

LA SORVEGLIANZA RADIOLOGICA NELLA MEN-1: UNA LAMA A DOPPIO TAGLIO?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La MEN-1 è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante e penetranza crescente nel corso della vita, dovuta a mutazioni del gene onco-soppressore *MEN1*, localizzato sul cromosoma 11q13 e codificante per una proteina ubiquitariamente espressa, la menina. La sindrome predispone a sviluppare iperplasia/neoplasia dei tessuti neuroendocrini e non solo, con iperparatiroidismo primitivo, tumori neuroendocrini (NET) del tratto gastro-entero-pancreatico, polmonari e timici, adenomi ipofisari e tumori surrenalici.

Negli ultimi anni si è registrato un aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da MEN-1, con un'età media di morte pari a 55 ± 3 anni e una durata media di malattia di 18 ± 3.2 anni fra l'epoca della diagnosi e il decesso. Negli ultimi 30 anni sono inoltre mutate le cause di morte di questi pazienti, in passato legate principalmente alle sindromi incontrollate da ipersecrezione ormonale; attualmente circa il 66% delle cause di morte deriva dalle neoplasie di per sé, in particolare i NET pancreatici (pNET) e i carcinoidi timici. L'aumento di sopravvivenza deriva anche da una maggior conoscenza della sindrome e delle manifestazioni associate e dall'attuazione di protocolli di sorveglianza a lungo termine.

Secondo le attuali **linee guida**, lo **screening** dovrebbe essere attuato mediante:

- per NET bronchiali e timici: TC o RM del torace e del collo ogni 1-2 anni;
- per tumori surrenalici e pNET: TC o RM addome ogni anno;
- per adenomi ipofisari: RM a intervalli di 3 anni.

In merito ai pNET, le recenti **linee guida ENETS** indicano l'esecuzione di eco-endoscopia (EUS), RM (o TC) ogni 6-12 mesi per la sorveglianza delle forme non funzionanti a basso grado con diametro < 2 cm e ogni 3-9 mesi per i tumori G 1-2 in trattamento, oltre a un *imaging* recettoriale da ripetere ogni 2 anni se positivo.

In conseguenza di questi protocolli di *screening* e monitoraggio delle manifestazioni MEN-1-correlate, che certamente contribuiscono ad anticiparne la diagnosi, i pazienti **nel corso della loro vita sono destinati a essere sottoposti a ripetute indagini radiologiche**. Com'è noto, le radiazioni ionizzanti possono indurre un danno alla cellula (effetto stocastico) senza alterarne la vitalità, ma contribuendo alla carcinogenesi. La Dose Effettiva (DE per esposizione singola o DEC, Dose Effettiva Cumulativa, se riferita a ripetute indagini) definisce il rischio degli effetti stocastici derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti. Le evidenze suggeriscono che una **DE di 50-100 mSv sia in grado di promuovere lo sviluppo di tumori solidi e leucemie, ma già DE > 5 mSv sembrano aumentare l'incidenza di tumori solidi**.

Un recente studio ha cercato di stimare, in una coorte di pazienti affetti da MEN-1, il rischio di sviluppare una seconda neoplasia in relazione all'esposizione a radiazioni ionizzanti derivanti dall'utilizzo di protocolli di *screening* e *follow-up*. Lo **studio** ha raccolto, in maniera **retrospettiva** per un periodo di **8 anni**, i dati di **43 pazienti** affetti da MEN-1 (diagnosi clinica documentata o genetica): 20 M e 23 F, con età media di 52.5 anni (22-75 anni) e durata media di malattia al momento della raccolta dei dati di 14.4 anni (2-31 anni). Le manifestazioni cliniche della malattia erano: iperparatiroidismo (97.7%), pNET (76.7%, di cui il 54.5% non funzionanti), adenomi ipofisari (37.9%); più rari i NET gastrici (7%), bronchiali (9.3%), timici (2.3%), gli adenomi surrenalici (11.6%) e il carcinoma surrenalico (2.3%). Nel 30.2% dei pazienti la malattia era metastatica, più frequentemente a partenza da un gastrinoma (18.6%).

Per ogni paziente sono state prese in considerazione solamente le indagini radiologiche eseguite per la sorveglianza delle neoplasie associate alla sindrome presso il centro sede dello studio, escludendo le indagini eseguite per altri motivi. Per ogni esame radiologico e di medicina nucleare è stata calcolata la DE, secondo fattori forniti dalle commissioni scientifiche di competenza; le DE sono state poi aggiustate per coefficienti di rischio legati alla metodica utilizzata, all'organo irradiato e all'età del paziente, per stimare la percentuale di rischio di induzione di cancro nel corso della vita.



Marialberta Battocchio¹ (marialberta@hotmail.it) & **Chiara Martini²**

¹SC di Medicina Asiago ULSS 7 Pedemontana

²Clinica Medica 3^o- Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Nessun paziente della coorte ha sviluppato leucemia o un tumore non MEN-1-associato nel periodo di osservazione. La **DE media calcolata** è stata di 109 mSv, valutando le sole indagini TC, **121 mSv** considerando anche gli esami di medicina nucleare. È stata inoltre calcolata una percentuale media di **rischio di sviluppare un secondo tumore** nel corso della vita, **conseguente all'esposizione a radiazioni ionizzanti** in questo periodo di osservazione, pari allo **0.49%**. La DE nei pazienti con malattia metastatica è risultata significativamente maggiore rispetto ai pazienti non metastatici, senza differenze tra i pazienti con e senza pNET e tra i pazienti con pNET funzionanti e non funzionanti.

Commento

Le strategie di *screening* attualmente suggerite sono basate per lo più su dati non prospettici e viene consigliato il monitoraggio morfologico annuale, lasciando libertà di scelta al singolo centro sulla metodica da utilizzare (TC, RM o EUS), anche in relazione all'esperienza clinica locale.

Il razionale di una sorveglianza stretta è basato sulla presunzione che il riconoscimento precoce delle neoplasie associate a MEN-1 possa ridurre la mortalità, ma non vi sono dati che dimostrino che una maggiore "aggressività" nella sorveglianza radiologica porti al miglioramento della sopravvivenza. Mentre l'effetto delle indagini radiologiche è stato studiato in pazienti affetti da malattie croniche (insufficienza renale cronica, malattie infiammatorie croniche dell'intestino), ci sono pochi dati relativi ai pazienti con una sindrome genetica che predispone allo sviluppo di tumori, in cui vi è la possibilità, almeno teorica, che l'esposizione ripetuta a radiazioni ionizzanti aumenti il rischio oncogeno. È noto che la menina interagisce con molte molecole intra-cellulari, tra cui fattori coinvolti nella riparazione del DNA, e ciò, almeno in linea teorica, potrebbe rendere più sensibili all'effetto delle radiazioni i pazienti portatori di mutazione MEN-1.

Lo studio in oggetto è parziale e non conclusivo, presentando alcuni *bias* significativi quali il disegno retrospettivo, il breve periodo di osservazione (in relazione al processo di sviluppo di seconde neoplasie) e l'esclusione delle indagini radiologiche eseguite per motivi differenti dalla sorveglianza della MEN-1 e presso altri istituti. Ha tuttavia il pregio di focalizzare l'attenzione su un tema che non dovrebbe essere sottovalutato dai clinici che si occupano di tale patologia, cioè il **rischio associato all'esposizione cumulativa alle radiazioni ionizzanti durante i lunghi periodi di follow-up** che l'avvento di terapie sempre più efficaci ha permesso a questi pazienti. La coscienza di tale problema è il primo passo per cercare di definire la strategia di sorveglianza ottimale, con l'utilizzo di un approccio multimodale, che permetta di ridurre l'esposizione radiante.

Bibliografia

1. Casey RT, Saunders D, Challis BG, et al. Radiological surveillance in multiple endocrine neoplasia type 1: a double-edged sword? *Endocr Connect* [2017, 6: 151-8](#).
2. Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* [2013, 92: 135-81](#).
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al, Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2990-3011](#).
4. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* [2016, 103: 153-71](#).
5. Davì MV. Screening biochimico e radiologico della MEN-1: quando e come. [Endowiki](#).