

LA GESTIONE DEI P-NET NELLA MEN-1: LE CONTROVERSIE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

I tumori neuroendocrini pancreatici (P-NET) sono fra le manifestazioni cliniche più frequenti (80-100%) della sindrome MEN-1 e, in relazione al loro potenziale di malignità, tuttora costituiscono la prima causa di riduzione dell'aspettativa di vita e morte in tale popolazione.

Molto di ciò che conosciamo riguardo ai P-NET deriva da studi condotti nelle forme sporadiche ed è possibile che le conclusioni non siano estrapolabili alle forme correlate a MEN-1. Nei confronti delle forme sporadiche, infatti, i P-NET associati a MEN-1 presentano caratteristiche peculiari:

- età di insorgenza più precoce;
- multi-focalità;
- micro-adenomatosi diffusa del pancreas su cui si sviluppano;
- presenza di altre manifestazioni sindromiche che possono concorrere alla riduzione della sopravvivenza.

In una recente revisione sono state analizzate questioni irrisolte e controversie esistenti nell'ambito dello *screening*, della definizione dei fattori prognostici, del corretto approccio chirurgico e del trattamento della malattia in stadio avanzato, proponendo al tempo stesso possibili soluzioni.

Screening

Un recente studio olandese ha ipotizzato che il ritardo di identificazione dei soggetti portatori della mutazione tra quelli a rischio (familiari di casi indice), ritardando a sua volta lo *screening* clinico, aumenti la morbilità e la mortalità secondarie a manifestazioni MEN-1-correlate. Nei pazienti con riconosciuta mutazione MEN-1 (più del 90% della popolazione affetta) è fondamentale uno *screening* dei P-NET, mirato a rilevare tumori in stadio precoce - con conseguente riduzione di morbilità e mortalità correlata -, evitando al tempo stesso rischi correlati a procedure invasive e deterioramento della qualità di vita. Gli **strumenti dello screening** devono essere sufficientemente **sensibili, standardizzati, accessibili, sicuri, utilizzabili ripetutamente** (*long-life*).

Le attuali linee guida suggeriscono di eseguire, a partire dall'età pediatrica (10 anni ma anche prima) e nei soggetti asintomatici, uno **screening annuale biochimico** (glicemia a digiuno, insulinemia, gastrina, polipeptide pancreatico [PP], VIP, glucagone e cromogranina A [CgA]), avendo a mente tuttavia che recenti studi hanno dimostrato una bassa sensibilità di CgA, glucagone e PP per la diagnosi delle forme non funzionanti (NF-PNET) nei pazienti affetti da MEN-1. Appaiono quindi necessari nuovi e più affidabili bio-marcatore per individuare NF-PNET nella MEN-1, che potrebbero derivare da un'accurata fenotipizzazione dei pazienti, che utilizzi anche approcci di proteomica e metabolomica (su campioni di siero-plasma/urine e tessuto neoplastico).

Nell'ambito dello **screening morfologico** suggerito dalle linee guida, l'**eco-endoscopia** (EUS) appare lo strumento più sensibile per la diagnosi di P-NET (anche < 1 cm) e per il monitoraggio della loro crescita, ma con scarsa sensibilità per le lesioni della regione corpo-coda, anche di dimensioni maggiori. È una metodica invasiva che, proprio per la sua sensibilità in certe condizioni, ha una **dubbia ricaduta nella gestione pratica**: in questa popolazione, infatti, l'approccio chirurgico delle lesioni < 2 cm (e ancor più di quelle < 1 cm) è ancora motivo di discussione; a una diagnosi "precoce" potrebbe quindi non seguire un trattamento, motivo di ansia per i pazienti. La **TC** è uno strumento di *screening* diffuso e quindi accessibile, molto sensibile, ma comporta l'esposizione a radiazioni ionizzanti, grosso limite in una popolazione in cui lo *screening* inizia in età infantile; la **RM** rappresenta una valida alternativa, quando disponibile.

La **⁶⁸Ga-SSA-PET-TC** è una metodica recentemente validata nel bagaglio diagnostico, che permette di individuare lesioni multiple e di piccole dimensioni (< 1 cm), fatto ancora una volta di discusso beneficio in termini terapeutici nei pazienti MEN-1. Inoltre, espone il paziente a radiazioni ionizzanti.

In definitiva, lo *screening* annuale con metodiche di *imaging* sensibili permette di individuare lesioni ≥ 1 cm e di valutarne la crescita, così da raggiungere gli scopi definiti per lo *screening* stesso. Tuttavia, la standardizzazione delle metodiche e del *timing* dello *screening* potrà meglio definirne il beneficio a lungo termine e ottimizzarne l'intervallo, senza perdere in sensibilità.



Fattori prognostici

Nei P-NET sporadici la definizione del **grading**, tramite per esempio la valutazione del Ki67 e/o della conta mitotica, riveste un significato prognostico in termini di sopravvivenza e risposta ai trattamenti, ma la *performance* di tale sistema non è mai stata valutata nei P-NET correlati a MEN-1, dove le neoplasie sono spesso multiple e di piccole dimensioni, così da rendere difficoltosa/impossibile la completa mappatura biotica.

Anche la *performance* prognostica della **stadiazione TNM**, sia secondo AJCC che secondo ENETS, non è mai stata valutata nei P-NET MEN-1-correlati.

Il ruolo della **⁶⁸Ga-SSA-PET-TC** nell'ambito della stadiazione clinica della malattia metastatica, riconosciuto nelle forme sporadiche di P-NET, rimane da validare nei pazienti MEN-1. La possibilità di associare **⁶⁸Ga-SSA-PET-TC** e **¹⁸F-DG-PET-TC**, più sensibile nel documentare le lesioni di alto grado, potrebbe aiutare a impostare il trattamento, ridurre la necessità di ripetute procedure di *imaging* o evitare interventi chirurgici non indicati nei pazienti con P-NET MEN-1-correlati, ma ancora una volta questa ipotesi è da dimostrare.

Ancora da dimostrare nei pazienti MEN-1 è anche l'utilità ai fini prognostici dei **marcatori tissutali** utilizzati nelle forme sporadiche o di quelli in grado di predire la risposta ai trattamenti: espressione di MGMT, mTOR, TK, VEGF, ecc. Gran parte degli studi da cui derivano queste conclusioni ha avuto come *target* soggetti affetti da forme sporadiche di P-NET, per cui serviranno studi mirati ai pazienti MEN-1, in cui invece sono state individuate mutazioni del gene *MEN-1* che apparirebbero significative in termini prognostici. Queste ipotesi dovranno tuttavia essere validate in futuro.

Trattamento chirurgico

Argomento fonte di controversie nei P-NET, lo è ancor più nei pazienti MEN-1, ove i tumori sono multipli, tutti potenzialmente maligni, con comportamento non prevedibile in base alle dimensioni, alle caratteristiche radiologiche e alla secrezione ormonale, sebbene sia stato documentato che la maggior parte dei microadenomi non aumenta di dimensioni col passare degli anni.

Gli **obiettivi della chirurgia pancreatica** dei P-NET spaziano dalla palliazione dei sintomi e delle sequele dell'ipersecrezione ormonale e del carico tumorale, alla resezione completa della malattia, preservando nei limiti del possibile la funzione pancreatica (evitando cioè l'insorgenza di diabete mellito e insufficienza pancreatica esocrina). Nei pazienti MEN-1, per la multi-focalità della malattia pancreatica, la chirurgia è inoltre spesso ripetuta nel corso della vita.

Attualmente vi è accordo generale circa l'**indicazione alla chirurgia** per i P-NET non metastatici con diametro > 2 cm e per i P-NET non metastatici funzionanti, quali insulinomi, glucagonomi e VIPomi, indipendentemente dalle dimensioni.

Rimangono ancora controversi **indicazione, timing e tipo di chirurgia dei gastrinomi** (pancreatico-duodenectomia parziale, oppure duodenectomia totale con preservazione del pancreas, oppure duodenocefalo-pancreasectomia) che nella MEN-1 sono duodenali per oltre l'80% dei casi: nelle linee guida la chirurgia viene indicata in caso di fallimento della terapia medica oppure per lesioni pancreatiche > 2 cm, anche se taluni centri la eseguono indipendentemente dalle dimensioni.

Da ultimo, vi sono controversie circa l'indicazione alla chirurgia dei **NF-P-NET con diametro compreso fra 1 e 2 cm**, essendo stata dimostrata una correlazione positiva fra le dimensioni del tumore primitivo e la comparsa di metastasi epatiche: molti centri prendono in considerazione un approccio chirurgico per lesioni > 2 cm, altri invece considerano la soluzione chirurgica per lesioni > 1 cm, approccio che diviene obbligatorio in presenza di rapida crescita.

Gestione terapeutica della malattia avanzata

Rappresenta una situazione in cui, ancora una volta, i dati di efficacia derivanti da studi eseguiti in pazienti con forme sporadiche di P-NET vengono estrapolati ai pazienti MEN-1, vista l'assenza di studi mirati a tale popolazione. Anche in questo *setting* è necessario scegliere **la terapia più appropriata per ogni paziente**, consapevoli che nessuna è completamente efficace, e scegliendo fra le diverse opzioni proposte per le forme sporadiche.

Nell'ambito della **terapia loco-regionale** della malattia epatica, nelle forme resecabili (> 90%) è consigliata la chirurgia cito-riduttiva, mentre per le forme non resecabili il trattamento loco-regionale va scelto in base al tipo di malattia:

- radio-frequenza (RFA) per meno di 10 lesioni, di diametro < 5 cm;
- embolizzazione (TAE) e chemio-embolizzazione (TACE) trans-arteriosa per malattia multi-nodulare con alto carico tumorale;
- radioterapia interna selettiva (SIRT) come trattamento di salvataggio nelle forme refrattarie.

Le **terapie sistemiche** (analoghi della somatostatina, inibitori di tirosin-chinasi e di mTOR, terapia radio-recettoriale) sono risultate efficaci nel trattamento dei P-NET sporadici in fase metastatica, ma i pazienti MEN-1 con P-NET non erano in genere inclusi negli studi; al tempo stesso l'efficacia della chemioterapia non è mai stata valutata in questo *setting* di pazienti.

Conclusioni

A fronte della morbilità e mortalità legata ai P-NET nei pazienti MEN-1, manca tuttora evidenza su quale sia la corretta gestione di questa manifestazione sindromica, sia in fase di *screening* che di trattamento; le indicazioni, infatti, vengono per lo più mutuata da quelle per le forme sporadiche, che non tengono conto delle loro peculiarità (multi-focalità e insorgenza su un quadro di adenomatosi pancreatico). Appare quindi fondamentale promuovere studi multi-centrici che permettano di individuare in questa popolazione test di *screening* sensibili, elementi prognostici accurati e percorsi terapeutici (sequenze di terapia) mirati.

Bibliografia

1. Yates CJ, Newey PJ, Thakker RV. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2015, 3: 895-905](#).
2. van Leeuwen RS, van Nesselrooij BPM, Hermus AR, et al. Impact of delay in diagnosis in outcomes in MEN1: results from the Dutch MEN1 study group. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, doi: 10.1210/jc.2015-3766](#).
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2990-3011](#).
4. de Laat JM, Pieterman CRC, Weijmans M, et al. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4143-51](#).
5. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* [2012, 95: 120-34](#).
6. 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](#).
7. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small ≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* [2006, 30: 654-62](#).
8. 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: 157-76](#).
9. Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, et al. Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 80: 850-5](#).
10. Autori vari. NET duodeno-pancreatici nell'ambito della MEN-1. [Endowiki](#).