm\*' OR 'lung neoplasm\*' OR 'lung cancer\*' OR 'pulmonary cancer\*' OR 'cancer of the lung' OR 'cancer of lung':ti,ab  
#5 #3 AND #4  
#6 'local recurrence' OR 'locally advanced' OR localised:ti,ab  
#7 'temozolomide'/exp/mj OR 'temozolomide' OR temodal OR temodar:ti,ab  
#8 #5 AND #6 AND #7

**Records: 9****Selezionati: 4 records****SINDROME DA CARCINOIDE**

**Q53. Nel trattamento della sindrome da carcinoide resistente a dosi standard di analoghi della somatostatina (SSA), è indicato il trattamento con SSA ad “alte dosi” (aumento di dose SSA ad intervallo standard o riduzione degli intervalli di somministrazione della dose standard)?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)**

((((((("Neuroendocrine Tumors"[MeSH Terms] OR ("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "Neuroendocrine Tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract]))) AND (("Malignant Carcinoid Syndrome/drug therapy"[Mesh:NoExp]) OR ("carcinoid-syndrome"[Title/Abstract] OR "carcinoid syndrome"[Title/Abstract]))) AND (((("Somatostatin/analogues and derivatives"[Mesh])) OR ("Somatostatin/administration and dosage"[Mesh])) OR (Somatostatin[Title/Abstract] OR "SSA therapy"[Title/Abstract]))

**Records: 77****Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumor\* (net)':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'carcinoid syndrome'/exp/mj  
#5 'carcinoid-syndrome' OR 'carcinoid syndrome':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 #3 AND #6  
#8 'somatostatin'/exp/mj  
#9 'somatostatin' OR 'somatostatin/analogues and derivatives' OR 'ssa therapy':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

#12 #7 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

#13 #12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**Records: 64**

**Selezionati: 1 record**

## QUESITI SINDROMI GENETICHE

**Q54. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN1-associato, è raccomandabile la paratiroidectomia totale rispetto all'asportazione singola o subtotale delle paratiroidi?**

### MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((("Multiple Endocrine Neoplasia Type 1"[Mesh]) OR ("Multiple Endocrine Neoplasia Type 1"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Multiple Endocrine Type 1"[Title/Abstract] OR "Multiple Endocrine Neoplasms Type 1"[Title/Abstract] OR "Neoplasia, Multiple Endocrine Type 1"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Multiple Endocrine Type 1"[Title/Abstract] OR "Wermer Syndrome"[Title/Abstract])) AND ((("Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) OR ("Parathyroid Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Parathyroid Adenoma"[Title/Abstract] OR "Parathyroid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cancer\* of Parathyroid"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Parathyroid"[Title/Abstract] OR "Parathyroid Cancer"[Title/Abstract]))) AND ((("Parathyroidectomy"[Mesh]) OR (Parathyroidectom\*[Title/Abstract]))

**Records: 66**

### Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'multiple endocrine neoplasia type 1'/exp/mj

#2 'multiple endocrine neoplasia type i' OR 'neoplasms, multiple endocrine type i' OR 'multiple endocrine neoplasms type 1' OR 'neoplasia, multiple endocrine type 1' OR 'neoplasms, multiple endocrine type 1' OR 'wermer syndrome':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'parathyroid tumor'/exp/mj

#5 'parathyroid neoplasm\*' OR 'parathyroid adenoma\*' OR 'parathyroid carcinoma\*' OR 'cancer\* of parathyroid' OR 'cancer of the parathyroid' OR 'parathyroid cancer\*':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'parathyroidectomy'/exp/mj

#9 'parathyroidectomy':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

**Records: 30**

**Selezionati: 1 record**

**Q55. Nei pazienti con forme lievi di iperparatiroidismo primitivo MEN1-associato o inoperabili è raccomandabile la terapia medica con cinacalcet?**

### MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((("Multiple Endocrine Neoplasia Type 1"[Mesh]) OR ("Multiple Endocrine Neoplasia Type 1"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Multiple Endocrine Type 1"[Title/Abstract] OR "Multiple Endocrine Neoplasms Type 1"[Title/Abstract] OR "Neoplasia, Multiple Endocrine Type 1"[Title/Abstract] OR



"Neoplasms, Multiple Endocrine Type 1"[Title/Abstract] OR "Wermer Syndrome"[Title/Abstract])) AND ((("Parathyroid Neoplasms"[Mesh]) OR ("Parathyroid Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Parathyroid Adenoma"[Title/Abstract] OR "Parathyroid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Cancer\* of Parathyroid"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Parathyroid"[Title/Abstract] OR "Parathyroid Cancer"[Title/Abstract]))) AND ((("Cinacalcet"[Mesh]) OR (cinacalcet[Title/Abstract] OR Sensipar[Title/Abstract]))

**Records: 14**

**Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)**

#1 'multiple endocrine neoplasia type 1'/exp/mj  
 #2 'multiple endocrine neoplasia type i' OR 'neoplasms, multiple endocrine type i' OR 'multiple endocrine neoplasms type 1' OR 'neoplasia, multiple endocrine type 1' OR 'neoplasms, multiple endocrine type 1' OR 'wermer syndrome':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'parathyroid tumor'/exp/mj  
 #5 'parathyroid neoplasm\*' OR 'parathyroid adenoma\*' OR 'parathyroid carcinoma\*' OR 'cancer\* of parathyroid' OR 'cancer of the parathyroid' OR 'parathyroid cancer':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 'cinacalcet'/exp/mj  
 #9 'cinacalcet' OR sensipar:ti,ab  
 #10 #8 OR #9  
 #11 #7 AND #10

**Records: 2**

**Selezionati: 2 records**

**Q56. Nei pazienti affetti da sindrome di Cushing ectopica refrattaria alla terapia medica, è indicata la surrenectomia bilaterale?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2022)**

(((((("Cushing Syndrome"[MeSH Terms] ) OR (Ectopic[Title/Abstract] AND "Cushing Syndrome"[Title/Abstract])) AND (((("Adrenalectomy"[MeSH Terms]) OR (Adrenalectom\*[Title/Abstract] AND bilateral[Title/Abstract]))) NOT ("case report"[Title])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))

**Records: 33**

**Embase (Embase.com) (1974 a ottobre 2022)**

#1 'cushing syndrome'/exp/mj  
 #2 ('cushing syndrome' NEAR/2 ectopic):ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'adrenalectomy'/exp/mj  
 #5 ('adrenalectomy' NEAR/4 bilateral):ti,ab  
 #6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 9**

**Selezionati: 2 records**

**Q57 GRADE. Dovrebbe una strategia di follow-up vs chirurgia essere utilizzata per pazienti con PanNET localizzati, sporadici, asintomatici (incidentalomi pancreatici) <2 cm?**

**MEDLINE (PubMed) (2010 a Giugno 2021)**

((((((((((("neuroendocrine tumor"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumors"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumour"[Title/Abstract] OR "neuroendocrine tumours"[Title/Abstract])) OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh:noexp]) OR "Neuroendocrine tumo\* (NET)"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Pancreatic Neoplasm\*[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm\*[Title/Abstract])) OR ("pancreatic neuroendocrine tumors"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:noexp] OR "Laparoscopy"[Mesh:noexp] OR "laparoscopy"[Title/Abstract] OR laparosc\*[Title/Abstract] OR "resection"[Title/Abstract] OR "surgical resection"[Title/Abstract])) OR (("Watchful Waiting"[Mesh]) OR ("Surveillance strategy"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "Watchful Waiting"[Title/Abstract] OR "Expectant Management"[Title/Abstract] OR "Active Surveillance"[Title/Abstract]))))

**Records: 1256**

**Embase (Embase.com) (2010 a Giugno 2021)**

#1 'neuroendocrine tumor'/exp/mj  
#2 'neuroendocrine tumor' OR 'neuroendocrine tumour' OR 'neuroendocrine tumours' OR 'neuroendocrine tumors' OR 'neuroendocrine tumo\* (net)':ti,ab  
#3 'pancreas tumor'/exp/mj OR 'pancreas tumor' OR 'pancreatic neuroendocrine tumors' OR 'pancreas neoplasm':ti,ab  
#4 (#1 OR #2) AND #3  
#5 'surgery'/exp/mj OR 'surgery' OR 'laparoscopy' OR laparosc\* OR 'resection' OR 'surgical resection':ti,ab  
#6 'watchful waiting'/exp/mj OR 'surveillance strategy' OR 'follow-up' OR 'watchful waiting' OR 'expectant management' OR 'active surveillance':ti,ab  
#7 #4 AND (#5 OR #6) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

**Records: 218**

**Selezionati: 10 records**

**Q58 GRADE. Nei pazienti con MCC metastatico è indicato il trattamento di prima linea con avelumab vs chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?**

**MEDLINE (PubMed) (2010 a Giugno 2021)**

((((((("Carcinoma, Merkel Cell"[Mesh]) OR ("Merkle Tumor\*[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Tumor"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Cancer"[Title/Abstract] OR "Merkel Cell Carcinoma"[Title/Abstract])))) AND (((("avelumab" [Supplementary Concept]) OR (bavencio[Title/Abstract])) OR (avelumab[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical

Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))

**Records: 140**

**Embase (Embase.com) (2010 a Giugno 2021)**

#1 'merkel cell carcinoma'/exp/mj

#2 'merkel cell carcinoma' OR 'merkle tumor\*' OR 'merkel cell tumor' OR 'merkel cell cancer' OR 'merkel cell carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'avelumab'/exp/mj

#5 'avelumab' OR bavencio:ti,ab

#6 #4 OR #5

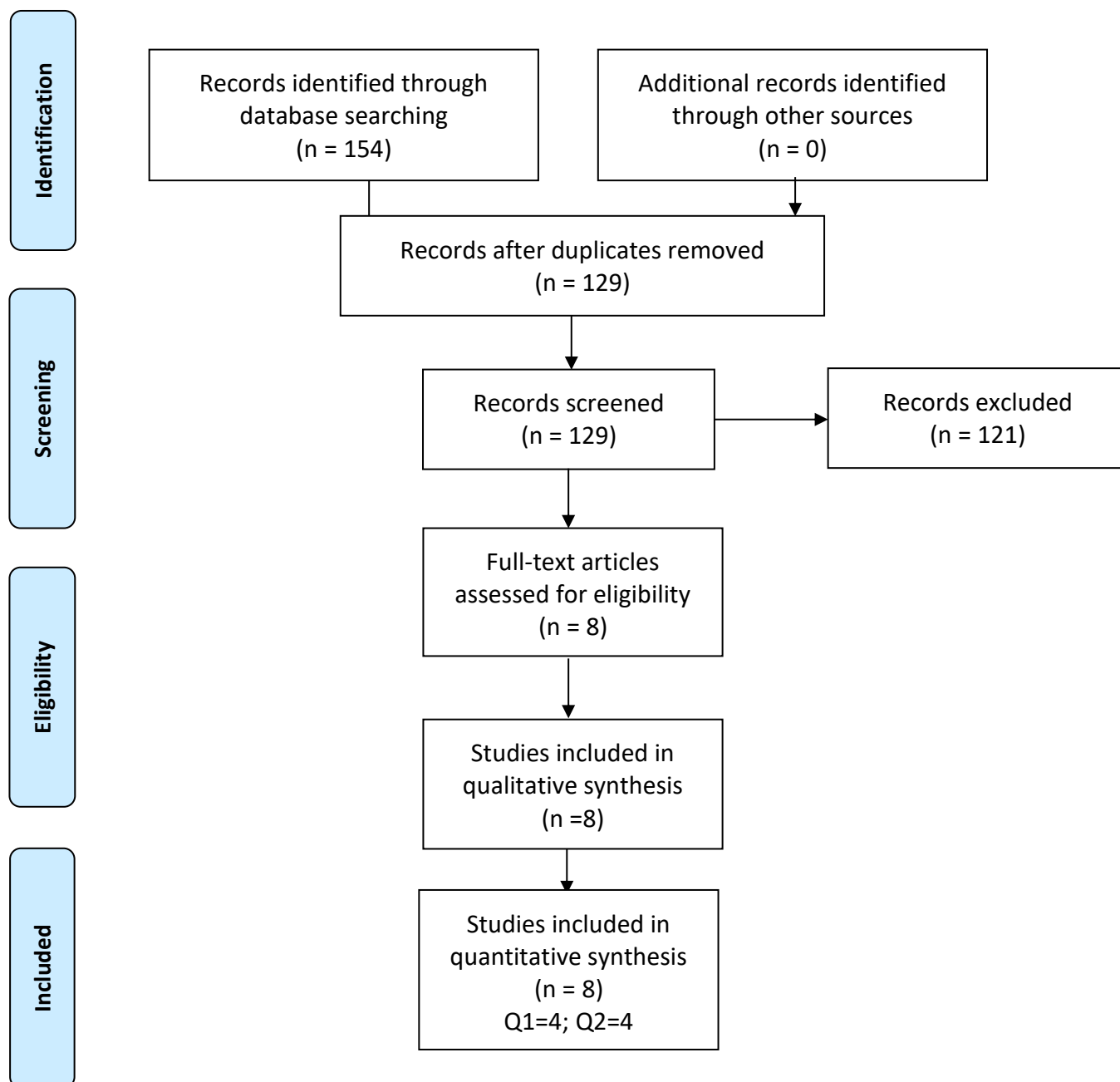
#7 #3 AND #6

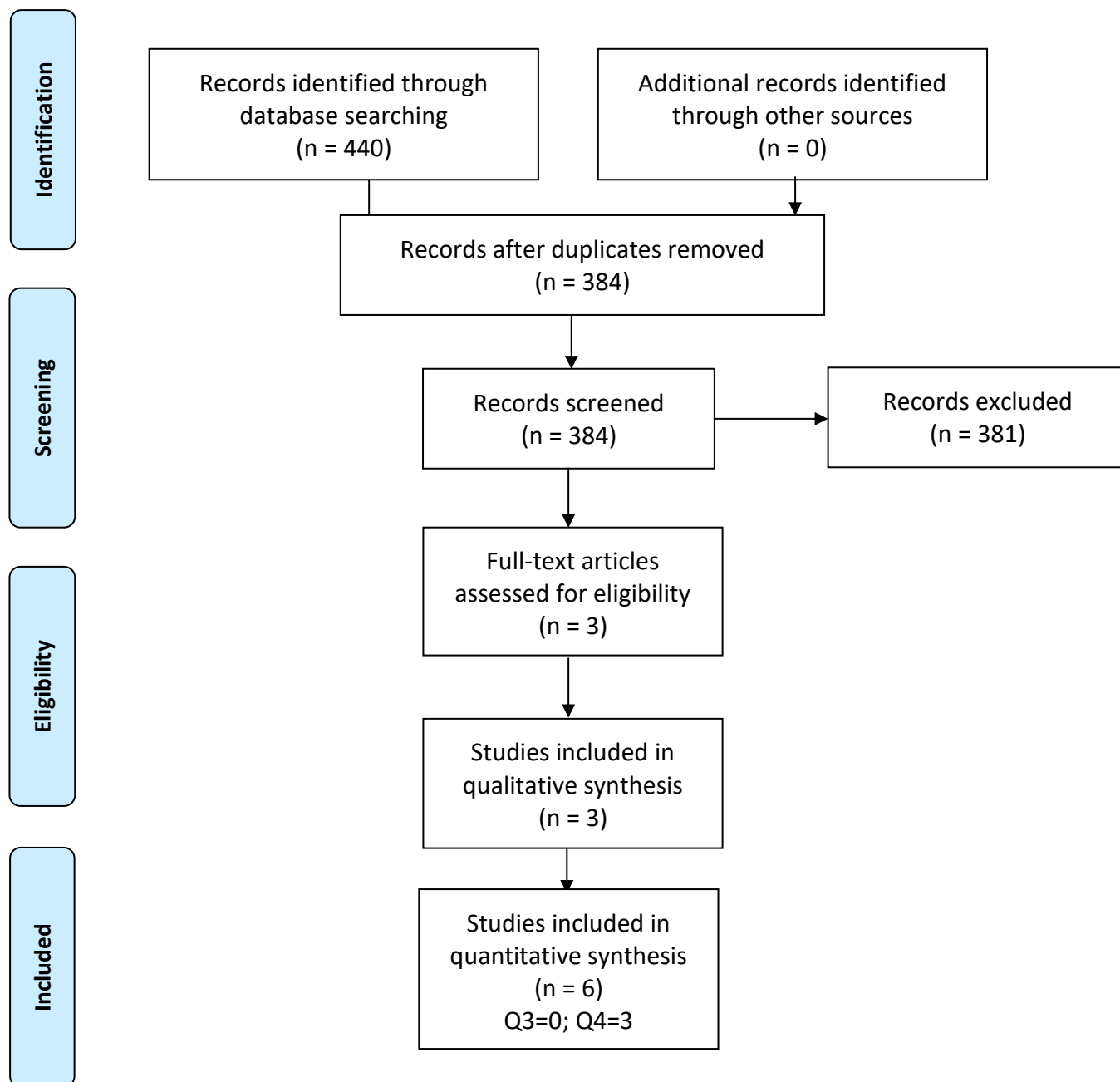
#8 #3 AND #6 AND [2010-2021]/py

#10 #8 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 70**

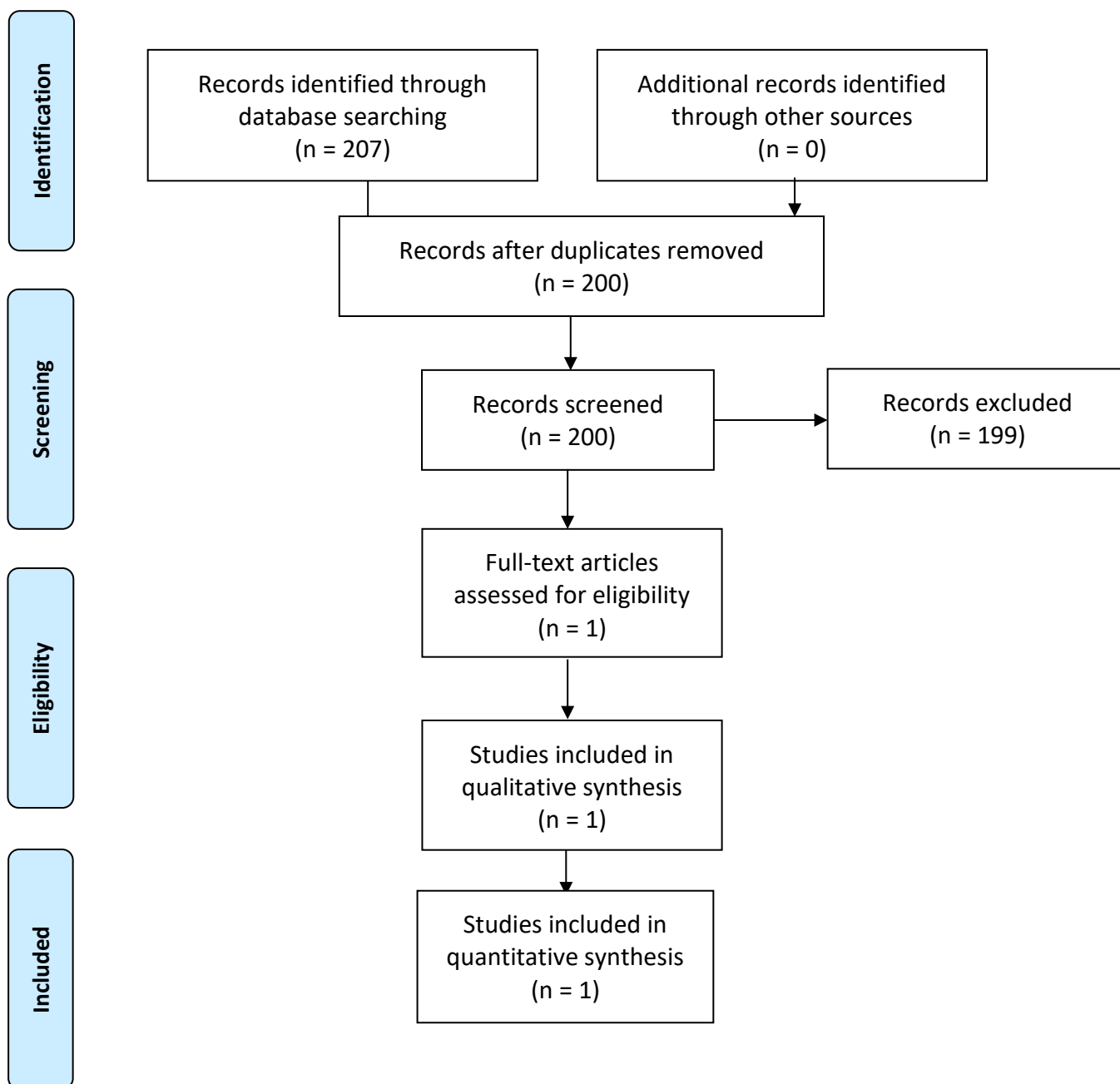
**Selezionati: 1 record**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 & Q2**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 & Q4**

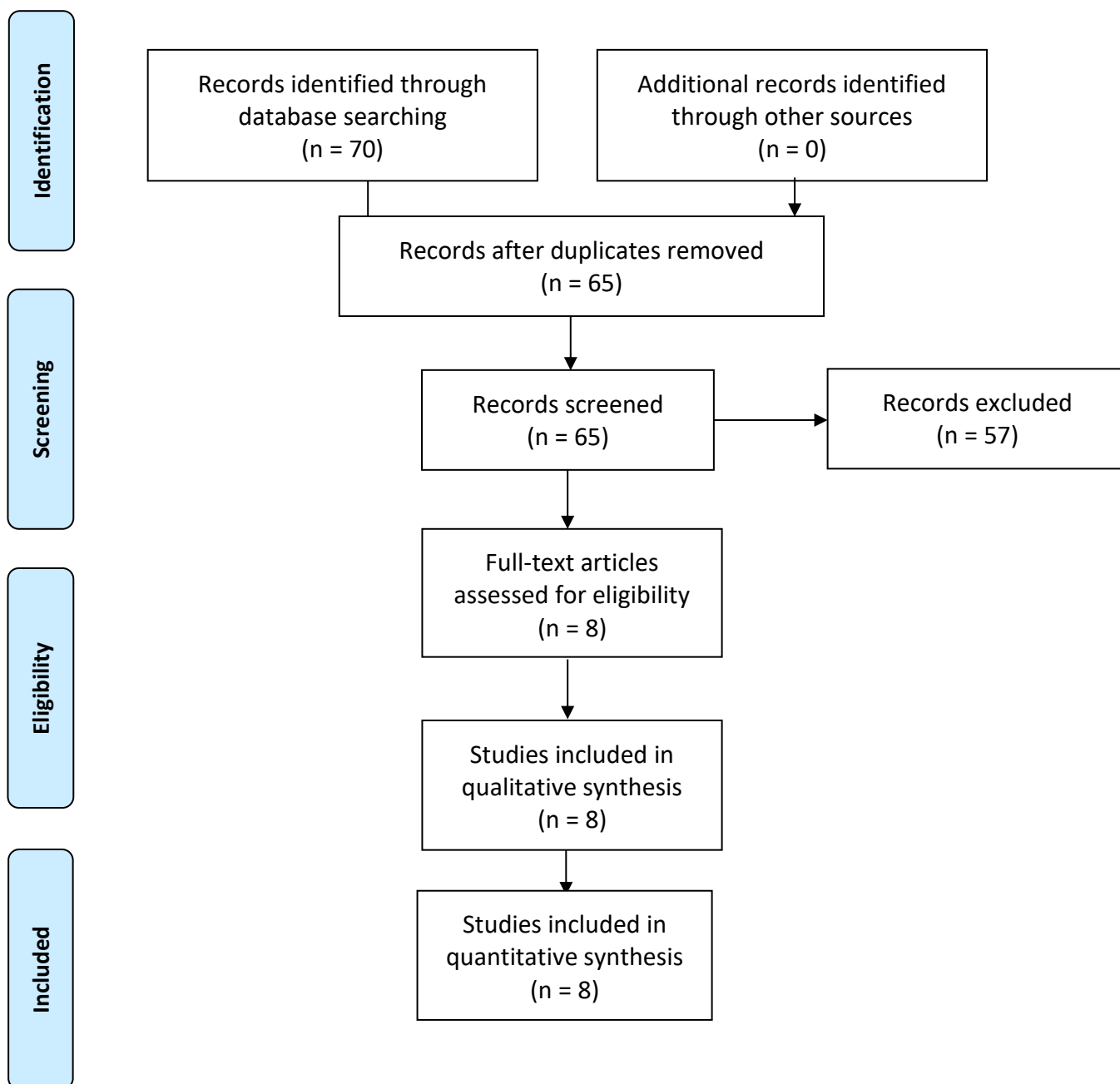


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 Nei pazienti con GEP-NET ben differenziato, progressivo, non asportabile o metastatico, in progressione all'analogo della somatostatina, positivo ai recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con  $^{177}\text{Lu}$ -Oxodotreotide verso terapia con analogo della somatostatina?**



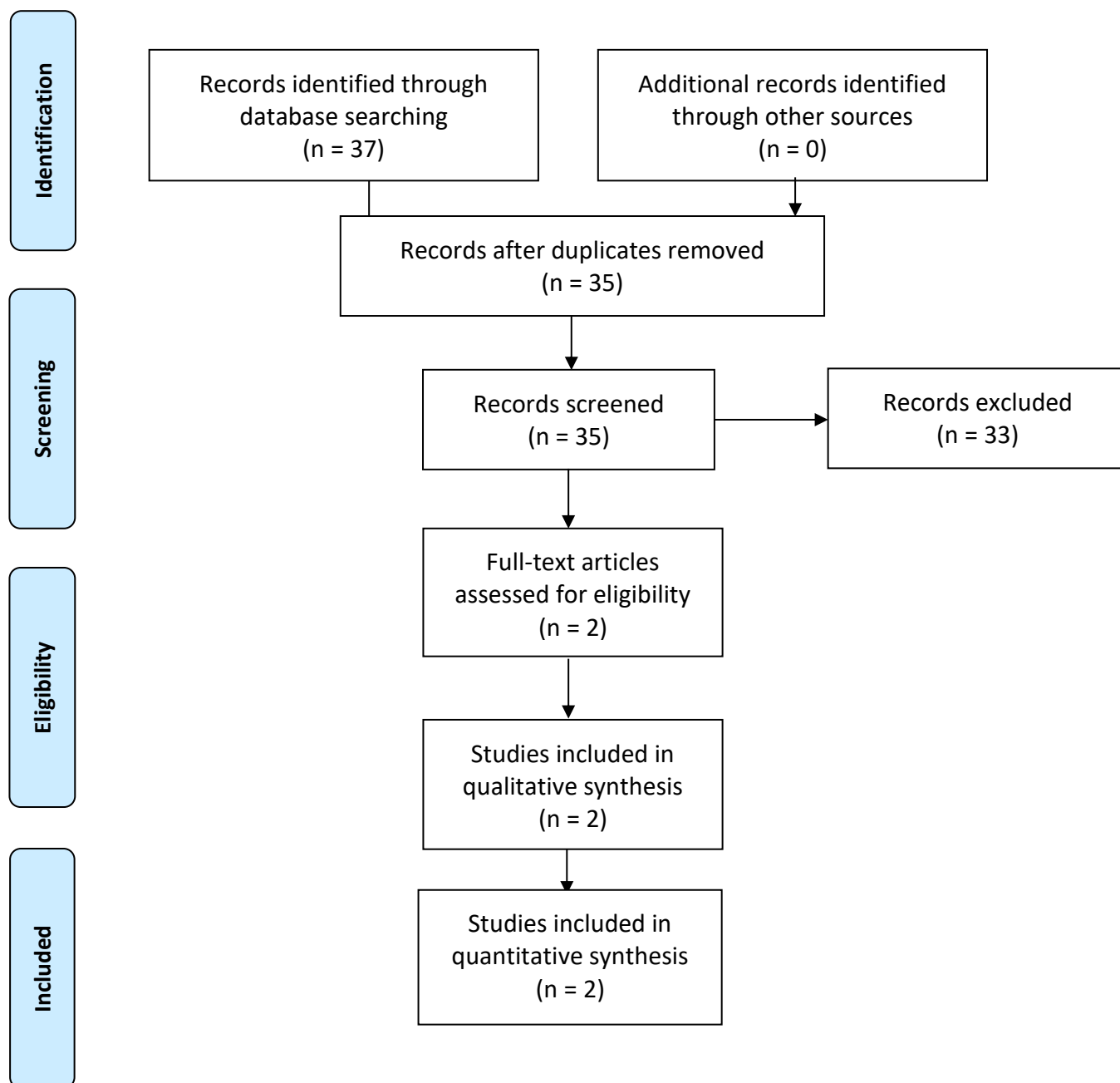


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6 Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 >20% e con morfologia scarsamente differenziata, come terapia sistemica di prima linea è indicato un trattamento con cis/carboplatino + etoposide verso un altro regime chemioterapico?**





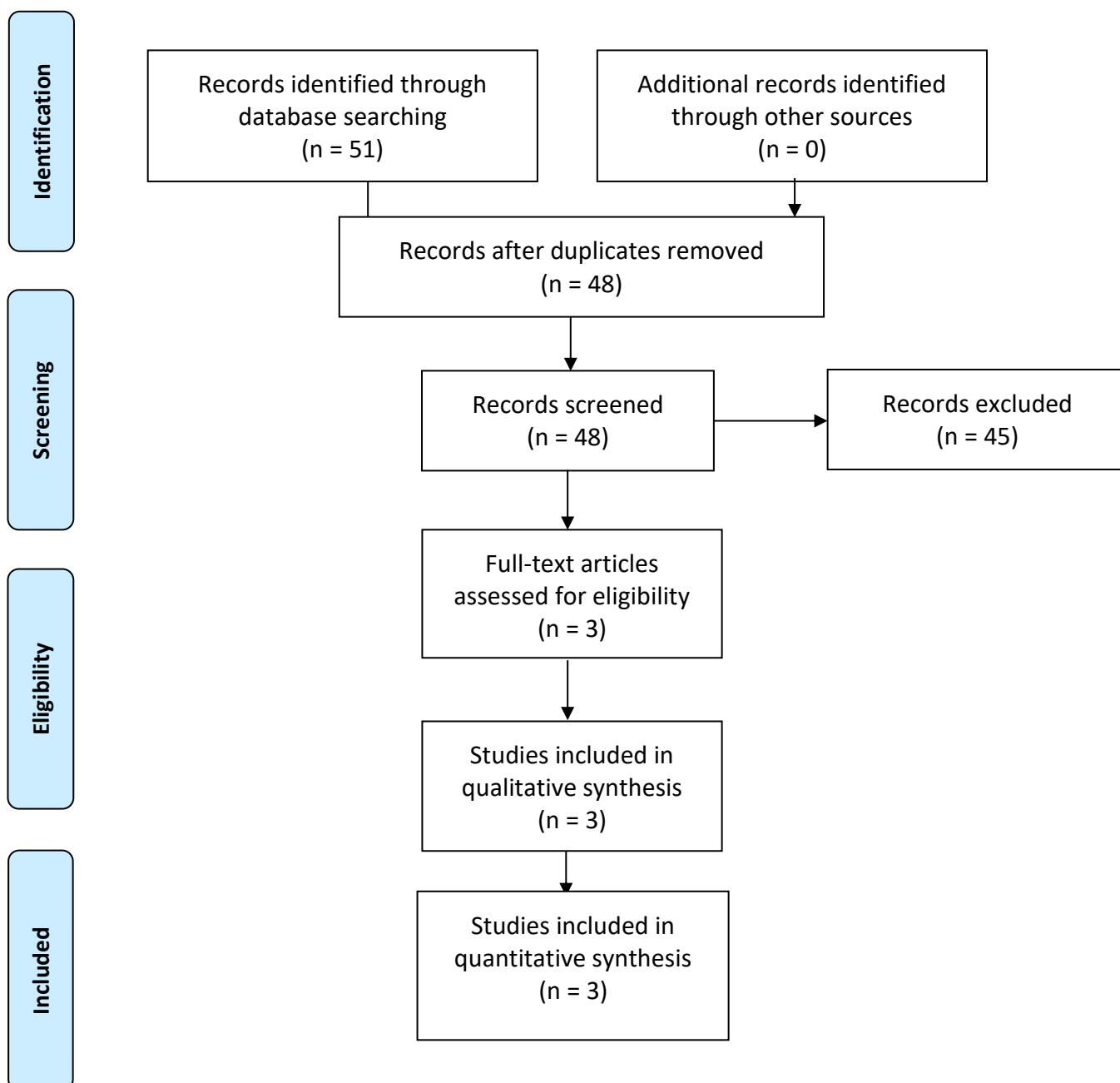
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 >20% e <55% può essere raccomandato un trattamento con un regime a base di temozolomide rispetto ad un trattamento con cis/carboplatino + etoposide come trattamento di prima linea?**





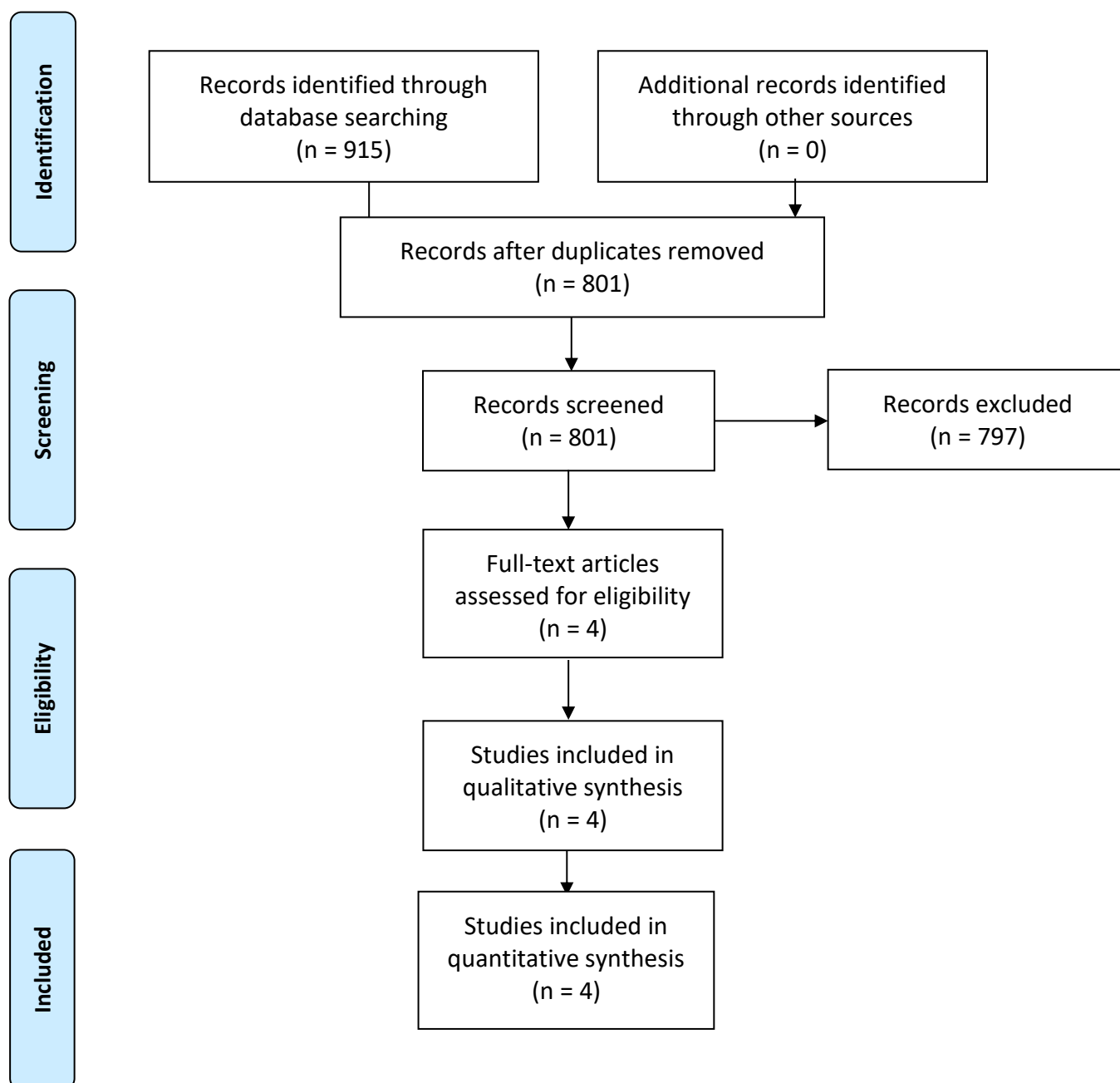


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8 Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), in progressione dopo una prima linea con cis/carboplatino + etoposide può essere raccomandato un trattamento di seconda linea con regimi contenenti TMZ, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine rispetto alla sola terapia di supporto?**



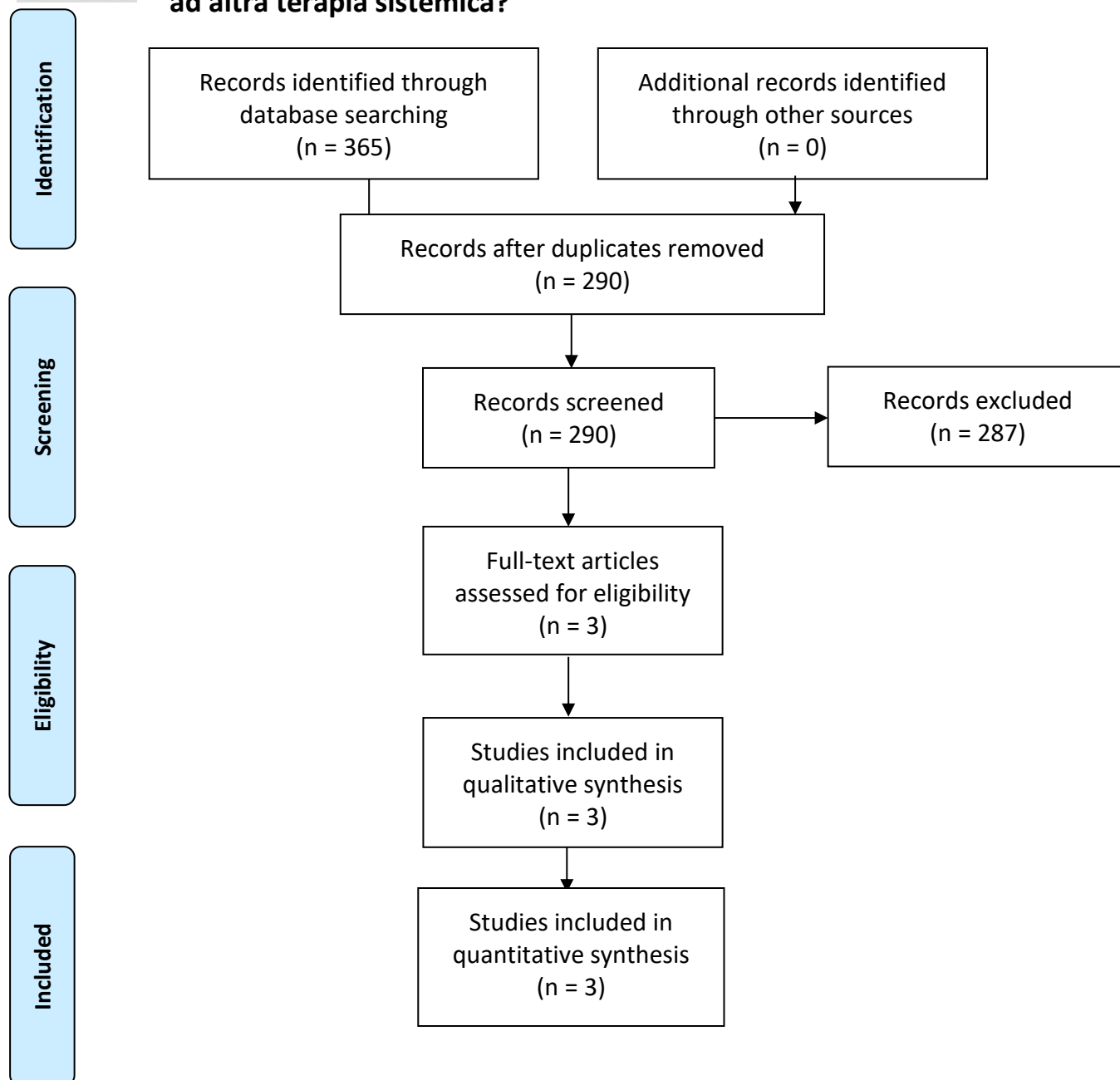


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET non funzionanti potenzialmente resecabili ed in cui si prevede di asportare > del 90% della malattia epatica è indicato l'intervento chirurgico rispetto ad altra terapia sistemica?**



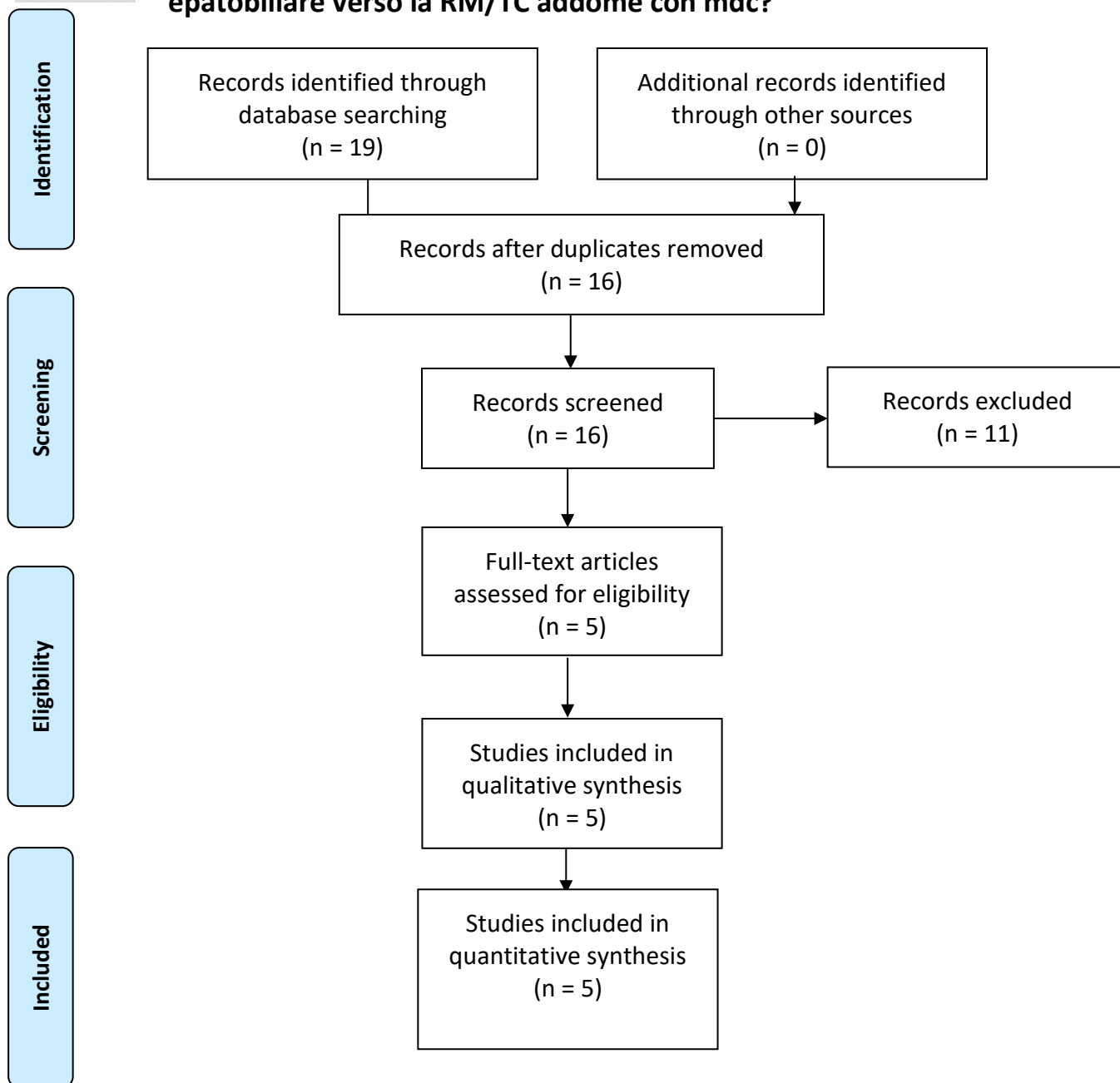


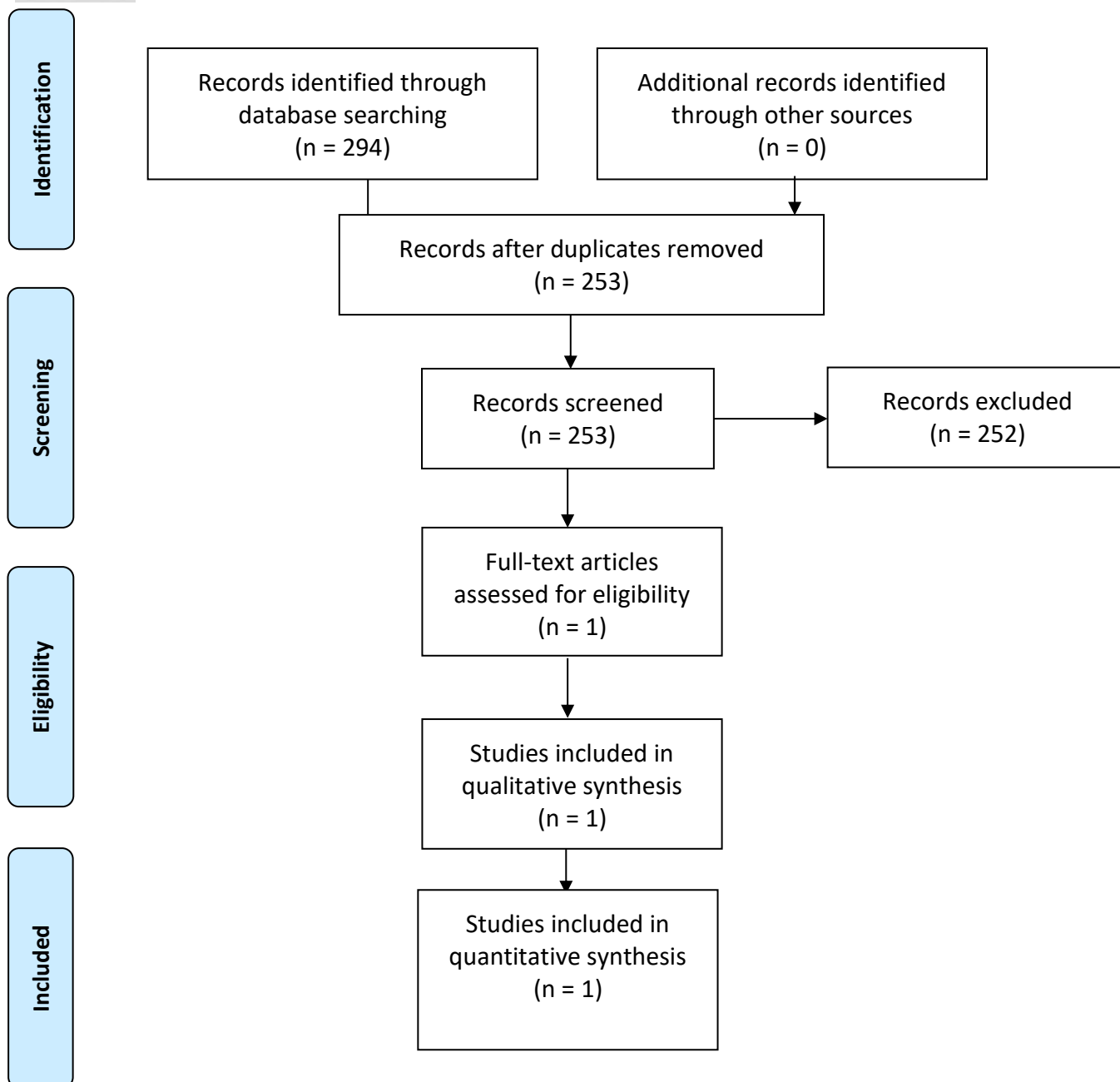
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, i trattamenti vascolari sono indicati rispetto ad altra terapia sistemica?**





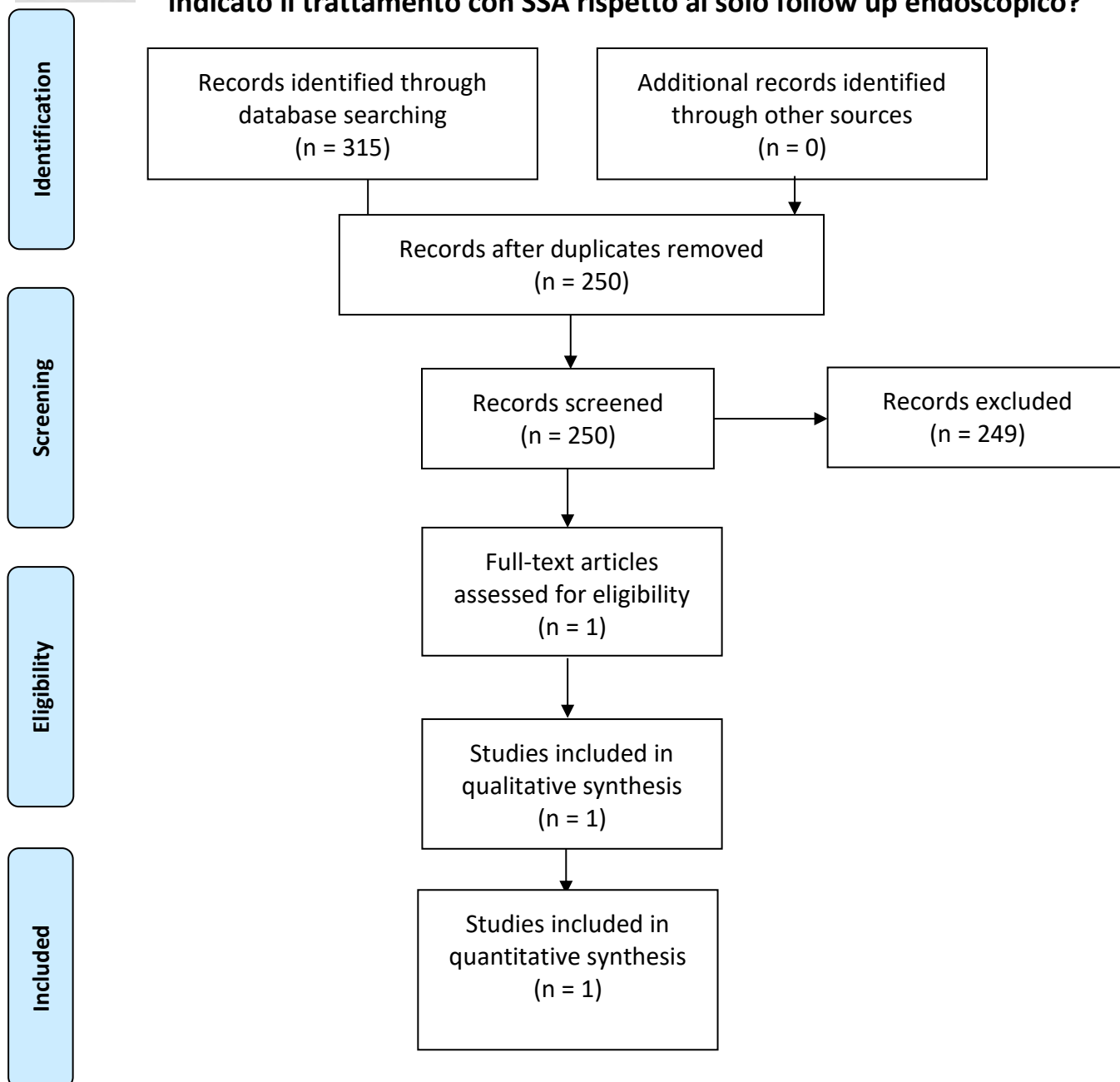
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicata la RM addome superiore con mdc ad escrezione epatobiliare verso la RM/TC addome con mdc?**



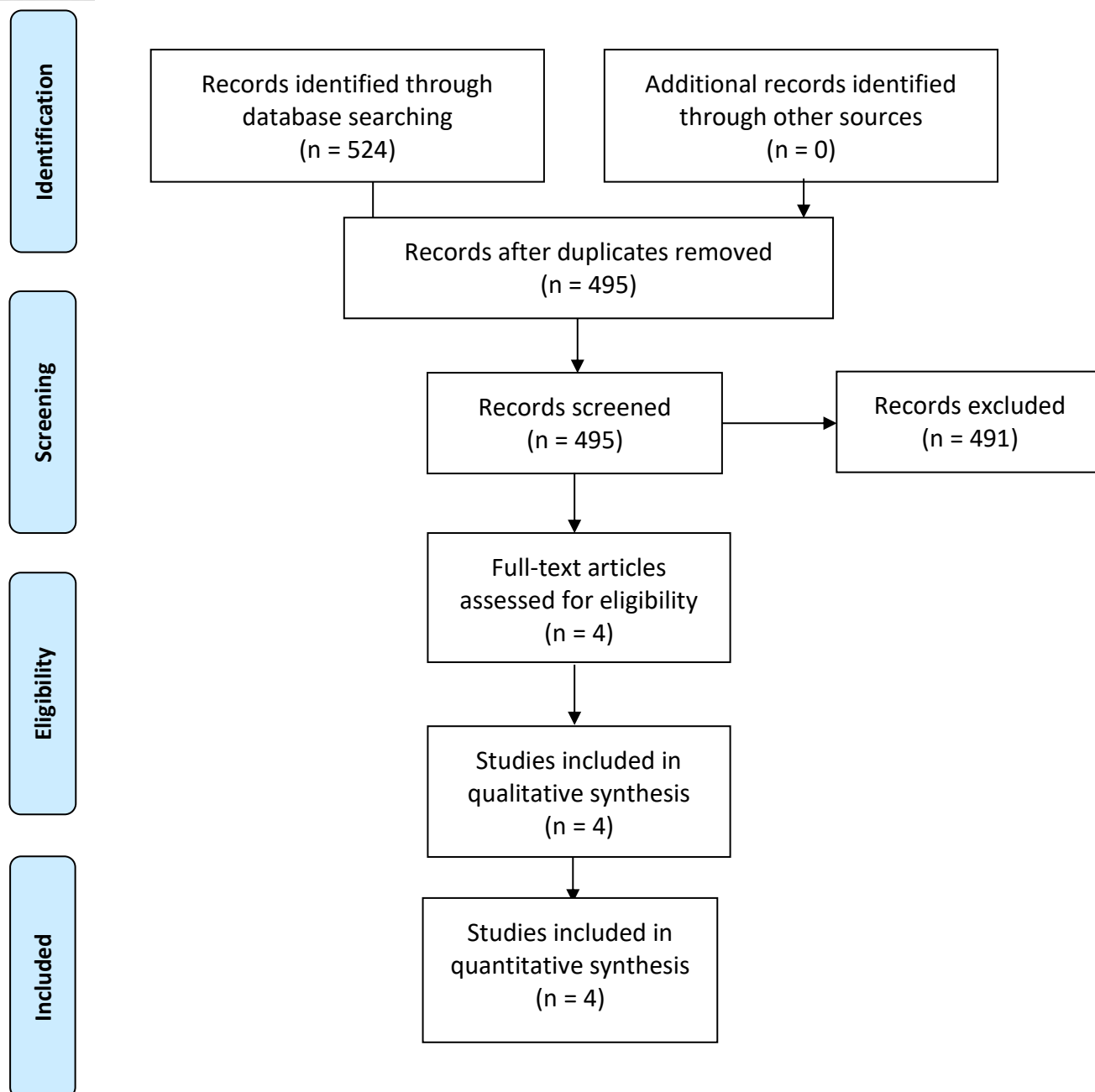
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicato il trapianto di fegato verso altra terapia sistemica?**



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 Nelle NEN gastriche di tipo I localizzate a basso indice proliferativo con multiple ricorrenze è indicato il trattamento con SSA rispetto al solo follow up endoscopico?**

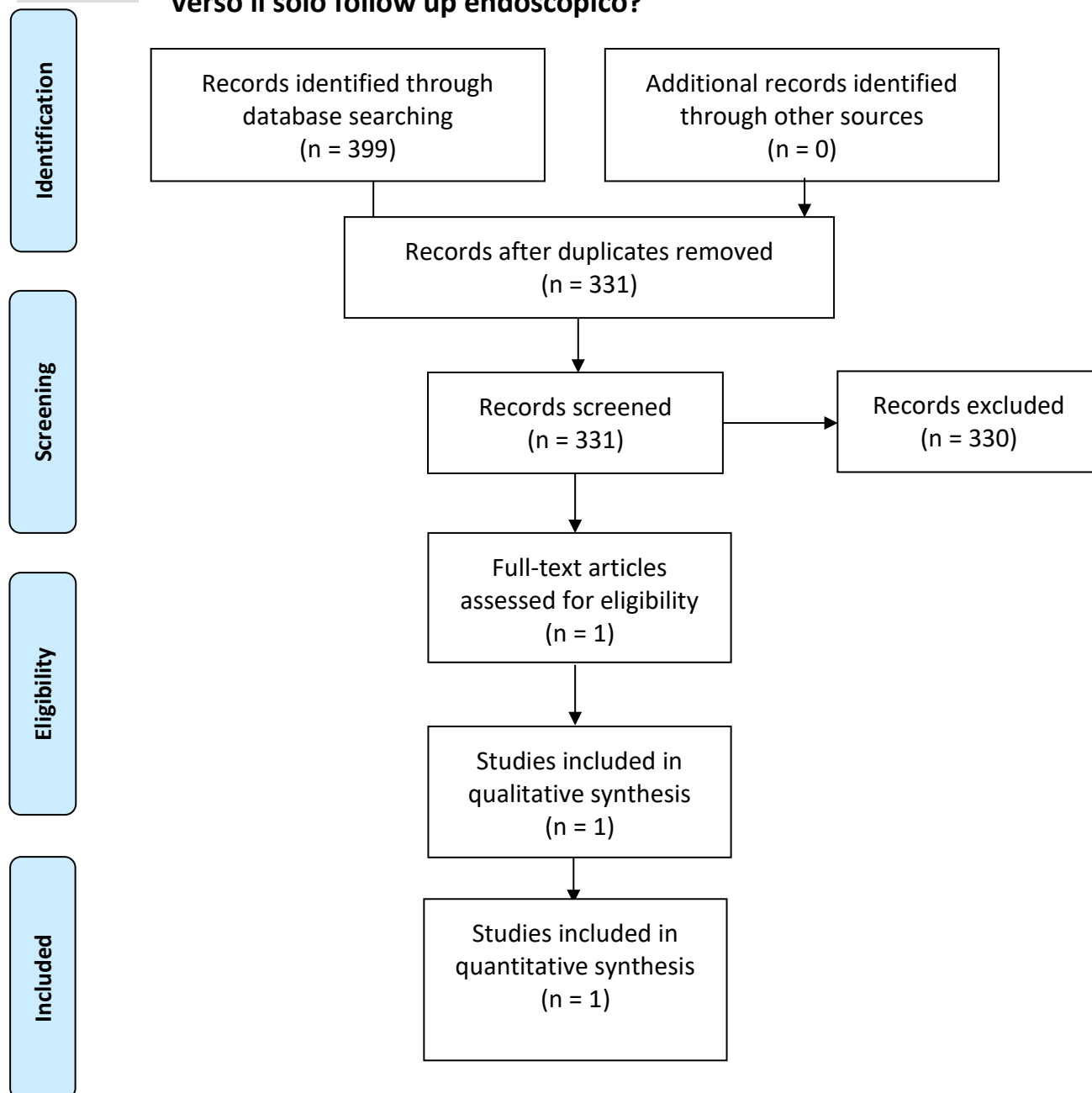


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14 Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN1) è indicato l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica ad alte dosi?**





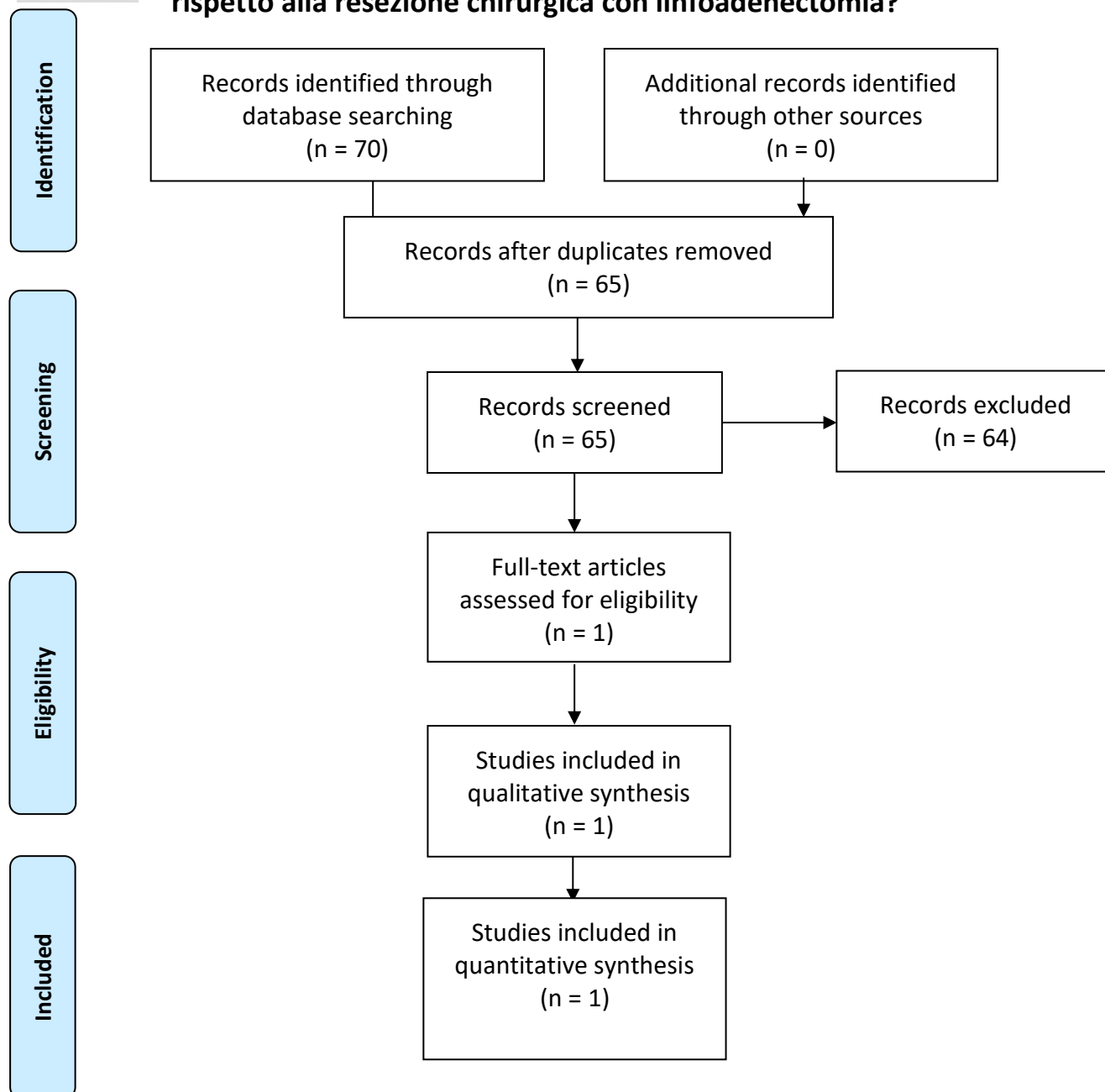
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15 Nelle NEN gastriche di tipo II è indicato l'utilizzo degli SSA in associazione al follow up endoscopico verso il solo follow up endoscopico?**





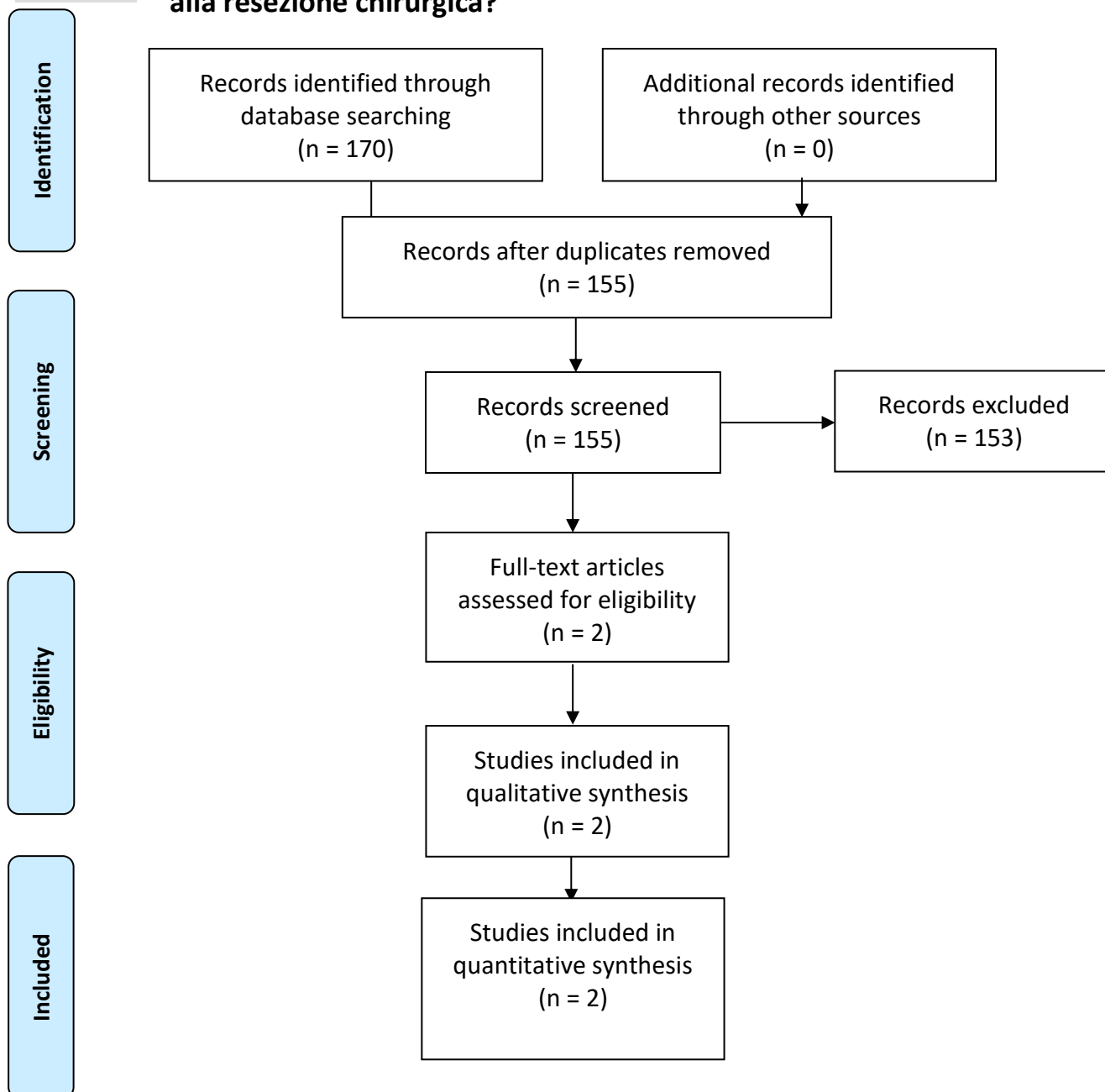


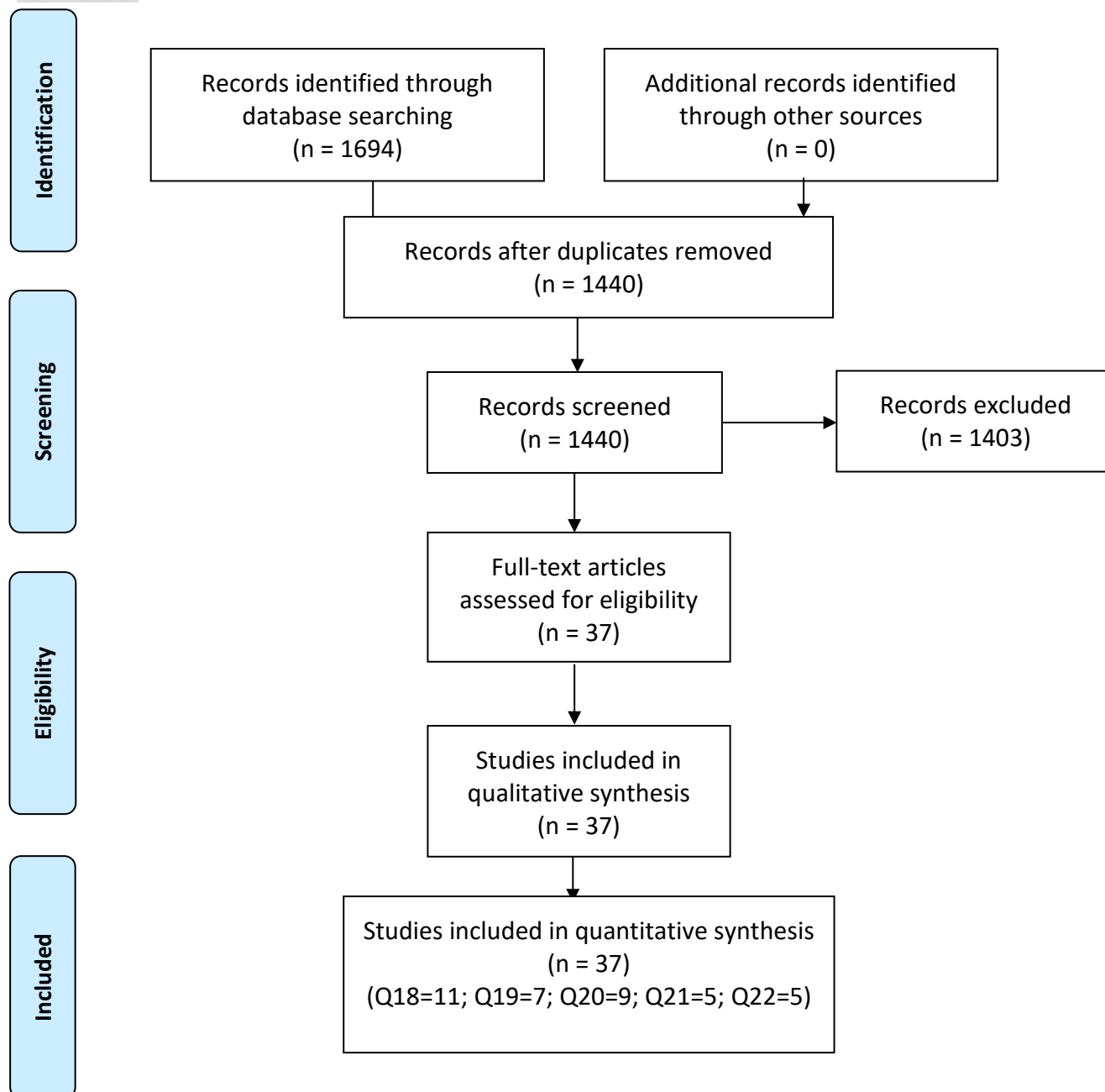
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16 Nei pazienti con NEN gastrica di tipo III in stadio localizzato di malattia è indicata una resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica con linfadenectomia?**

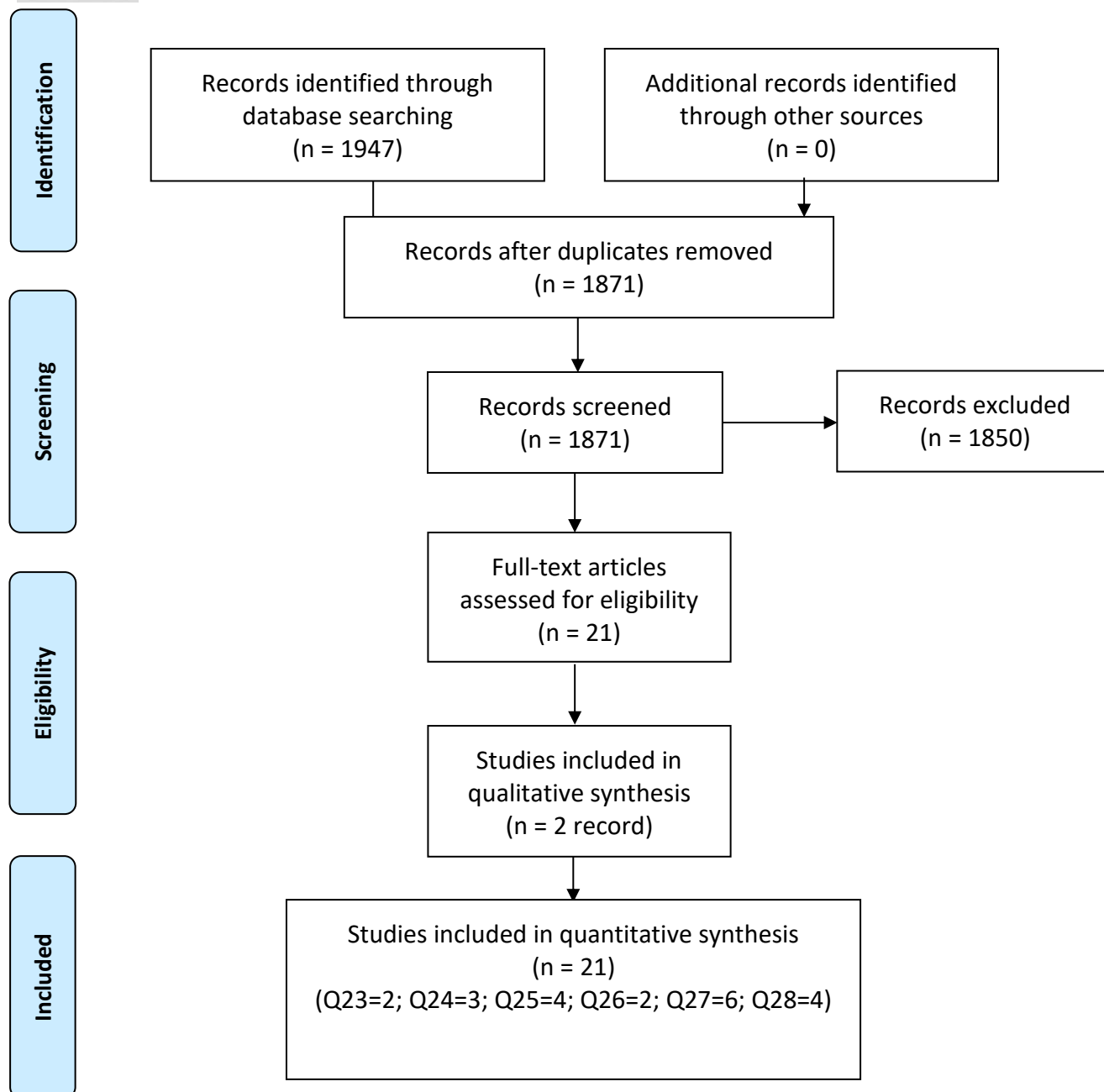




**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17 Nei NET del duodeno localizzati, con diametro >1 cm e <2 cm, è indicata la resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica?**

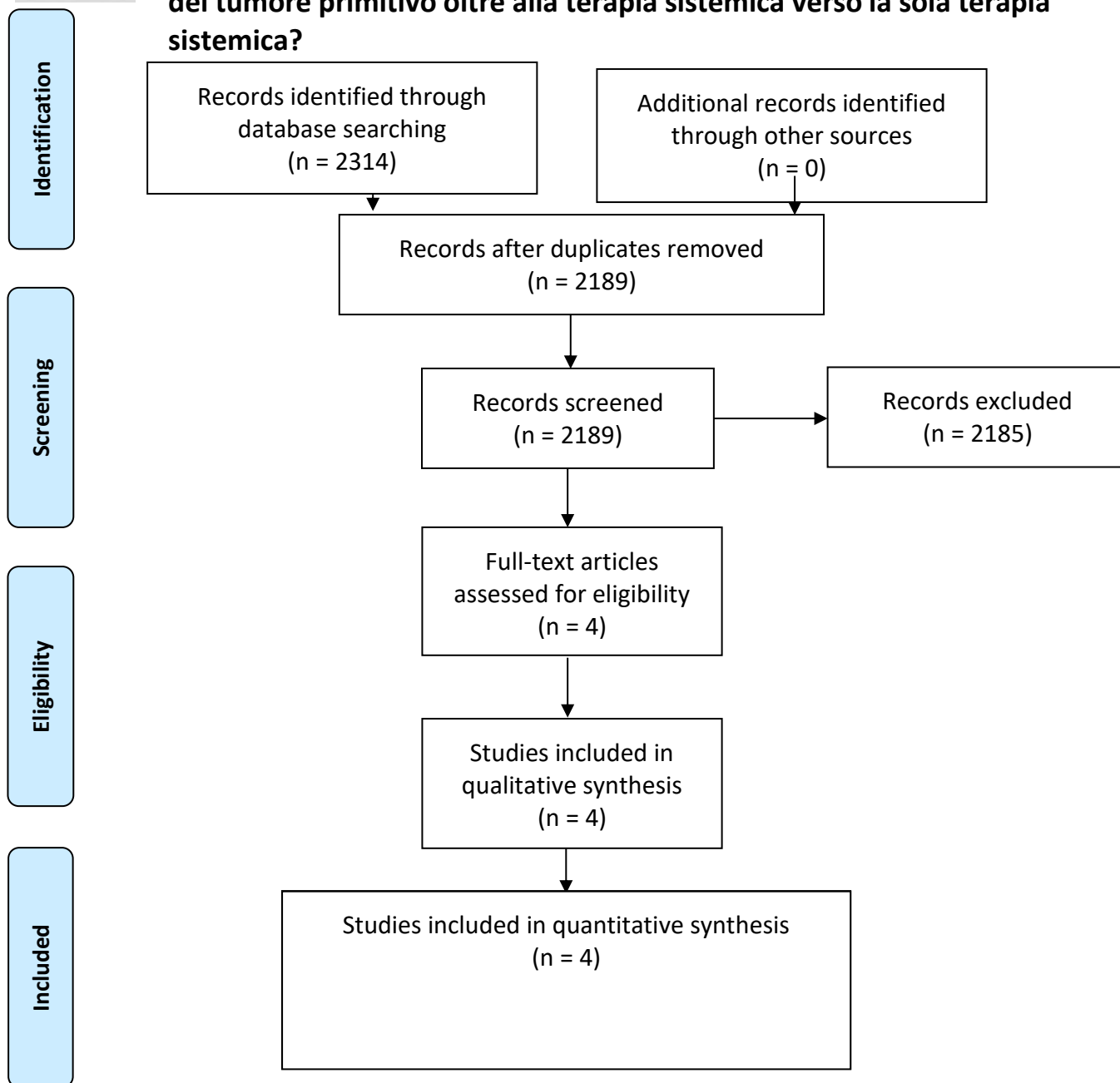


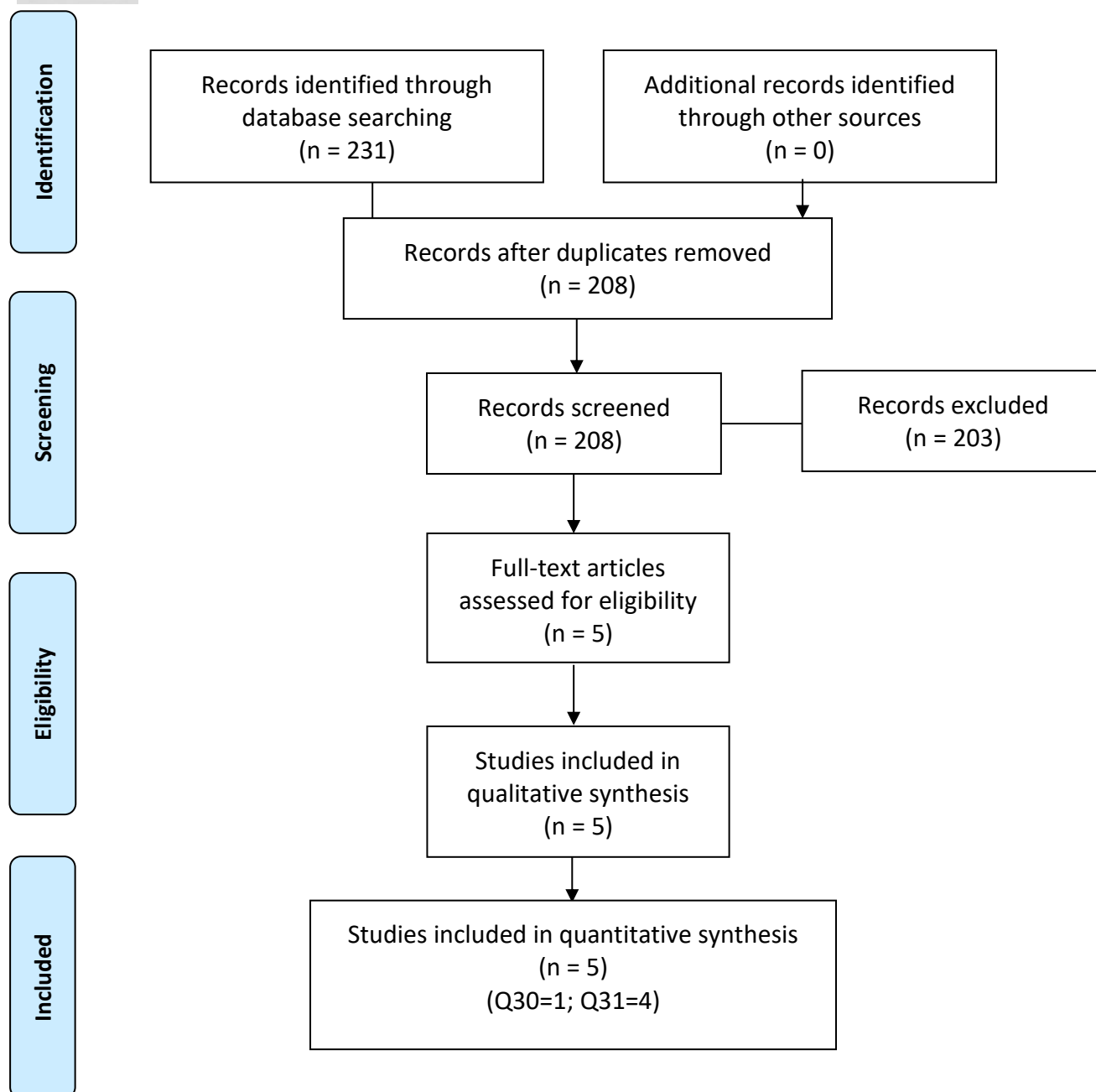
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18 - Q21**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23 - Q28**



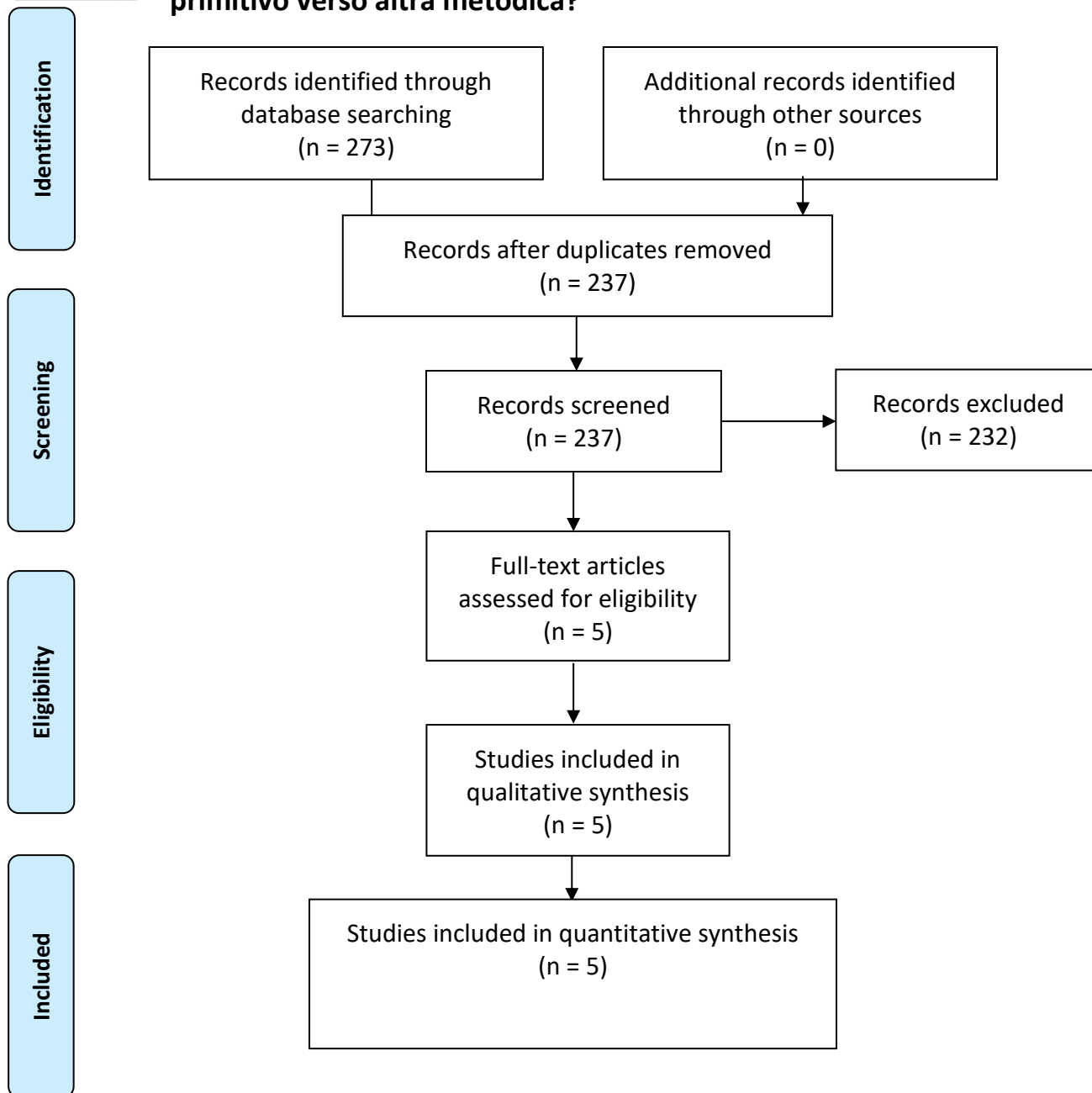
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q29 Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino e malattia metastatica non resecabile è indicata la resezione del tumore primitivo oltre alla terapia sistemica verso la sola terapia sistemica?**



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30 - Q31**

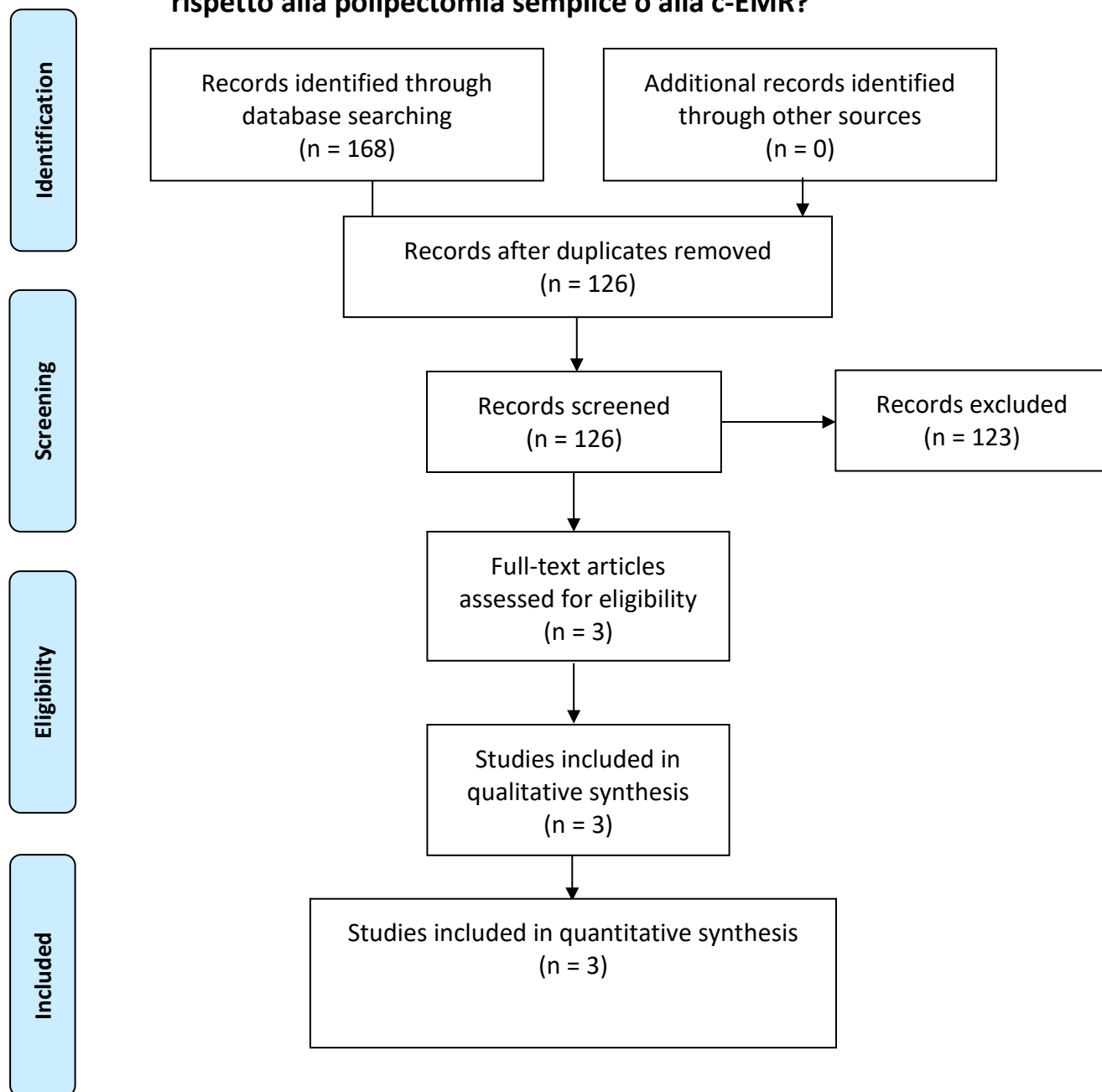


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32 Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata l'entero-TC/entero-RM nella ricerca del tumore primitivo verso altra metodica?**

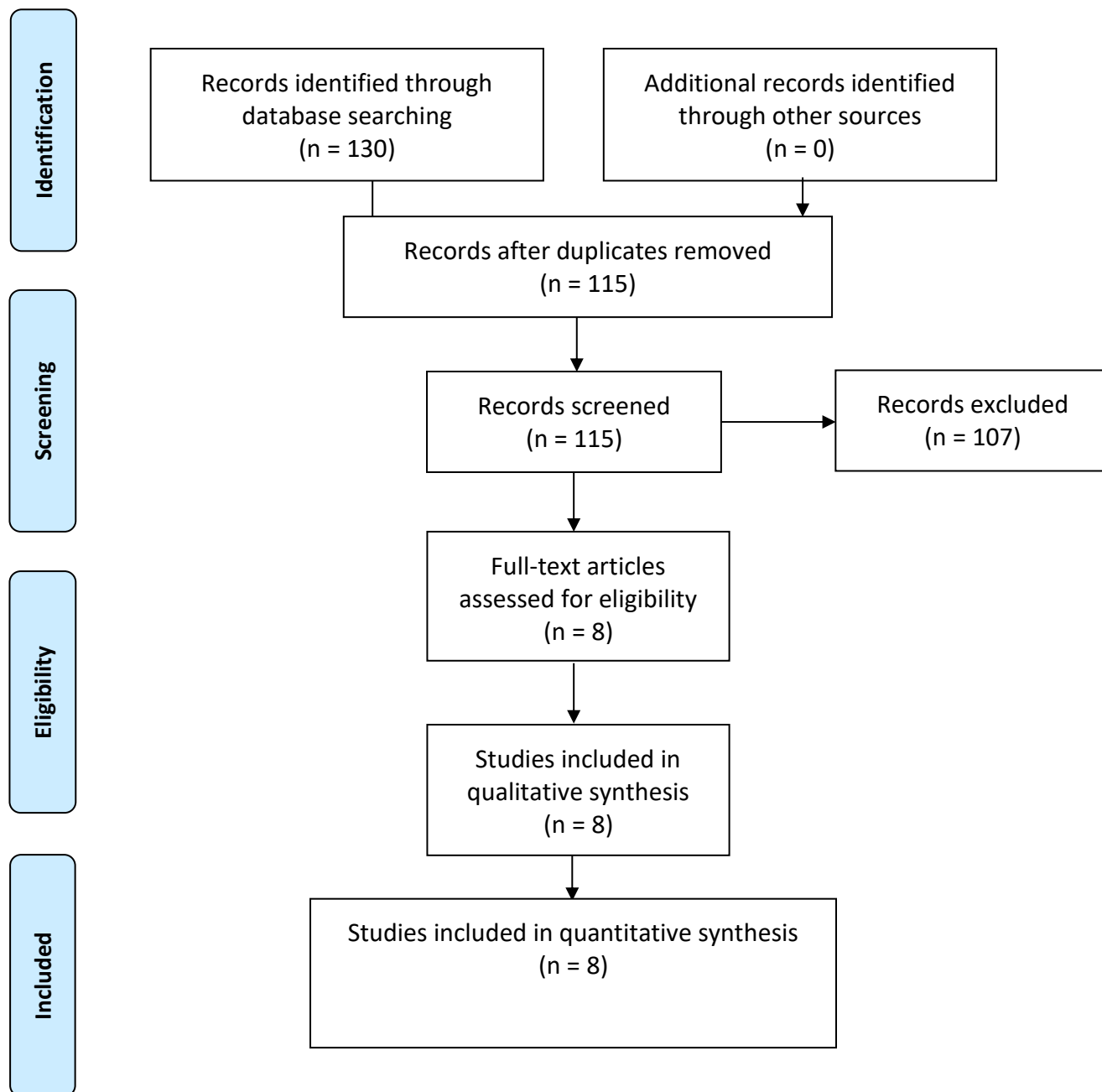




**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q33 Nei pazienti con NET G1-2 del retto <2 cm, la resezione endoscopica R0 mediante ESD o m-EMR è indicata rispetto alla polipectomia semplice o alla c-EMR?**

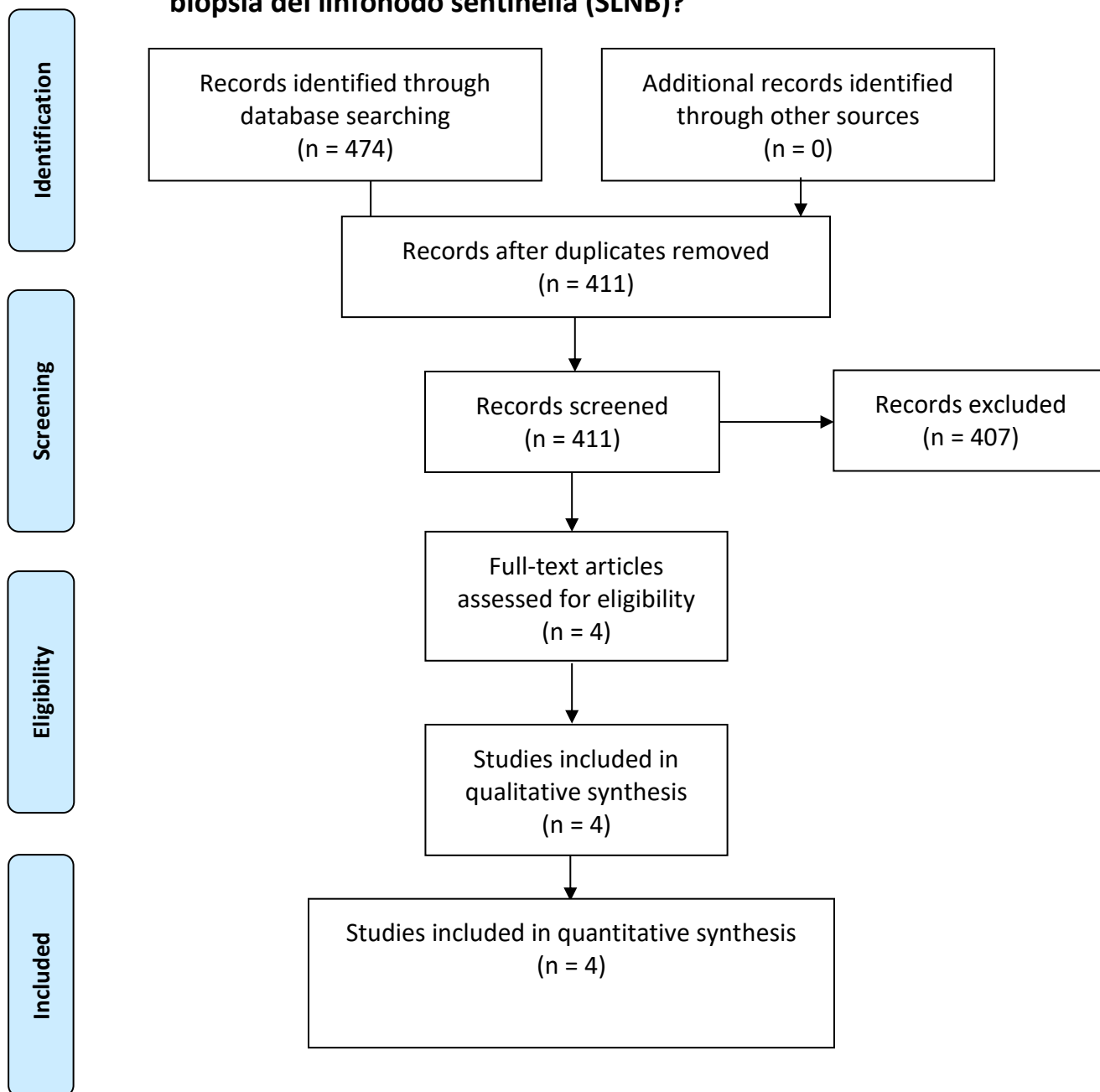




**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q34 Nei NET dell'appendice >2 cm o con margini positivi è indicata l'emicolecemia destra vs il follow-up?**

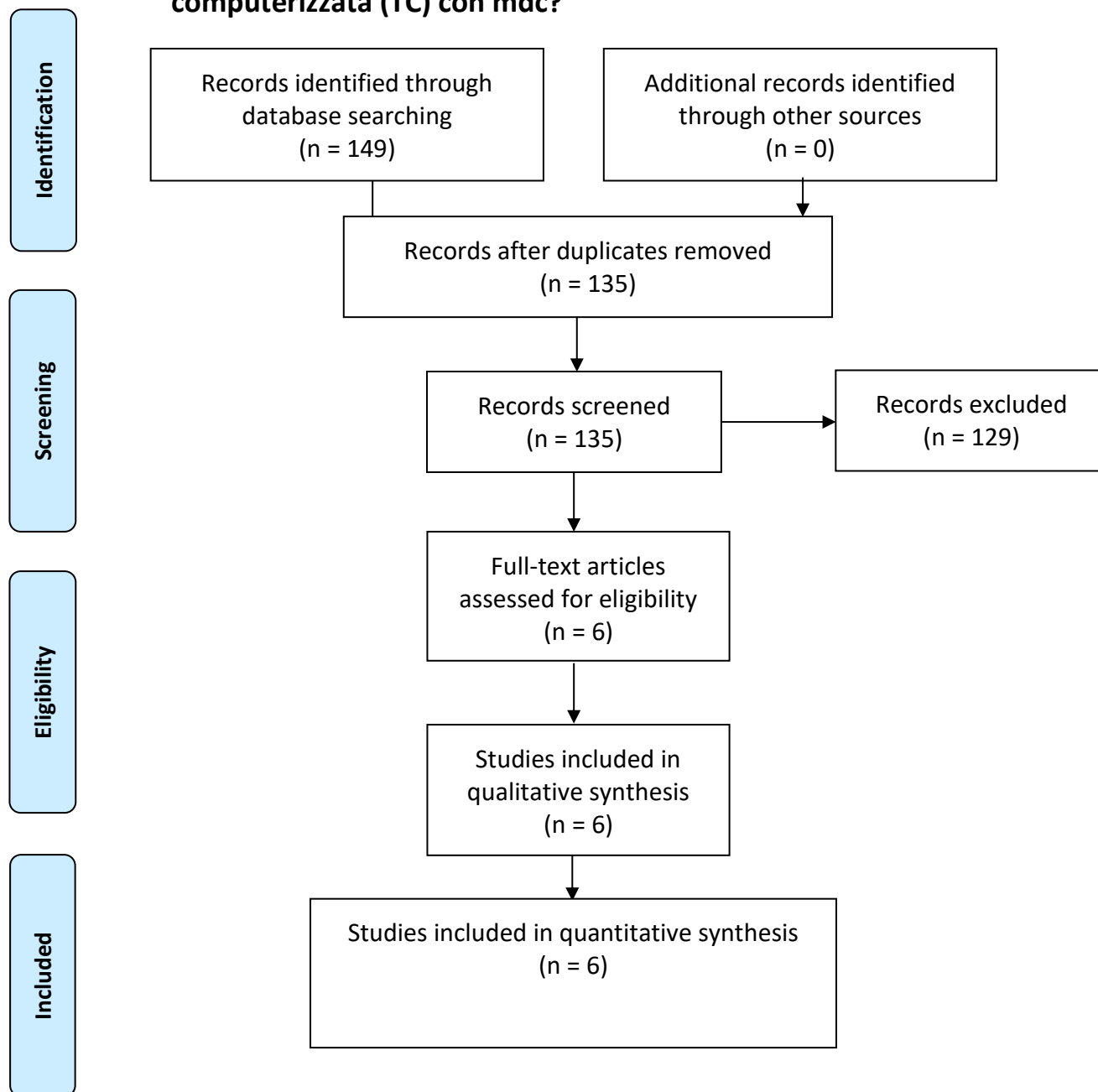


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35 Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici è indicata la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB)?**



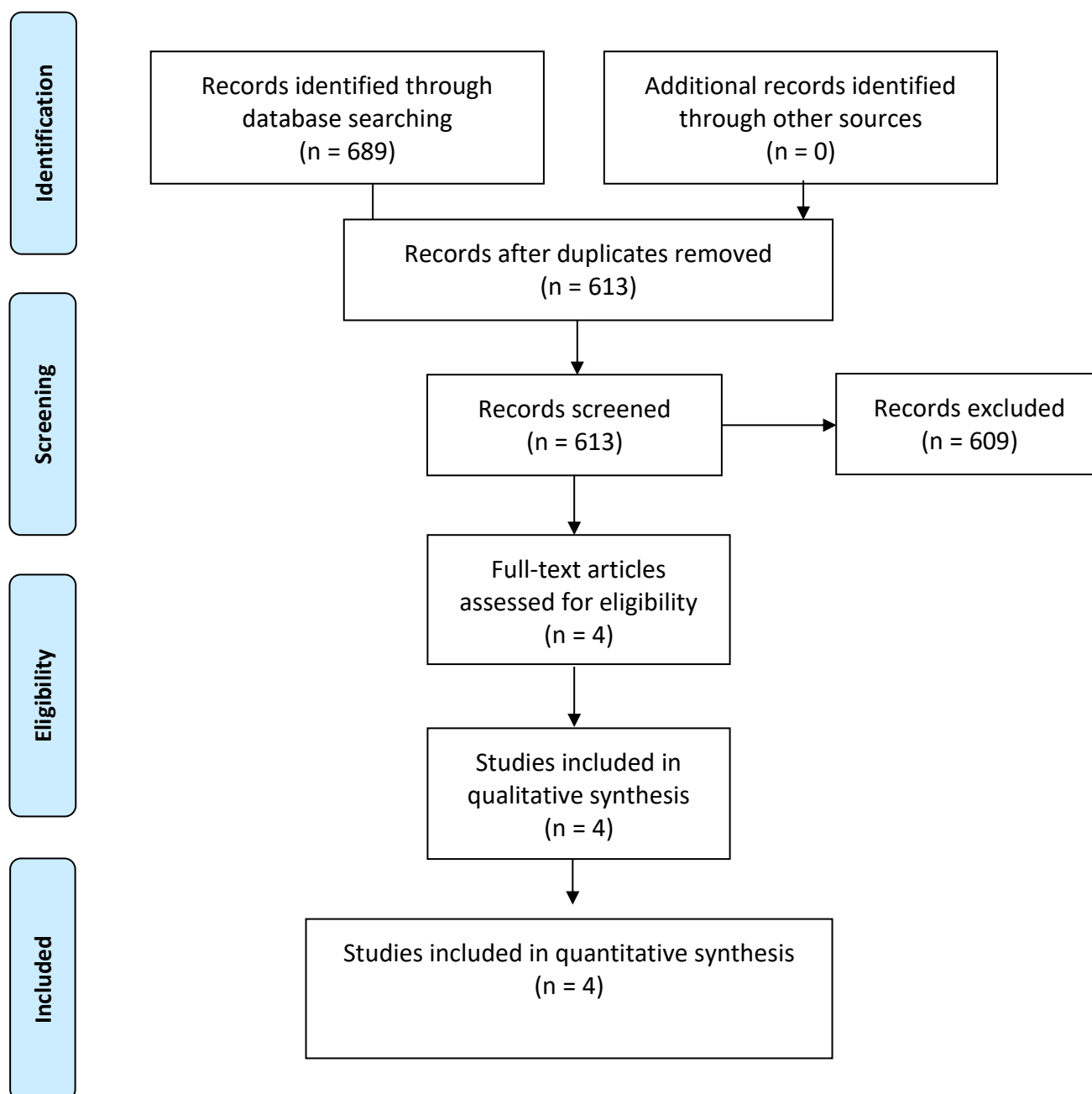


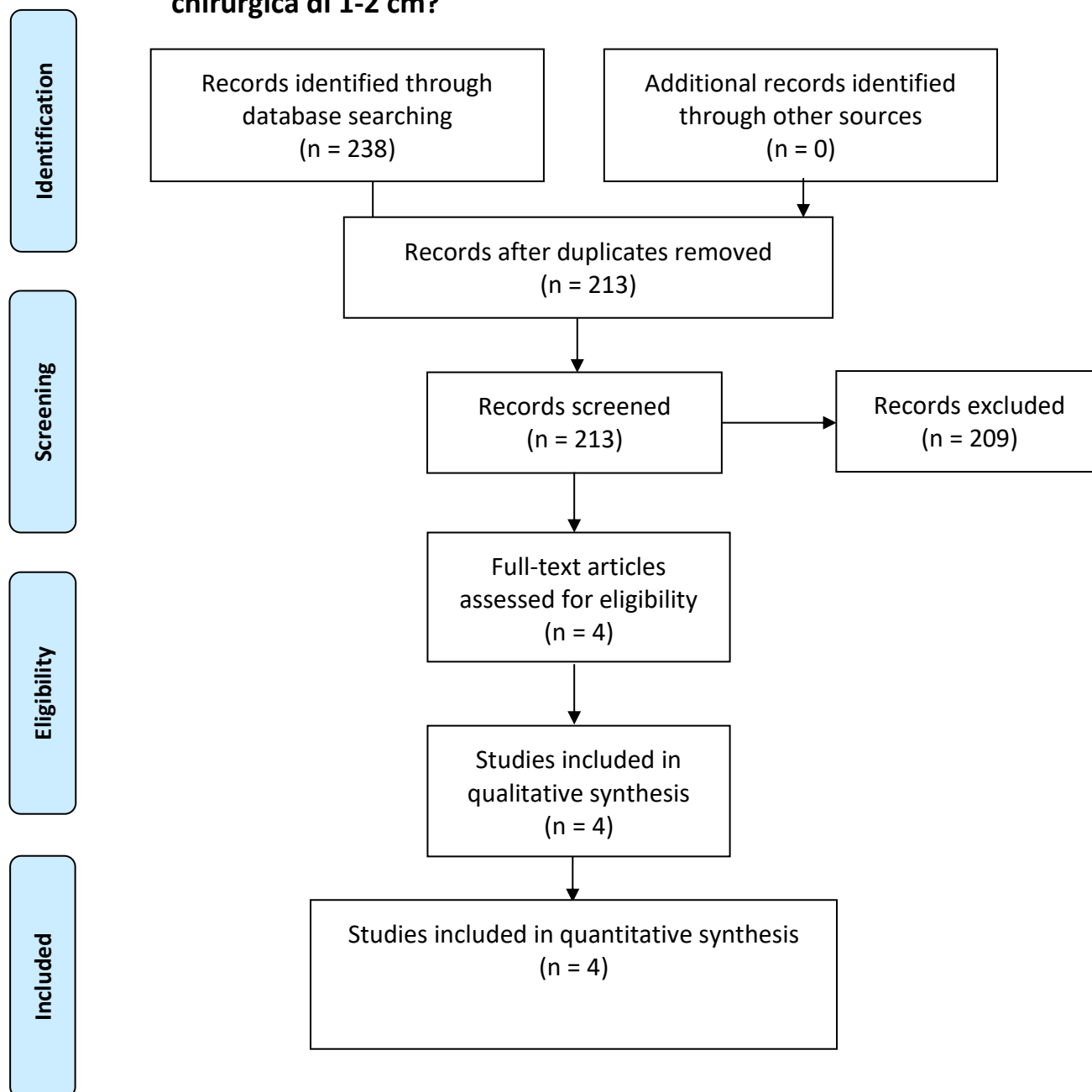
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q36 Nella stadiazione di pazienti con MCC, è indicata l'esecuzione della PET-FDG verso la sola tomografia computerizzata (TC) con mdc?**





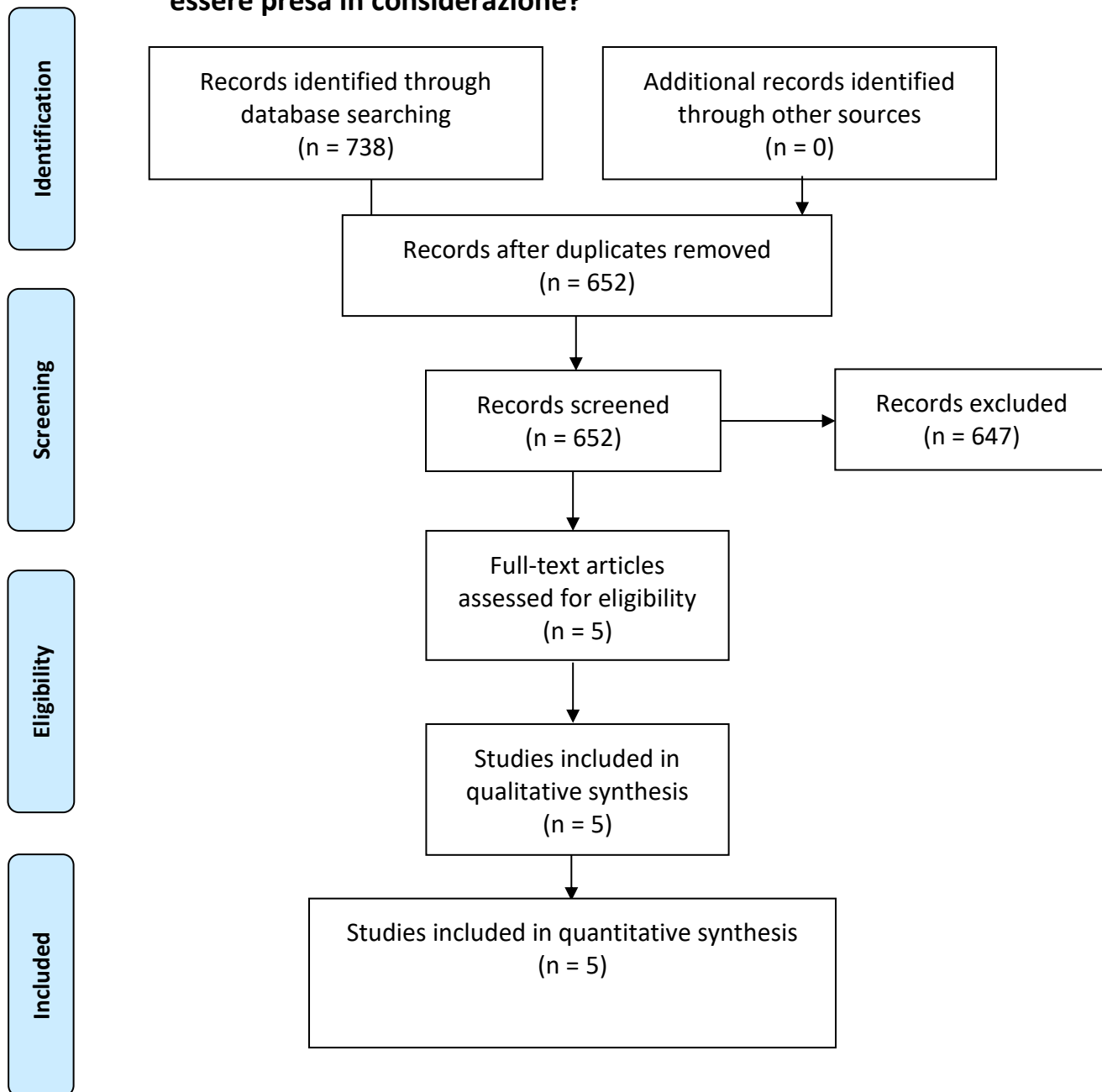
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q37 Nei pazienti con MCC con localizzazione esclusivamente linfonodale regionale, primitivo ignoto e senza metastasi a distanza è raccomandabile lo stesso work up diagnostico-terapeutico del MCC a primitività nota?**

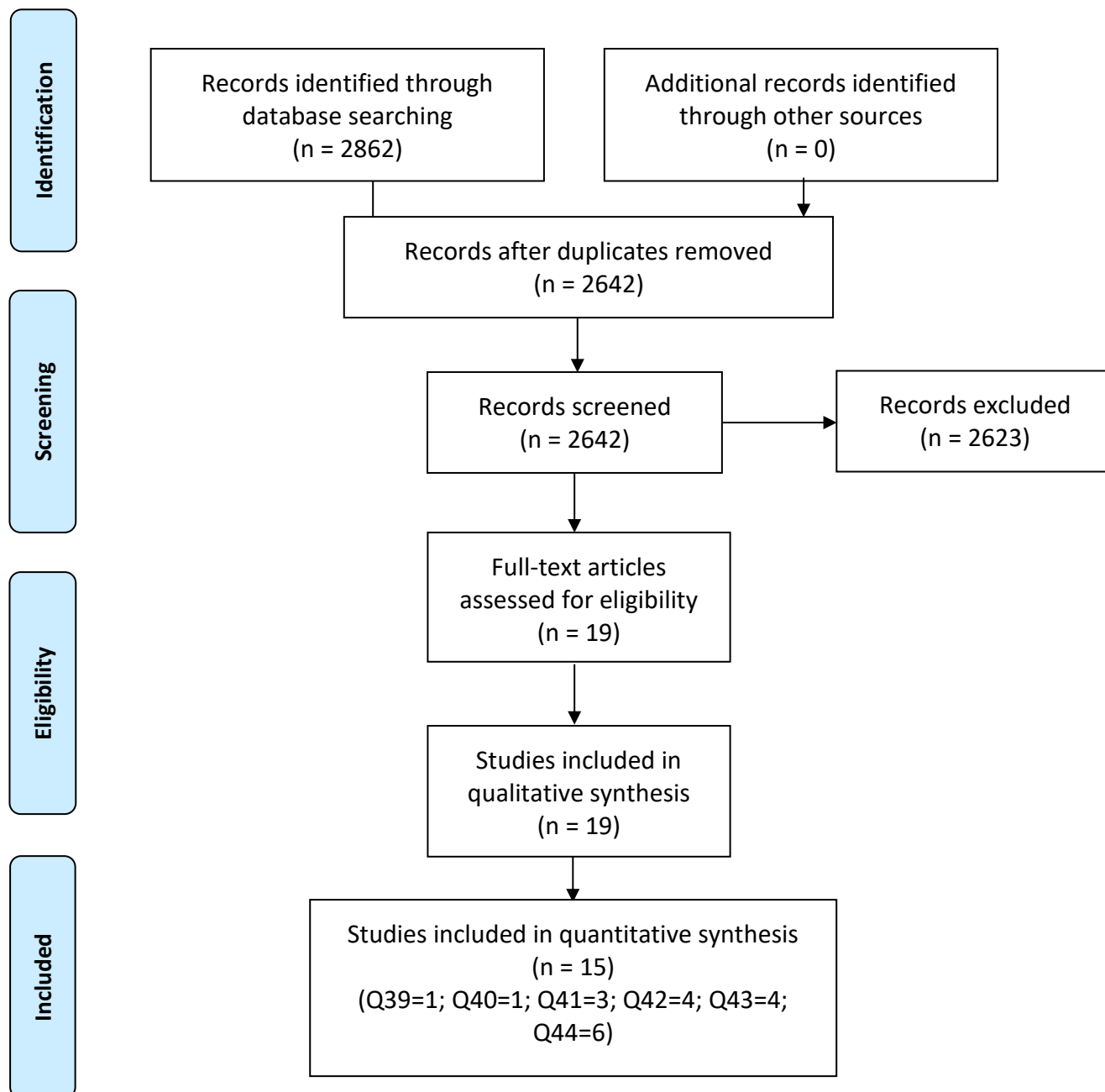


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q38 Nel carcinoma a cellule di Merkel in stadio localizzato il trattamento locale prevede un margine di resezione chirurgica di 1-2 cm?**



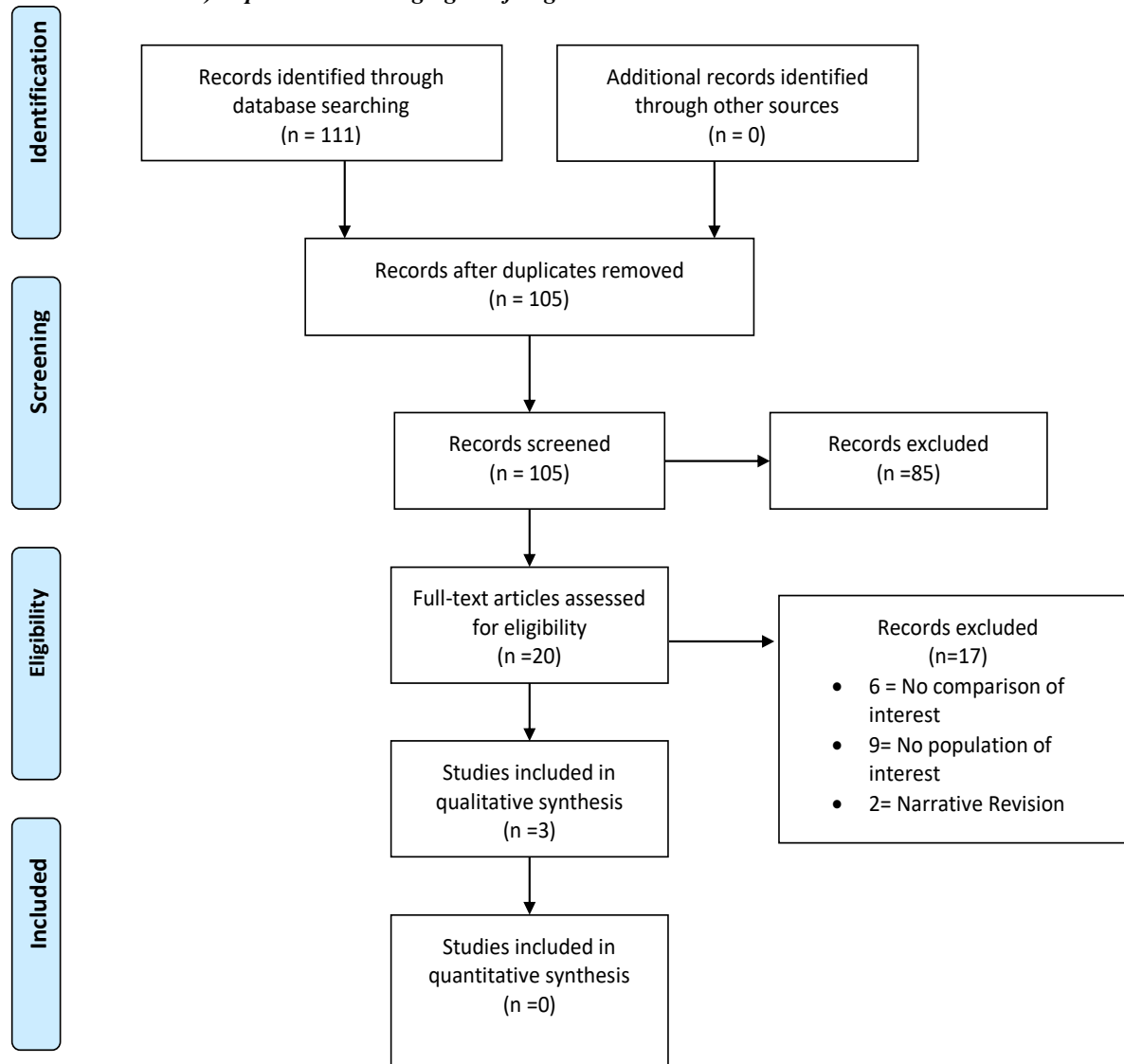
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q39 Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione?**



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q40 - Q46**



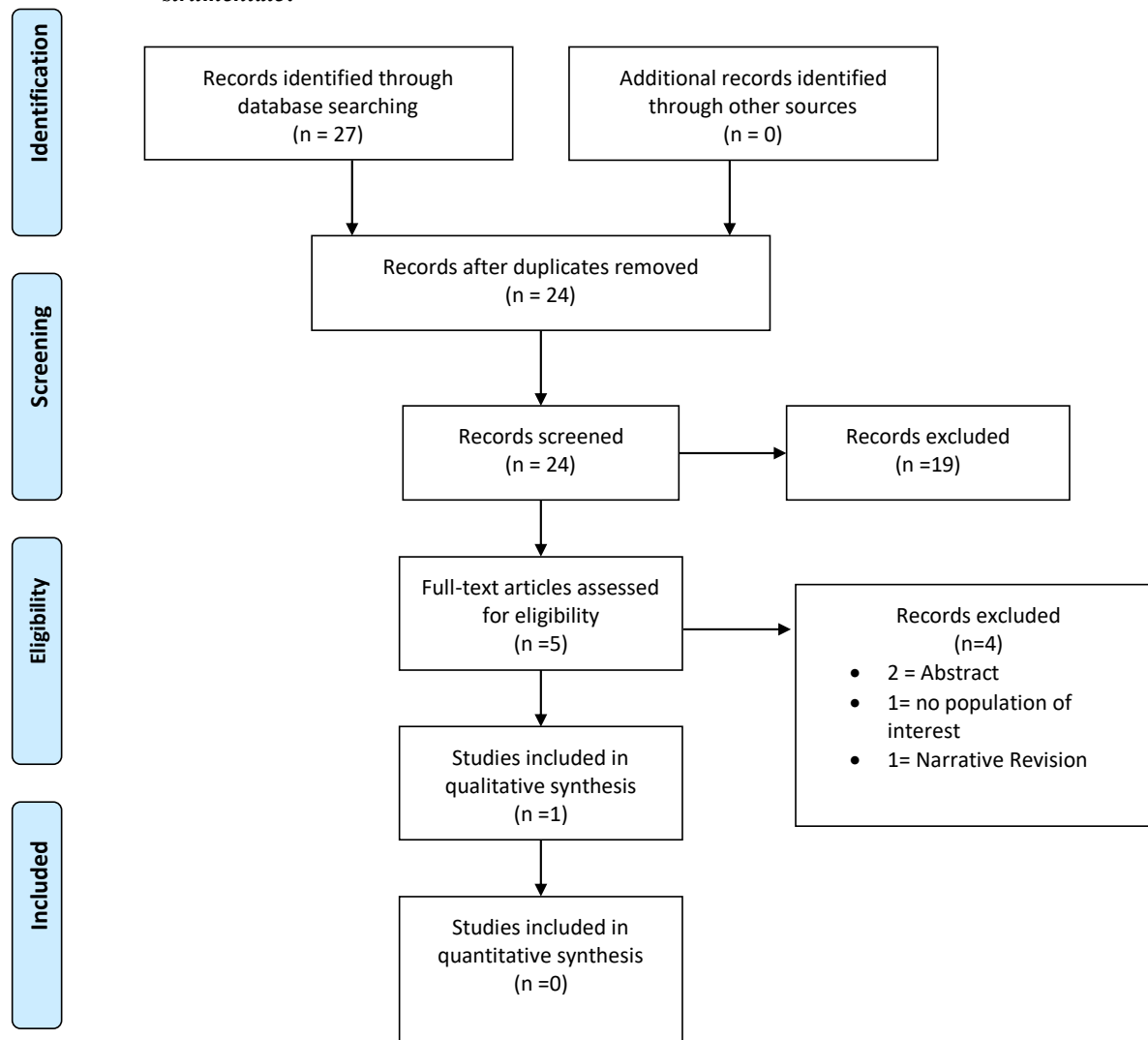
**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile l'utilizzo di metodiche di imaging nucleare ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PET e FDG-PET) rispetto al solo imaging morfologico?*





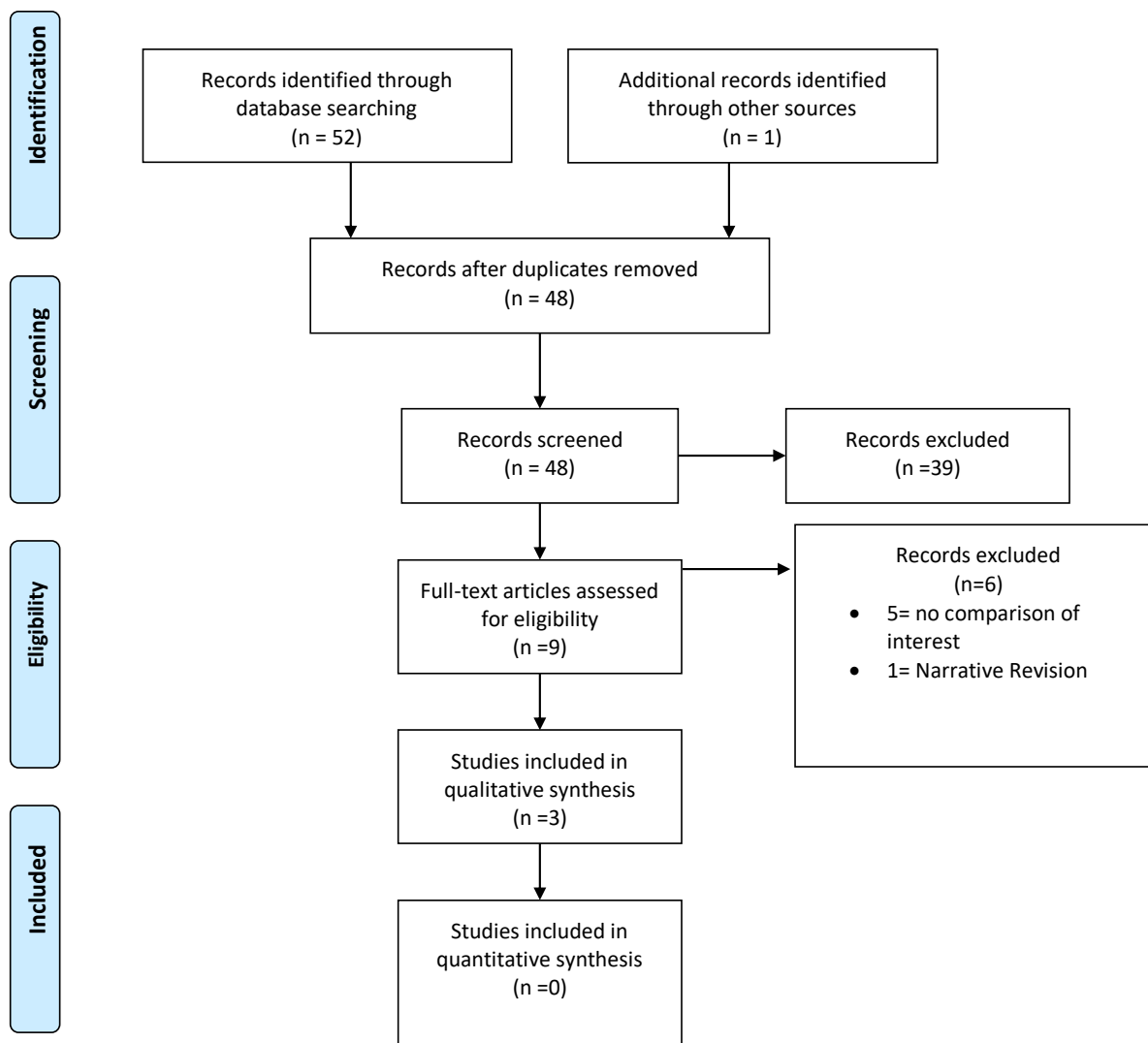


**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nelle NEN polmonari di basso grado radicalmente reseccate è indicato un trattamento adiuvante rispetto al solo follow up clinico-strumentale?*



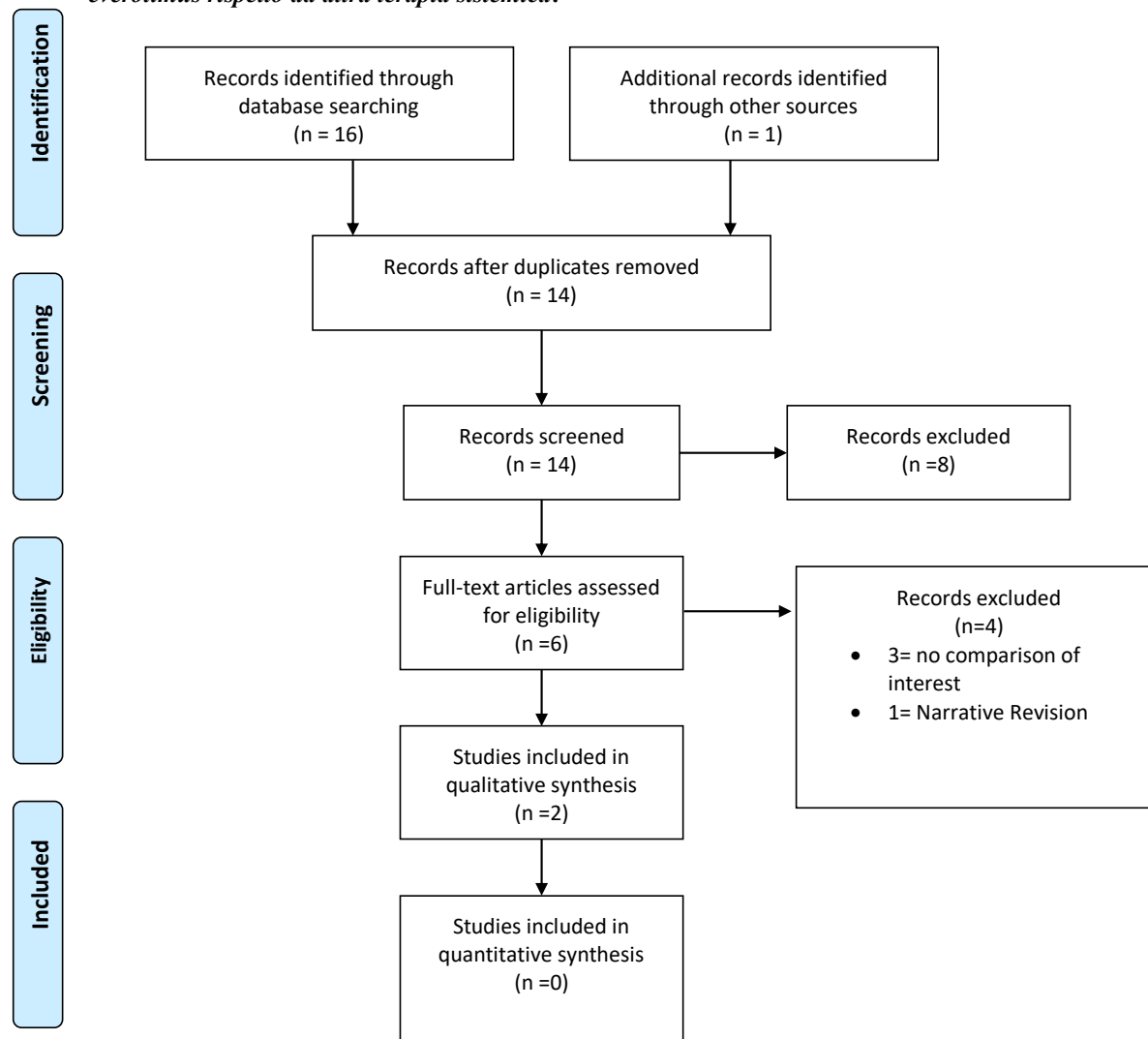


**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nelle NEN polmonari di basso grado avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche), non rapidamente progressive, con basso Ki-67 ed esprimenti i recettori della somatostatina è indicato il trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina rispetto al “wait and see”?*



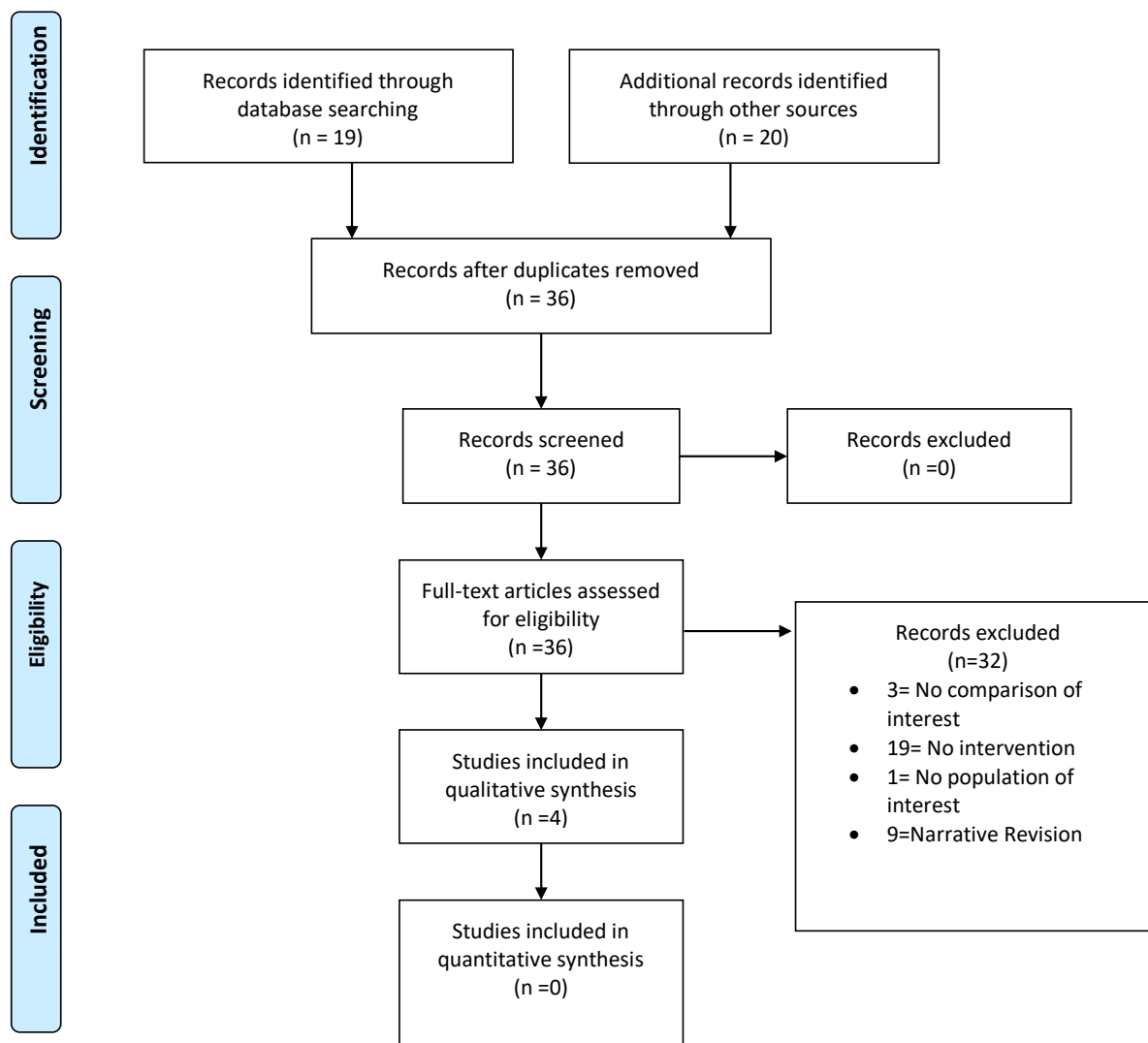


**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado, non funzionanti, è raccomandabile l'utilizzo di everolimus rispetto ad altra terapia sistemica?*



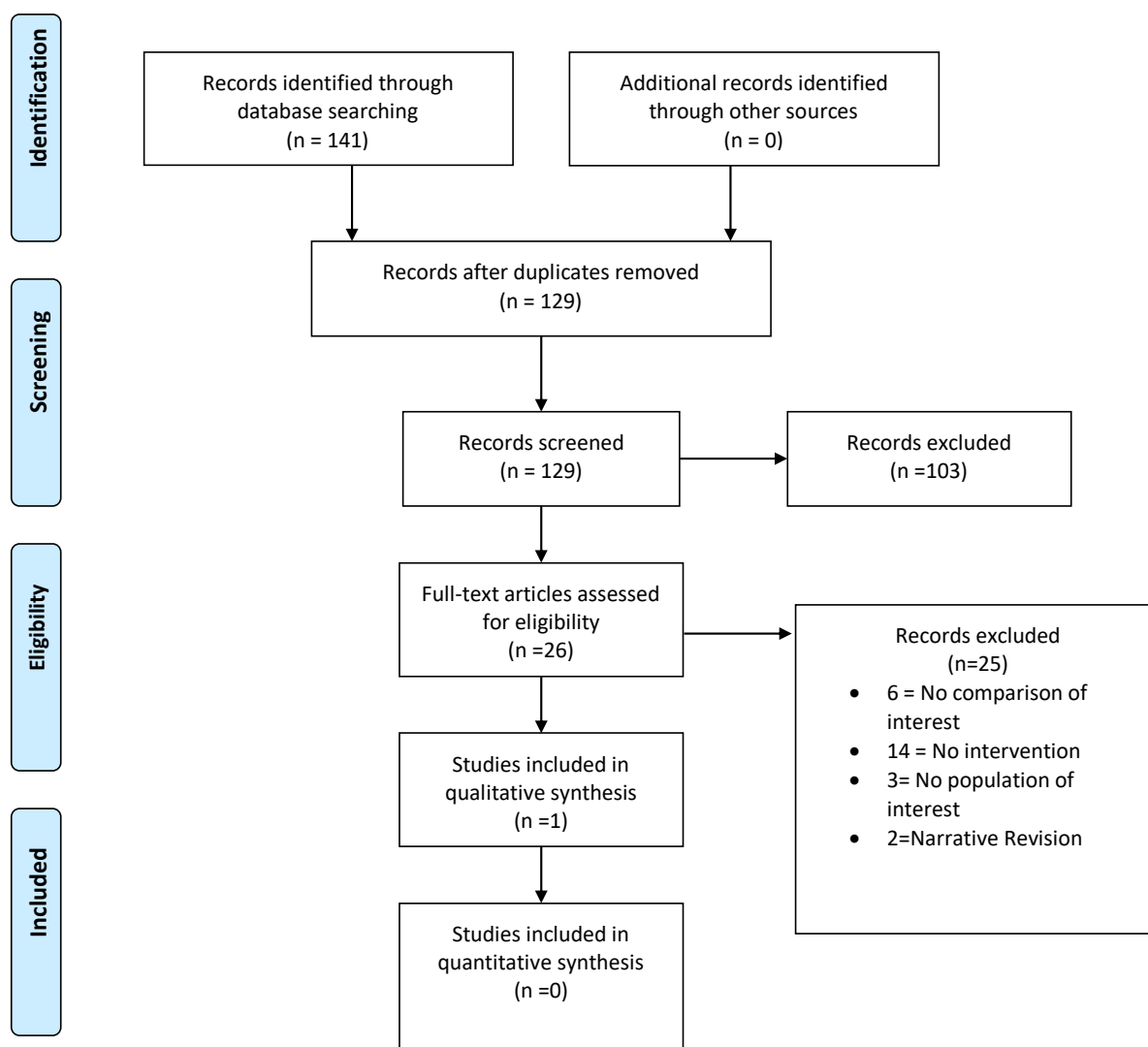


**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzati non resecabili o metastatiche) di basso grado e non funzionanti è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia a base di temozolomide (TMZ) rispetto ad altra terapia sistemica?*



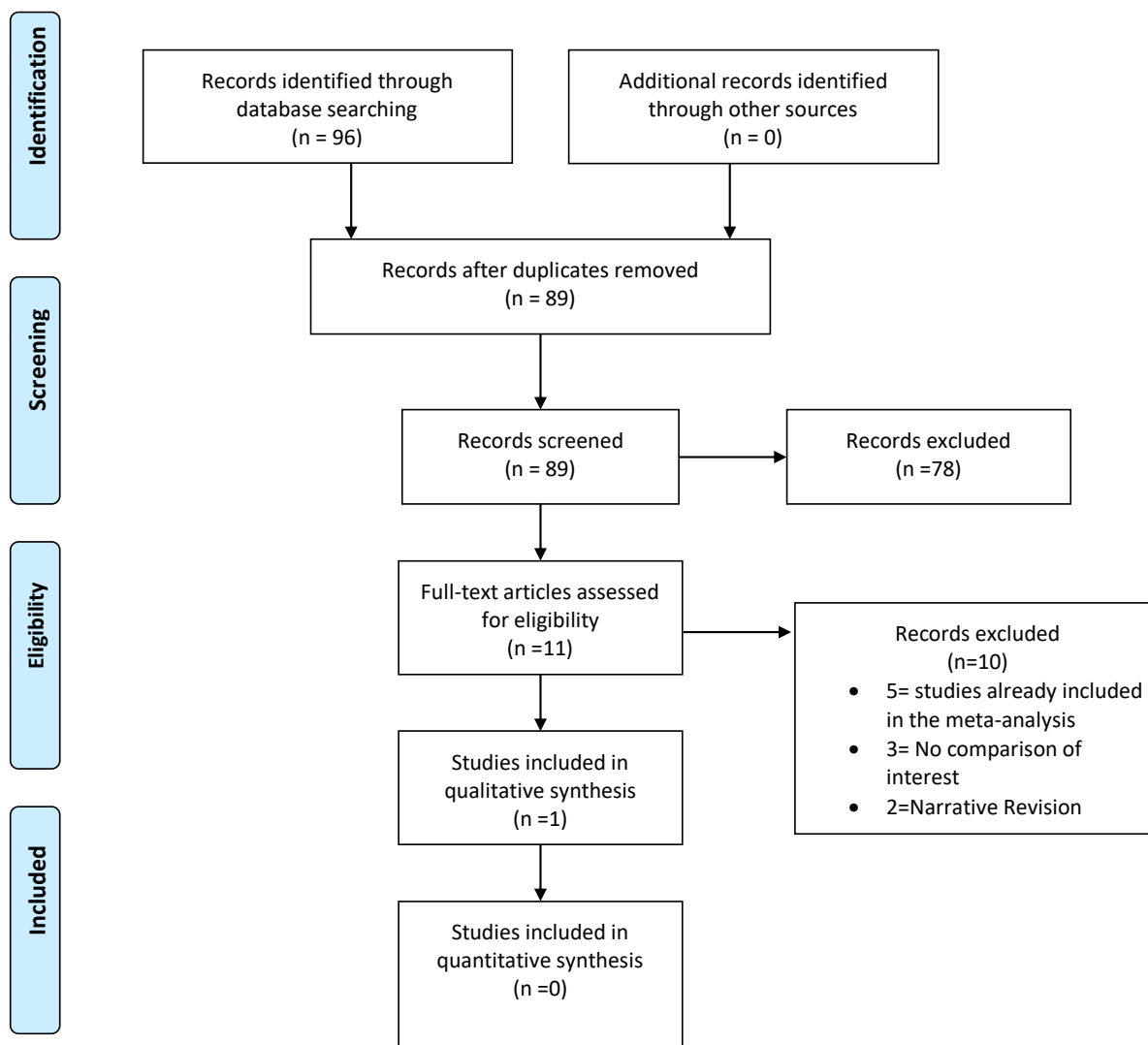


**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nel trattamento della sindrome da carcinoide resistente a dosi standard di analoghi della somatostatina (SSA) è indicato il trattamento con SSA ad “alte dosi” (aumento dose SSA ad intervallo standard o riduzione intervalli di somministrazione della dose standard)?*



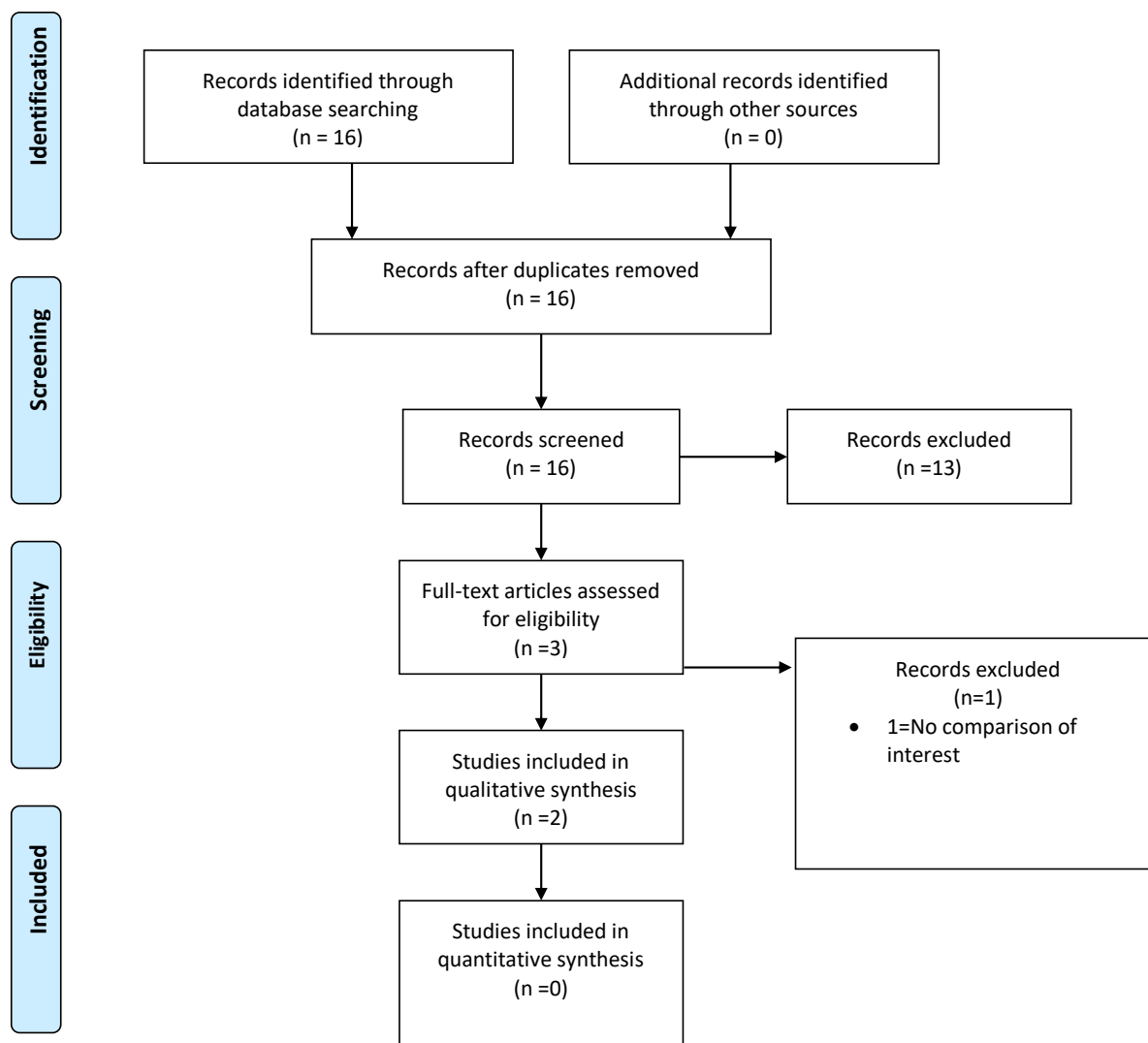


**PRISMA 2009 Flow Diagram:** *Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN-1-associato è raccomandabile la paratiroidectomia totale rispetto all'asportazione singola o subtotale delle paratiroidi?*



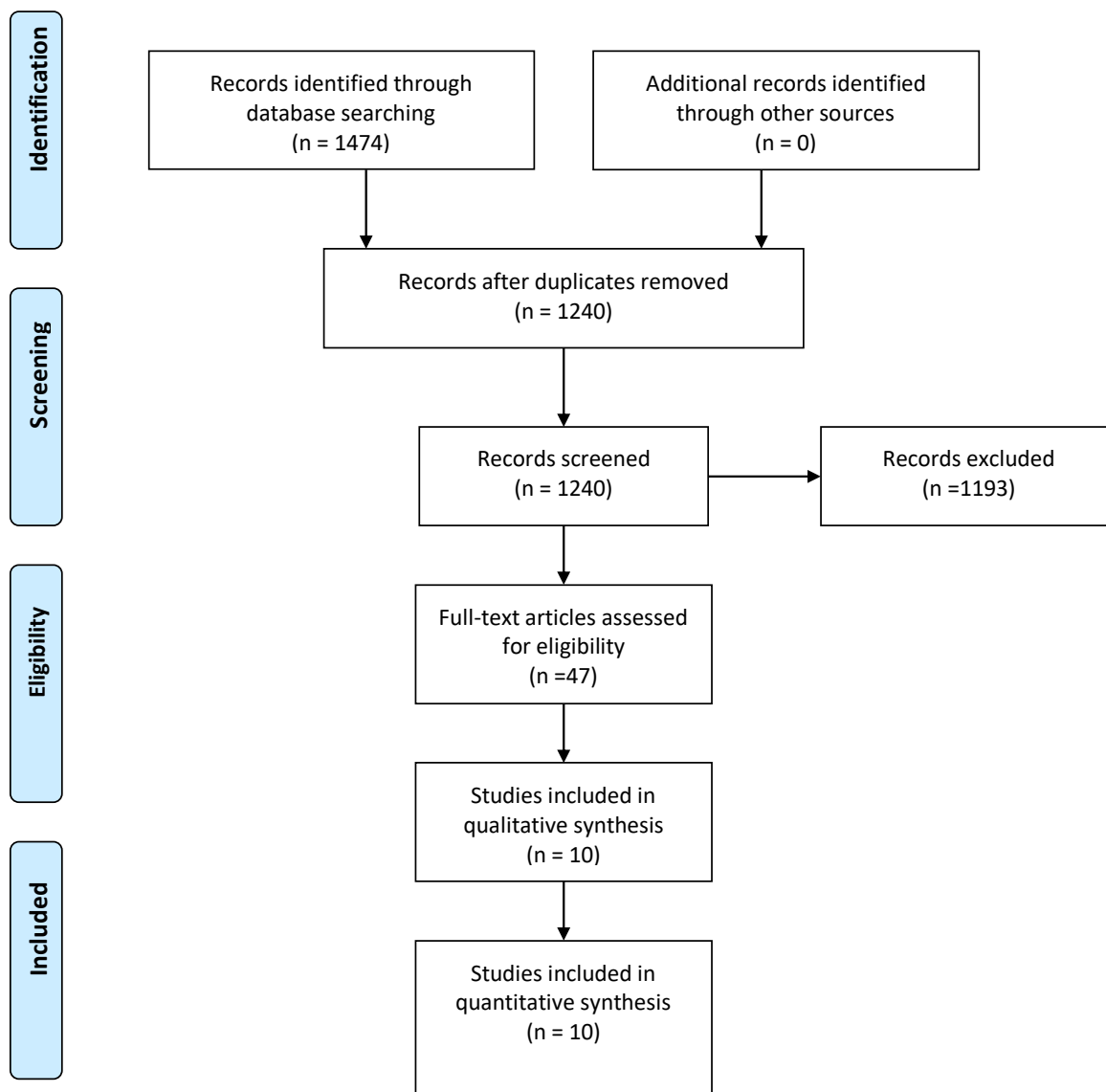


**PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nei pazienti con forme lievi di iperparatiroidismo primitivo MEN1-associato o inoperabili è raccomandabile la terapia medica con cinacalcet?***





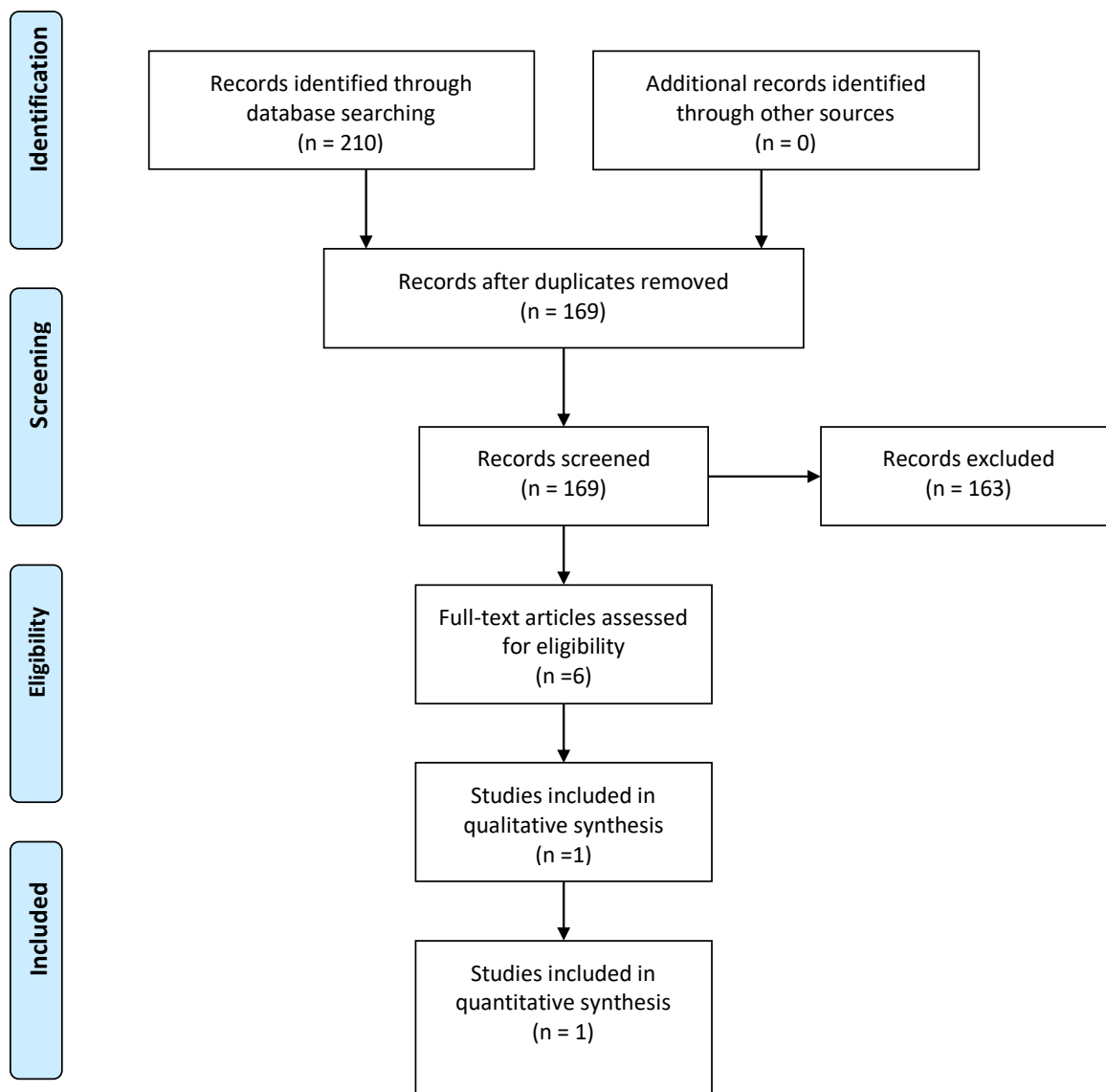
**PRISMA 2009 Flow Diagram:** Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici), < 2 cm è raccomandabile una strategia di follow up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia?







**PRISMA 2009 Flow Diagram:** Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici), < 2 cm è raccomandabile una strategia di follow up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia?





## **Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021**





**LINEE GUIDA AIOM 2021.**  
**Finalità e caratteristiche.**  
**Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

**24 giugno 2021**

## Indice

<b>LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE</b>	304
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	304
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	304
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	304
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	305
C. METODOLOGIA	305
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	309
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	309
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	309
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	310
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	310
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	310
4. BIBLIOGRAFIA	312
<b>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM</b>	313
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	313
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	313
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	313
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	314
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	315
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	315
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	316
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	318
Qualità dell'evidenza (GRADE)	318
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	321
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	321
3. Raccomandazioni cliniche	321
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	323
3.2. GRADE-Adolopment	324
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	324
5. CRITICAL APPRAISAL	324
6. Voci bibliografiche	327

## **LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE**

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

### **1. FINALITÀ E UTENTI TARGET**

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica".
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura".
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

### **2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM**

#### **A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA**

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

## B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

## C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

**Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del .....).**

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

**P:** Nei pazienti con *(menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

**I:** il trattamento con *(descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

**C:** è suscettibile di impiego in alternativa a *(descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

**O:** con riferimento agli **outcome di beneficio e di danno** *(elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper,

commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, ecc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	"Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che <b>i benefici sono prevalenti sui danni</b> )
<b>Condizionata a favore</b>	"Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni</b> )

<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici</b> )
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che <b>i danni sono prevalenti sui benefici</b> )

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*).

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.



Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

## D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

## E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

## F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

## G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

## H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



### Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

## 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: [http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		✓	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		✓	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		✓	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	✓		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓		Esplícita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	✓		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	✓	✓	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓		Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓		
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓		
14	Procedure di aggiornamento continuo	✓		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	✓		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)

20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG		
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓	✓	✓	✓	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	✓	✓		✓	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	✓	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓ <sup>&amp;</sup>	NR	✓	✓	✓
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	✓ <sup>&amp;</sup>	NR	NR	✓	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	✓	NR	NR	✓	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	✓	NR	NR	✓	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	✓	NR	NR	✓	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	✓	NR	NO	✓	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	✓	✓	✓	✓	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	✓	NR	✓	✓	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	✓	NR	✓	✓	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	✓	NR	NR	✓	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	✓	✓	✓	✓	✓
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	✓	✓	✓	✓	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	✓	✓	✓	✓	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	✓	✓	✓	✓	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	✓	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	✓	✓	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	✓	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓	NR	✓	✓	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓	✓	✓	✓	✓

<sup>&</sup>solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21; 4:13.
- Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

# METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

## 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come “critici per poter prendere una decisione clinica”)*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l’outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tab.1**.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome importanti ed essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome importanti ma non essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome non importanti</i>	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell’ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

## 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)<sup>1</sup>. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (+++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili".

---

<sup>1</sup> Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.



In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

### 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (\*\*) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN** (Tab.2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (Tab.3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

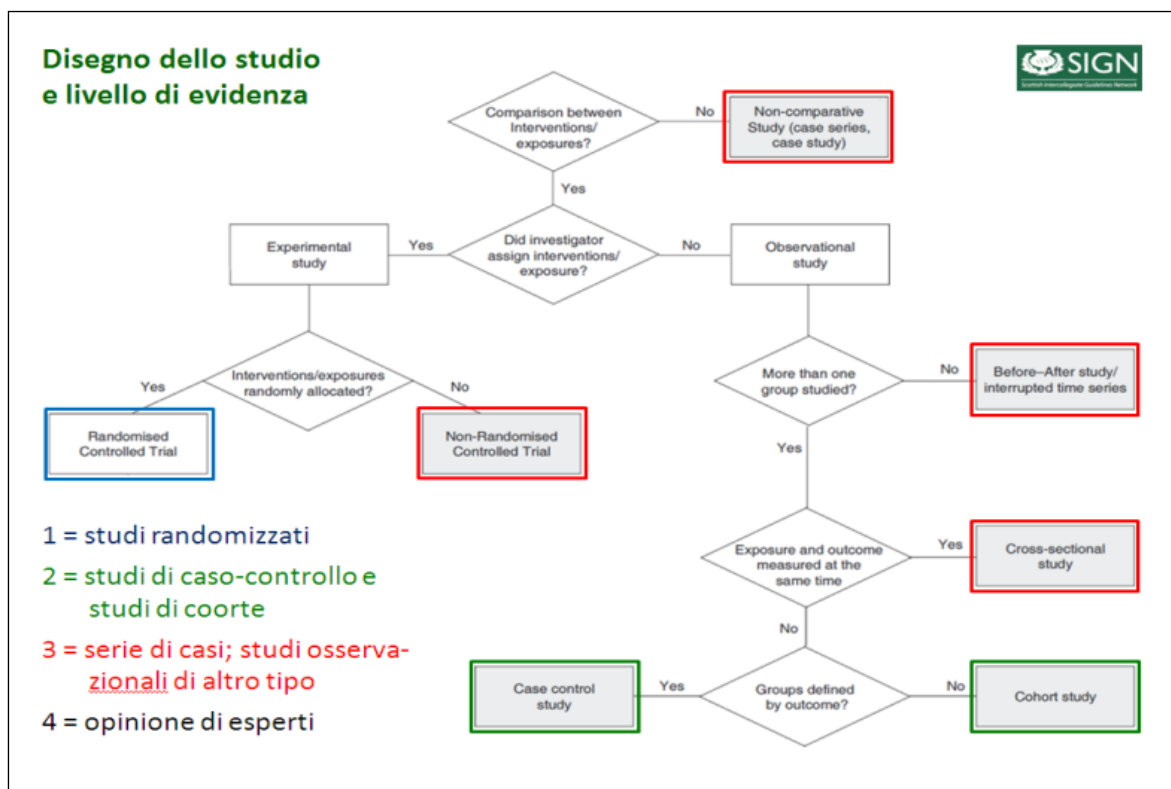


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- b. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- c. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;
- d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- e. differenze di etnia;
- f. ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A<sup>2</sup>** a **B<sup>3</sup>**.

### Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*);
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*);
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*);
  - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*);
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo;

---

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

- altri bias outcome specifici: *crossover*;
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
- i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
- popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura.
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore.
    - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
    - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
- Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **Tab. 4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **Tab. 5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

<b>Tipo di prove</b> <b>Studio controllato e randomizzato = alta</b> <b>Studio osservazionale = bassa</b> <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>	
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati ( <i>directness</i> ) 4. Imprecisione o dati insufficienti ( <i>sparse data</i> ) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati ( <i>publication e reporting bias</i> ) (-1 o -2 livelli)
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab. 5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale

- viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. *Bilancio tra benefici e danni*

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole.

### 2.3.4. *Evidence to Decision Framework (EtD)*

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab. 6**):

---

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab. 7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab. 8**).

Tab. 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) <sup>5</sup>	<b>Condizionata a favore</b>

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	<b>Forte a favore</b>

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Certezza delle prove</b> La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Certezza globale delle prove: .....</b>
<b>COI:</b>

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.



### 3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

**Il Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **Tab. 10** e **Tab. 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)
Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?	Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat.  Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi.  NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.

<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un “forest plot” (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETEROGENEITA' DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab. 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?  Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
<b>RECLUTAMENTO</b>	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili  Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
<b>MANTENIMENTO</b>	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
<b>MISURAZIONE</b>	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio  Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
<b>FOLLOW-UP</b>	
Contenimento dei drop-out	
<b>CONFONDIMENTO</b>	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
<b>ASSOCIAZIONE</b>	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS:** *per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati*. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org/>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp/](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp/).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org/>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



## **Appendice 4: Commenti dei revisori esterni**



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DI ESPERTI
Dr. Nicola Fazio	<p>a) richiede modifiche figure 2,3,4,7 e 8</p> <p>b) in riferimento al NETest, non è chiaro perché non sia raccomandato in pratica clinica, se per scarsa evidenza (e in quale contesto) o per problematiche di costi, come scritto. In realtà non è “effettuabile solo nell’ambito di studi clinici”, volendo lo si può acquistare ed usare anche in pratica clinica. Consiglio di chiarire questi aspetti</p> <p>c) Quesito 1.1.6: specificherei che parliamo dello stadio localmente avanzato radicalmente resecato, poiché un tumore primitivo potrebbe essere resecato radicalmente anche in un contesto metastatico. L’unico termine che farebbe capire di cosa si sta parlando è “adiuvante”.</p> <p>d) quesito 5: La raccomandazione relativa al Quesito 5 è un po’ forte a favore della PRRT di seconda linea post-SSA. In realtà non c’è evidenza per preferirla nei panNET ad everolimus o sunitinib o chemioterapia.</p> <p>e) Quesito 6. Consiglio di citare lo studio TOPIC-NEC. Va chiarito se in prima linea lo schema Cisplatino/Carboplatino + Etoposide lo si considera equivalente a Cisplatino + Irinotecan.</p> <p>f) Quesito 7: la raccomandazione mi sembra un po’ forte a favore della temozolomide. Non abbiamo studi di confronto tra alchilanti e platino/etoposide in questo contesto. Consiglio di inserire che in casi molto selezionati la temozolomide potrebbe essere</p>	<p>a) revisione accettata</p> <p>b) revisione accettata</p> <p>c) revisione accettata</p> <p>d) revisione accettata</p> <p>e) revisione non accettata in questa edizione. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione prossima edizione delle LG sulle NEN.</p> <p>f) revisione accettata</p>

	<p>preferita a platino/etoposide per ragioni di profilo di tossicità.</p> <p>g) Paragrafo 1.1.9. Tipo I: Pazienti con malattia singola. Consiglio di modificare in: pazienti con metastasi singola.</p> <p>h) Quesito 20: nella raccomandazione suggerirei di sostituire “può” con “dovrebbe”</p> <p>i) consiglio di inserire un quesito che riguarda i NET dell’appendice con diametro tra 1 e 2 cm</p>	<p>g) revisione accettata</p> <p>h) revisione accettata</p> <p>i) revisione non accettata in questa edizione. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione prossima edizione delle LG sulle NEN.</p>
Dr. Antongiulio Faggiano	<p>a) Richieste revisioni figure 1, 2, 3 e 4</p> <p>b) parte introduttiva: consiglio di aggiornare il numero dei Centri certificati ENETS in Italia da 7 a 8.</p> <p>c) Paragrafo 1.1.3: per l’insulinoma segnalo che il recente guidance paper ENETS indica un cut-off di glicemia di 45 mg/dl a fronte dei valori di insulina e C-peptide indicati. Inoltre andrebbe aggiunta anche la sindrome da anticorpi anti-insulina (s di Flyer) tra quelle da escludere.</p> <p>d) paragrafo sul NETest: l’evidenza clinica supporta il ruolo diagnostico e predittivo di recidiva post-intervento in specifici setting di NET. Rimane dibattuto il ruolo predittivo di progressione</p>	<p>a) revisione non accettata</p> <p>b) revisione accettata</p> <p>c) revisione parzialmente accettata</p> <p>d) revisione accettata</p>
Dr. Francesco Panzuto	<p>a) richiesta modifiche figure 1,2,3 e 5.</p> <p>b) Tabella 1: consiglio di fare riferimento all’ultima classificazione OMS, ovvero quella del 2022.</p> <p>c) Quesito 5: nella raccomandazione sulla PRRT specificherei "PRRT con 177Lu-DOTA-TATE".</p>	<p>a) revisione accettata</p> <p>b) revisione accettata</p> <p>c) revisione accettata</p>

	<p>d) inserimento/modifiche voci bibliografiche.</p> <p>e) tabella 4 sui NET del duodeno: sono un po' perplesso nell'indicare come terapia di scelta la resezione endoscopica in un NET G2 &lt; 2% del duodeno, la si può considerare in casi selezionati. Aggiungerei un warning sul fatto che nel duodeno è molto difficile (e con elevato tasso di complicanze) effettuare una dissezione sottomucosa endoscopica (inviare i pazienti a centri con alta esperienza, questo è raccomandato anche dalle Linee Guida AGA americane).</p> <p>f) Quesito 18: consiglio inserimento riferimento allo studio ASPEN.</p> <p>g) Quesito 20: la raccomandazione sui PanNET &gt; 2 cm o funzionanti (pag 108) mi sembra un po' debole "può essere presa in considerazione". La letteratura è uniformemente d'accordo sul fatto che in quei contesti i pazienti devono andare a chirurgia. Se possibile utilizzerei una raccomandazione più decisa.</p> <p>h) Quesiti 23 e 24: le raccomandazioni su EVE e SUN hanno una qualità dell'evidenza "moderata" e "alta", rispettivamente, pur essendo supportate in entrambi i casi da RCT di fase 3. Consiglio di renderle omogenee.</p> <p>i) parte introduttiva: consiglio di aggiornare il numero dei Centri certificati ENETS in Italia da 7 a 8.</p> <p>l) revisioni stilistiche.</p>	<p>d) revisione accettata</p> <p>e) revisione accettata</p> <p>f) revisione accettata</p> <p>g) revisione accettata</p> <p>h) revisione accettata</p> <p>i) revisione accettata</p> <p>l) revisione accettata</p>
Dr.ssa Valentina Ambrosini	<p>a) modifiche paragrafi 1.1.5, 1.1.7, 3.3 e quesiti 1,2</p> <p>b) modifiche stilistiche</p>	<p>a) Revisione accettata</p> <p>b) revisione accettata</p>





## **Appendice 5: Conflitti di interesse**





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FRANCESCA

Cognome SPADA

Qualifica MEDICO ONCOLOGO CON INCARICO DI ALTA SPECIALIZZAZIONE

Ente di appartenenza ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA, IEO, IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  - Attività educazionali in qualità di relatore di congressi o consulente nell'impostazione e coordinamento di congressi sulle neoplasie neuroendocrine (NOVARTIS, ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS, IPSEN)
  - Advisor board (IPSEN, NOVARTIS)
  - Viaggi per congressi nazionali / internazionali (NOVARTIS, ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS, IPSEN)

- Principal investigator di studi clinici (MSD/MERCK, HUTCHMED, INCYTE)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuna.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuna.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Francesco Spole Data 09/01/2025

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome...Fabio.....

Cognome.....Gelsomino.....

Qualifica...Dirigente medico.....

Ente di appartenenza...AOU di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Speaker's bureau: Amgen, Merck Serono, BMS, Iqvia, Pierre-Fabre, Archimed,

Servier.....

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...



...

Data...15/11/2024.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FRANCESCO  
 Cognome..... PANZUO  
 Qualifica..... RICERCATORE UNIV. / DIRIGENTE MEDICO  
 Ente di appartenenza..... SAPIENZA UNIV. DI ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. F. R. Data 13/11/24





## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Giuseppe

Cognome Badalamenti

Qualifica Prof. Associato

Ente di appartenenza Policlinico Universitario P. Giaccone, Palermo

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

Firmato digitalmente da: Giuseppe  
Badalamenti  
Luogo: Palermo  
Data: 11/09/2024 08:26:13

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome.....**PAOLO**.....

Cognome.....**BOSSI**.....

Qualifica.....**MEDICO ONCOLOGO**

Ente di appartenenza **HUMANITAS UNIVERSITY MILANO**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
ADVISORY BOARD PER: Merck, Regeneron, Merck Sharp & Dohme, Daiichi-Sankyo,  
SunPharma, Pfizer, Genmab, Angelini, Nutricia

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

SUPPORTO A STUDI INDIPENDENTI DA: Merck, GSK, MSD, Regeneron, Beigene

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede, Milano.....22 ottobre 2024

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'F. B. B.', is written over a light gray circular stamp.

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome MAURO

Cognome CIVES

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO – ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI BARI "ALDO MORO" – AZIENDA OSPEDALIERO-  
UNIVERSITARIA POLICLINICO DI BARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

ADVANZ

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

AAA – NOVARTIS; IPSEN; ADVANZ; Harbor Biomed; Harpoon Therapeutics; Esteve

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 14/11/2024



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SANA  
Cognome..... COPPOLA  
Qualifica..... MEMCO GIUNGO specialista in Chirurgia Generale  
Ente di appartenenza..... Istituto Europeo di Oncologia IEO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... nessuna  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... nessuna  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... nessuna  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... Nessuna .....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... Nessuna .....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... Nessuna .....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Joe Caputo Data 9/1/2025



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIA VITTORIA  
 Cognome..... DAVI  
 Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO RESPONSABILE UOS ENDOCRINOLOGIA  
 Ente di appartenenza..... POLICLINICO G.B. ROSSI AOUI VERONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data.....

13.11.2024

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
INTEGRATA - VERONA  
OSPEDALE POLICLINICO  
Medicina Generale d'Urgenza  
UOS di ENDOCRINOLOGIA  
Dott.ssa MARIA VITTORIA DAVI'  
VR 5435

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Matteo

Cognome: Fassan

Qualifica: Professore Ordinario Anatomia Patologica

Ente di appartenenza: Università degli Studi di Padova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  - **research funding (to Institution) from Roche, Astellas, Diaceutics;**

- Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NA

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

- **personal honoraria as invited speaker from Roche, Astellas, Sanofi, Pfizer, AstraZeneca, Lilly, Incyte, Bristol Myers Squibb, Agilent, Merck Serono, Sanofi, Pierre Fabre, GlaxoSmithKline, Novartis, Amgen;**
- **participation in advisory board for Amgen, Astellas, Roche, Merck Serono, GlaxoSmithKline, Novartis, Janssen.**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**NA**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede, Matteo Fassan Treviso 13/11/2024

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Matteo Fassan', written over a horizontal line.

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CHIARA MARIA  
Cognome..... GRANA  
Qualifica..... MEDICO - DIRETTORE TERAPIA RADUONUTRIZIONE  
Ente di appartenenza..... IRCCS IEO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
CONSULENZA per NOVARTIS  
CONSULENZA per ITT  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 13/11/2024



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome...Anna.....

Cognome...La Salvia.....

Qualifica...Medico Specialista in Oncologia Medico, Ricercatrice.....

Ente di appartenenza...Istituto Superiore di Sanità.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 20/01/2025



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome...SARA.....

Cognome...MASSIRONI.....

Qualifica.....Professore Associato .....

Ente di appartenenza.....Università Vita e Salute San Raffaele Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...Nessuno.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....No.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....No.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 19/11/2024



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome Roberta

Cognome Modica

Qualifica Ricercatore a tempo determinato

Ente di appartenenza Università degli Studi di Napoli Federico II

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

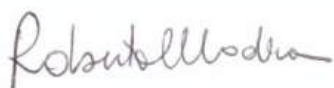
Ibsa sponsorizzazione per partecipazione a congresso

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 13.11.24



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giovanna

Cognome...Niero...

Qualifica Presidente

Ente di appartenenza Associazione Italiana Malati di Melanoma (A.I.Ma.Me.)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

.....

.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

.....

.....  
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

.....

.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

.....

.....

.....

....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Giovanni Pini", is written above the text "In fede".

In fede

Data 08/02/2022

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome Stefano

Cognome Partelli

Qualifica Professore Associato

Ente di appartenenza Università Vita-Salute San Raffaele

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Prof. Stefano Partelli

Data 17/11/2024





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ELISABETTA  
Cognome..... PENNACCHIO L  
Qualifica..... CHIRURGO ONCOLOGO  
Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
.....  
.....  
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
.....  
.....  
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

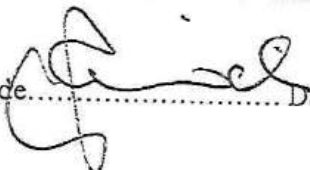
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

 8/4/24



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Francesco

Cognome Petrella

Qualifica Direttore Struttura Complessa Chirurgia Toracica

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza (MB)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....NESSUNA.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....NESSUNA.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....NESSUNA.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....NO.....Numero di  
azioni:.....

.....NESSUNA.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....NO.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....NO.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....NESSUNO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Francesco Petrella  
Data 13/11/2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Francesco Petrella', written in a cursive style.



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....PIETRO.....

Cognome.....QUAGLINO.....

Qualifica.....Prof associato Dermatologia , Direttore SC Dermatologia U AOU Città della Salute e Scienza di Torino

Ente di appartenenza.....Università di Torino

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NN.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NN

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NN.....

.....

.....

...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
.....NN.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NN.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NN.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NN.....

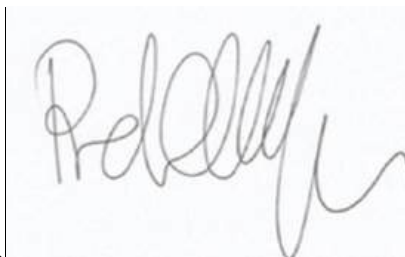
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



... Data.....12 GENNAIO 2025.....



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome MARIA

Cognome RINZIVILLO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza AOU SANT'ANDREA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

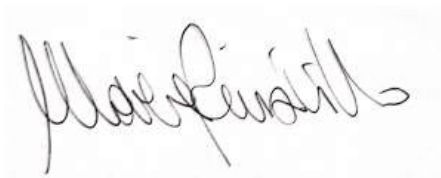
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria NO
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone: NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 27 MAGGIO 2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....FRANCESCA MARIA RIZZO.....  
 Cognome.....RIZZO.....  
 Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO SPECIALIZZATO IN ONCOLOGIA.....  
 Ente di appartenenza.....OSPEDALE A. PERRINO, BRINDISI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Francesco Longo Data 15/11/2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... DARIO .....

Cognome..... ZERINI .....

Qualifica..... MEDICO RADIOTERAPISTA .....

Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data... 13/11/2029...

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PAOLO ANTONIO Cognome ASCIERTO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO- Direttore Dipartimento CORP-S di Ricerca ed Assistenziale Cute, Melanoma Immunologia Oncologica Sperimentale e Terapie Innovative

Ente di appartenenza ISTITUTO NAZIONALE TUMORI FONDAZIONE G. PASCALE- NAPOLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

### **INCARICHI DI CONSULENZA E PARTECIPAZIONE AD ADVISORY BOARD per conto di:**

Bristol Myers Squibb, Roche-Genentech, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Merck Serono, Pierre-Fabre, AstraZeneca, Sun Pharma, Sanofi, Sandoz, Immunocore, Italfarmaco, Nektar, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Regeneron, Daiichi Sankyo, Pfizer, Oncosec, Nouscom, Lunaphore, Seagen, iTeos, Medicenna, Bio-Al Health, ValoTX, Replimmune, Bayer, Erasca

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 07/02/2024



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... NICOLA  
 Cognome..... FAZIO  
 Qualifica..... Medico  
 Ente di appartenenza..... IES Nicotro

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....

8-1-2025

**Nicola Fazio**

**Last DOI update: November 20, 2024**

## Financial Interests

Astellas, Invited Speaker, Personal  
Astellas, Advisory Board, Personal  
ESTEVE, Advisory Board, Personal  
IPSEN, Advisory Board, Personal  
ITM, Advisory Board, Personal  
Merck, Advisory Board, Personal  
NOVARTIS, Other, Personal, Steering committee  
NOVARTIS, Invited Speaker, Personal  
NOVARTIS, Advisory Board, Personal  
Astellas, Local PI, Institutional, Financial interest  
Boehringer, Local PI, Institutional, Financial interest  
FIBROGEN, Local PI, Institutional, Financial interest  
IPSEN, Local PI, Institutional, Financial interest  
IPSEN, Research Grant, Institutional, Financial interest  
ITM, Local PI, Institutional, Financial interest  
Merck, Research Grant, Institutional, Financial interest  
MSD, Local PI, Institutional, Financial interest  
NOVARTIS, Research Grant, Institutional, Financial interest  
Revolution medicine, Local PI, Institutional, Financial interest

## Non-Financial Interests

AIOM, Other, Internal reviewer of NET guidelines  
ENETS, Other, President elect  
ESMO, Other, Member of the NET Faculty  
ITANET, Other, Member of the scientific board  
SPARC Europe, Other, Steering committee

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... DARIO  
 Cognome..... SIUFFRIDA  
 Qualifica..... DIRETTORE ONC. MED.  
 Ente di appartenenza..... IST ONC. MEDITERRANEO (IOM)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
ONCOLOGIA  
MEDICA

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... PAOLA  
Cognome... QUEIROZ  
Qualifica... MEDICO ONCOLOGO  
Ente di appartenenza...

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

ADVISORY BOARD / CONSULTANT  
SUN PHARMA, AERUS FABRE, NOVARTIS,  
MSD, BMS, REGENERON, ROCHE,



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NO**

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: .....

Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo: **NO**

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**NESSUNO**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data **18/4/2024**

**Patricia Mirely**



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....FRANCESCO  
Cognome.....PANZUO  
Qualifica.....RICERCATORE UNIV. / DIRIGENTE MEDICO  
Ente di appartenenza.....SAPIENZA UNIV. DI ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. F. R. Data 13/11/24

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Edith

Cognome Lahner

Qualifica Dirigente Medico Prof Associato

Ente di appartenenza AOU Sant'Andrea Sapienza Università di Roma

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No.....I

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Roma, 10-1-2025

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Edith Lahner'.

Edith Lahner



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Nadia Gisella.....

Cognome.....Di Muzio.....

Qualifica.....Direttore UO Servizio di Radioterapia.....

Ente di appartenenza.....IRCCS Ospedale San Raffaele.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

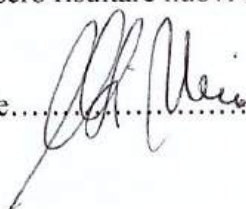
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....14/11/2024.....





## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...VALENTINA...Cognome AMBROSINI

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO EQUIPARATO A DIREGENTE MEDICO DI MEDICINA NUCLEARE

Ente di appartenenza Almamater Studiorum Università Degli Studi Di Bologna, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

SPEAKER FEES PER RELAZIONE A SIMPOSIO AAA DURANTE ITANET 2023.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NON NOTI.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede VALENTINA AMBROSINI Data 13/11/2024

Digitally signed  
by: VALENTINA AMBROSINI,  
on: 13 novembre 2024

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome...CESARE

Cognome...GRIDELLI

Qualifica...DIRETTORE DIPARTIMENTO ONCO-EMATOLOGIA

Ente di appartenenza...AORN SG MOSCATI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: MSD, BMS, GSK, Roche, Astra Zeneca, Amgen, Pfizer, Novartis, Eli Lilly,

Karyopharm, Menarini, Takeda, Regeneron, Pierre Fabre, Boehringer, Sanofi

Tipo di azione: Consulenze, partecipazione ad advisory board, relazioni a congressi

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO



fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

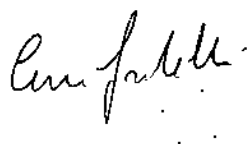
NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 13-11-2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Am. Fabelli', with a small dot below it.

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Franco.....

Cognome.....Grimaldi.....

Qualifica...già Direttore SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica.

Ente di appartenenza...Presidio Ospedaliero Universitario S. M. Misericordia ASUFC, Udine

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....no.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....no.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....no.....  
.....  
.....

Udine, 23-01-2018

Dr. Franco Grimaldi  
Direttore SOC Endocrinologia  
Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica  
Presidio Ospedaliero Universitario S. M. Misericordia  
ASUFC - Udine  
C.F. 014917103032  
Tel. 0432/481111

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....no.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....no.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....no.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....no.....

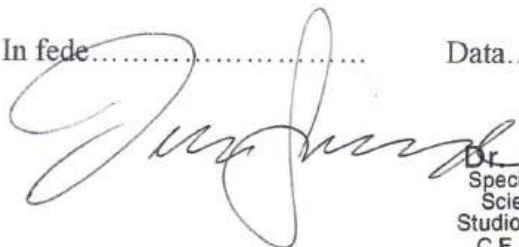
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data.....Udine, 13-01-2024.....



Dr. Franco Grimaldi  
Specialista in Endocrinologia e  
Scienza della Alimentazione  
Studio: Via Moggio, 2a - Udine  
C.F. GRM FNC 51R12 C758S  
P. IVA 03049200300

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LUCA  
 Cognome..... LANDONI  
 Qualifica..... MEDICO CHIRURGO  
 Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALISTICA VERONA - ISTITUTO DEL PANCREAS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO .....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO .....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO .....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 15/11/2024

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome Claudio

Cognome Ricci

Qualifica Professore associato e Dirigente Medico in Chirurgia Generale

Ente di appartenenza Università di Bologna, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessuna

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: nessuna

Tipo di azione: nessuna

Numero di azioni: nessuna

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
nessuna
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
nessuna

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuna

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data Bologna, 16/11/2024

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Ricci', written in a cursive style.

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Maria Antonietta

Cognome.....Mazzei

Qualifica.....Professore Ordinario Diagnostica per Immagini e Radioterapia

Ente di appartenenza.....Università di Siena- AOU Senese

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....  
.....  
.....  
...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....  
.....  
.....  
...



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuna

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....Nessuna.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....Nessuno.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Maria Antonietta Mazzei

*Maria Antonietta Mazzei*

Data 08/04/2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIOVANNI

Cognome PELLACANI

Qualifica PROFESSORE I FASCIA

Ente di appartenenza SAPIENZA UNIVERSITA' DI ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**Partecipazione ad advisory board e corsi per aziende private (farmaceutiche o Medical device): Pierre Fabre; BMS; Novartis; Vivacope; Canfield**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

**Nessuno**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**NO, legate a tematica inerenti l'ambito oncooncologico**

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**NO**.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**Nessuno**.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Giovanni Pellacani Data 8/1/2025



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Antongiulio

Cognome Faggiano

Qualifica Medico Endocrinologo

Ente di appartenenza Università Sapienza di Roma

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Novartis

Gentili

Ipsen

Recordati

Novo Nordisk

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 08/01/2025





## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome Maria Chiara

Cognome Zatelli

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università degli Studi di Ferrara

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
Lilly, Novartis, Bayer

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Supporto ad eventi scientifici organizzati in sede (Ferrara); Abiogen, Amgen, Bruno Farmaceutici, Ecolight, Eli Lilly, Farmitalia, Fidia, Italfarmaco, Kyowa Kirin, Novo Nordisk, Organon, Sandoz Savio Pharma, Società Prodotti Antibiotici SPA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno.....

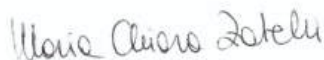
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



..... Data 13/11/2024

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIUSEPPE .....  
 Cognome..... PELOSI .....  
 Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO - DIRETTORE DI ANATOMIA .....  
 Ente di appartenenza..... PATOLOGICA UNIVERSITA' DI MILANO .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

DA ROCHE FINANZIAMENTO DI EURO 2000 PER  
ORGANIZZAZIONE DELLA 4° E 5° EDIZIONE DEL  
CORSO TEORICO - PRATICO DI PATOLOGIA ENDOCRINA A  
MILANO (16-17/11/2023 e 14-15/11/2024)

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

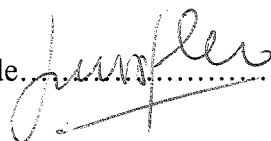
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



03/01/2025

## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALESSANDRO  
 Cognome..... ZERBI  
 Qualifica..... MEDICO CHIRURGO  
 Ente di appartenenza..... HUMANITAS UNIVERSITY

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

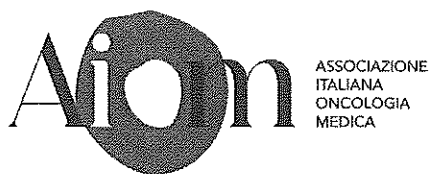
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...14.01.2025..

*Indirizzo*

## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

**allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)**

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /.

Numero di azioni: /

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/

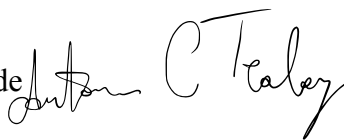
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 17/01/2025





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARTA  
Cognome MONTÉFORTE  
Qualifica RICERCATRICE/STATISTICA  
Ente di appartenenza ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

*Roberto Pauterforte* Data *04/09/2021*



Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Francesco Perrone  
Presidente AIOM