

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le Neoplasie Neuroendocrine

Edizione 2020



Tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, presa in carico ed assistenza e che costituiscono il GOM per neoplasie neuroendocrine toraciche ed addominali sporadiche, nonché per le neoplasie neuroendocrine a trasmissione ereditaria (SINDROMI MEN: neoplasie neuroendocrine familiari multi ghiandolari).

Personale infermieristico Case Manager Psicologi	UOC Oncologia Medica
Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
Oncologi Medici Endocrinologi Chirurghi Toracici Chirurghi Generali Epatobiliopancreatici	UOC Oncologia Medica Oncol. Med./Endocr. UOC Chirurgia Toracica UOC Chirurgia Generale
Oncologi Medici Endocrinologi Pneumologi astroenterologi/Endoscopisti Radiologi Medici Nucleari Chirurghi Toracici Chirurghi Generali ed Epato-bilio-pancreatici Medici di Laboratorio	UOC Oncologia Medica UOC Endocrinologia UOC Pneumologia SSD Gastroenterologia UOC Radiologia UOC Medicina nucleare UOC Chirurgia toracica UOC Chirurgia generale UOC Chirurgia Epato- bilio-pancreatica UOC Med. di Laboratorio
Psicologi Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	(sedi: a seconda della fase assistenziale) Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
Personale infermieristico	

Farmacisti	Farmacia
Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

Personale Dedicato	UOC Chirurgie UOC Anatomia Patologica UOC/UOS Genetica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Cardiochirurgia UOC Med. di Laboratorio
--------------------	---

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso **diagnostico/stadiativo** per persone con **neoformazioni polmonari di natura neuroendocrina** sporadiche e familiari (Fig.1)
- Percorso **diagnostico/stadiativo** per persone con **neoformazioni addominali neuroendocrine** sporadiche e familiari (Fig.2)
- Percorso **terapeutico** per persone con **neoplasia polmonare / addominali neuroendocrine** sporadiche e familiari (Fig.3-4)

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NEOFORMAZIONI POLMONARI NEUROENDOCRINE SPORADICHE E FAMILIARI

La presenza di una neoformazione toracica deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia polmonare. Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie endocrine/neuroendocrine in giovane età, neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (ipofisi, mammella, ovaio, tiroide, paratiroidi, surrene, pancreas); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni RET , VHL, MEN1. Counseling genetico e test in tutte le neoplasie endocrine/neuroendocrine e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Valutare la presenza di segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti spesso anche polmonari (diarrea invalidante, rash, flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi)

Dosaggio oncomarkers

La Cromogranina (CgA) e l'Enolasi Neurono Specifica (NSE) saranno valutati in tutti i pazienti con sospetto di Neoplasia Neuroendocrina. Nel caso invece, si evincano dall'anamnesi diarrea invalidante e rash con flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi il paziente sarà avviato, alla determinazione di esami ormonali e al dosaggio sulle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossiindolacetico e al dosaggio della gastrina su siero, presso i laboratori di riferimento. In caso di iponatriemie persistenti, di fenotipo cushingoide e acromegalico, verranno avviate valutazioni opportune per lo screening della Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH), della Sindrome di Cushing ectopico e di acromegalia ectopica.

Esame Obiettivo

Una valutazione semeiologica completa di carattere internistico sarà prevista per ogni paziente.

Stadiazione

a. La presa in carico

Donne ed uomini adulti, con sospetto tumore polmonare sulla base di una radiografia del torace e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. tosse, dispnea, emoftoe), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale polmonare.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato, entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, endocrinologo, pneumologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, anatomo-patologo, chirurgo toracico,

radioterapista, medico di laboratorio e psicologo). L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami ematochimici di routine e markers oncologici), radiologici e di medicina nucleare di I livello (TC torace-addome con e senza mdc, PET/TC-18-FDG, PET-GA68/Octreoscan, TC encefalo in caso di sintomatologia sospetta per lesioni cerebrali. Tali esami saranno effettuati in Rete interna alla struttura, oppure su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino si recherà presso le strutture della Rete Oncologica Regionale (fig. 1).

b. Indagini strumentali e cito/istologiche

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami cito/istologici di II livello necessari per la diagnosi (fibro-broncoscopia con biopsia, biopsia polmonare TC-guidata in base alla localizzazione della lesione, biopsia linfonodo superficiale, biopsia d'organo ECO/TC guidata). In caso di esame citologico la procedura dovrà essere preferenzialmente effettuata in presenza di un anatomo-patologo dedicato alla patologia neuroendocrina per la valutazione della adeguatezza del prelievo, per ridurre al minimo la necessità del ricorso ad accessi successivi. Nel caso in cui l'esame cito/istologico risulti non diagnostico, il paziente sarà indirizzato alle procedure più invasive necessarie (broncoscopia mediante EBUS con agoaspirato trans-bronchiale, biopsia chirurgica mediante mediastino-scopia, videotoracotomia e minitoracotomia). In caso di sospetto o certezza di neoplasia polmonare neuroendocrina metastatica, verranno avviate contestualmente all'esame istologico le indagini molecolari, se necessarie. Il referto cito/istologico, comprensivo di valutazioni di biologia molecolare, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura (fig.1)

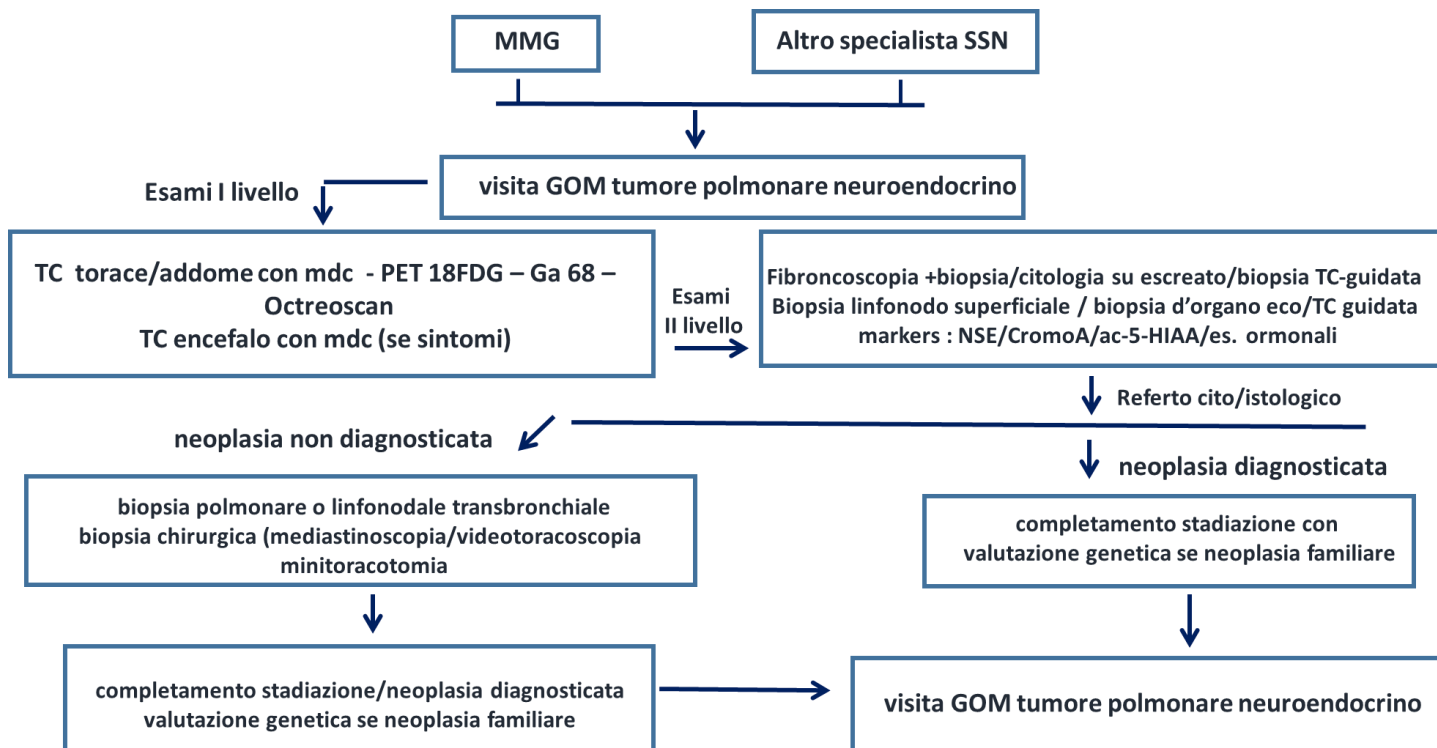


Fig. 1 percorso diagnostico/stadiativo per tumori polmonari neuroendocrini

Terapia

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di terapia o follow-up. La terapia del tumore polmonare neuroendocrino differisce a seconda delle caratteristiche anatomo-patologiche (CARCINOIDE TIPICO VERSUS CARCINOIDE ATIPICO, CARCINOMA NEUROENDOCRINO A GRANDI CELLULE versus Carcinoma polmonare a piccole cellule o microcitoma (per quest'ultimo si rimanda al PDTA del tumore del polmone) e dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio", e malattia avanzata) e dalla presenza o meno di sindrome da carcinoide .

- Per la terapia della sindrome da carcinoide vd pag.

- **Stadi iniziali (I-II)**

a. Chirurgia

In caso di diagnosi istologica di carcinoide tipico ed atipico localizzato e di carcinoma neuroendocrino a grandi cellule localizzato (stadio I-II) (Fig.1), l'intervento chirurgico andrà eseguito entro 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa e degli esami necessari per la valutazione funzionale (prove di funzionalità respiratoria, scintigrafia polmonare perfusionale, ecocardiogramma etc.) nei centri di I fascia per la patologia tumorale polmonare della Rete al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica plurispecialistica predisposta dal Board Multidisciplinare andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico.

b. Terapia medica

La terapia adiuvante non è ancora uno standard nell'ambito delle NENs a primitività polmonare. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico adiuvante potrà trovare indicazione solo in casi selezionati, giovani con ampia aspettativa di vita ed ad elevato rischio di progressione, su esclusiva indicazione del GOM. In tali casi, eventuali terapie con SSAs, terapie target con everolimus, chemioterapia/radioterapia dovranno essere avviate entro 40-60 giorni dall'intervento chirurgico.

- **Stadi avanzati o metastatici non resecabili (III-IV)**

a. Terapia medica

In pazienti ritenuti non operabili la terapia prevede un approccio sistemico con SSAs e/o everolimus, chemioterapia con temozolomide e capecitabina nel caso di carcinoide tipico ed atipico oppure carboplatino ed etoposide nel carcinoma a grandi cellule .

b. Terapia radiorecettoriale

La terapia radiorecettoriale con Itrio-90 (Y90 - PRRT) può essere presa in considerazione in presenza di malattia ben o moderatamente differenziata, plurimetastatica, con elevata espressione dei recettori della somatostatina alla Ga68-PET. Pertanto, gli istotipi carcinomatoide tipico ed atipico metastatici sembrano essere le forme che meglio rispondono alla PRRT.

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine polmonare è schematizzato nella fig.3.

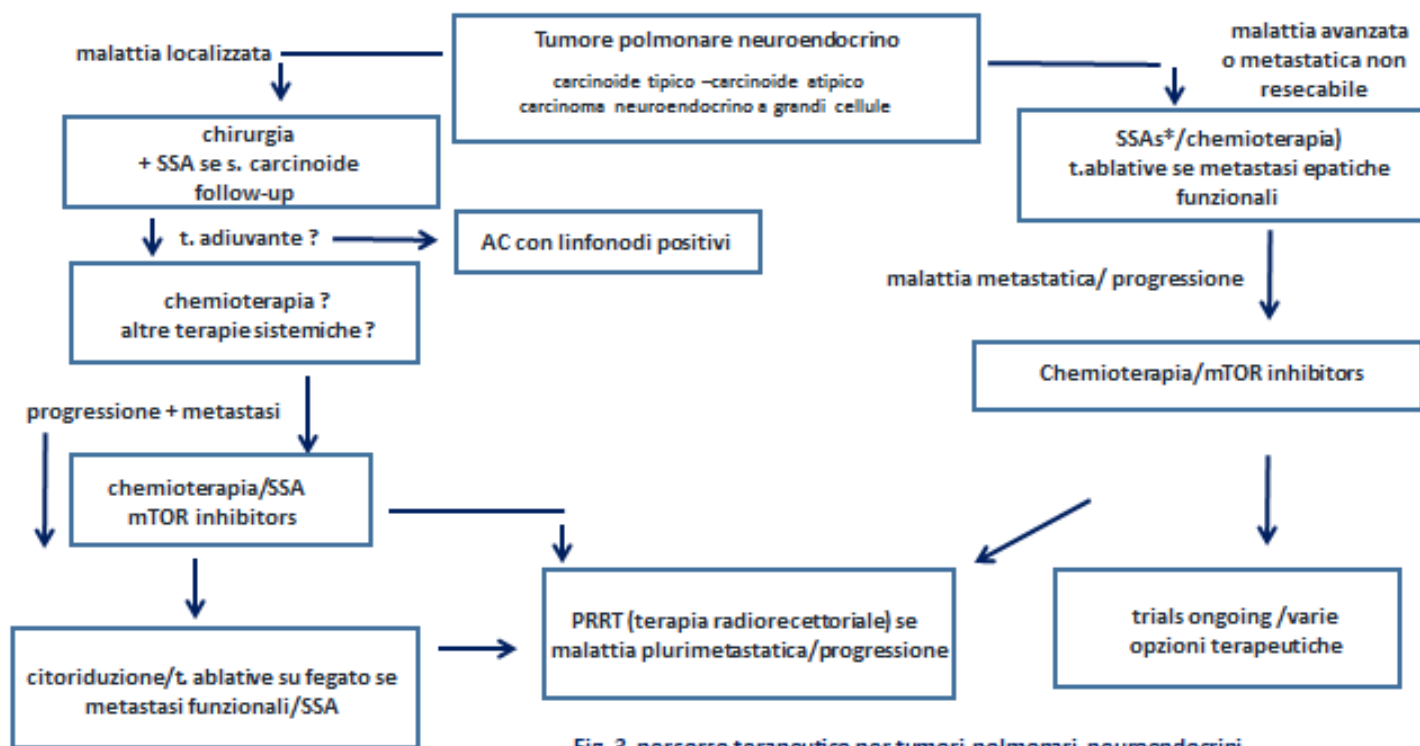


Fig. 3 percorso terapeutico per tumori polmonari neuroendocrini
*secondo opinione critica di esperti

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NEOFORMAZIONI ADDOMINALI NEUROENDOCRINE SPORADICHE E FAMILIARI

La presenza di una neof ormazione addominale deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia gastro-entero-pancreatica . Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie endocrine/neuroendocrine in giovane età, neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (ipofisi, mammella, ovaio, tiroide, paratiroidi, surrene, pancreas); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni RET, VHL, MEN1. Counseling genetico e test in tutte le neoplasie endocrine/neuroendocrine e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Valutare la presenza di segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoide che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti (diarrea invalidante, rash, flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi) insieme a sintomatologia addominale da compressione o altro.

Esami di Laboratorio specifici: Dosaggio oncomarkers e di biologia molecolare

La Cromogranina (CgA) e l'Enolasi Neurono Specifica (NSE) saranno valutati in tutti i pazienti con sospetto di Neoplasia Neuroendocrina. Nel caso invece, si evincano dall'anamnesi diarrea invalidante e rash con flushing al volto e al collo ripetuti nella giornata, tachicardia, iperidrosi, disturbi visivi il paziente sarà avviato, alla determinazione di esami ormonali e al dosaggio sulle urine delle 24 ore dell'acido 5-idrossiindolacetico e al dosaggio della gastrina su siero presso i laboratori di riferimento. In caso di fenotipo cushingoide e di crisi ipoglicemiche ricorrenti verranno avviate valutazioni opportune per lo screening della Sindrome da Cushing ectopico e dell'insulinoma. (fig.2)

Sarà fondamentale, in particolar modo per le patologie neuroendocrine giovanili, a sede pancreatica, identificare le mutazioni geniche che sono espressione di familiarità, come mutazioni a carico dei geni RET , VHL, MEN1. La presenza di tali mutazioni nel giovane paziente porrà l'indicazione ad estendere la stessa ricerca in ambito dei consanguinei più diretti.

Esame Obiettivo

Una valutazione semeiologica completa di carattere internistico sarà prevista per ogni paziente.

Stadiazione

a. La presa in carico

Donne ed uomini adulti, con sospetta neoplasia neuroendocrina addominale sulla base di una ecografia dell'addome e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. ascite, aumento di volume dell'addome per meteorismo persistente, segni e sintomi di sub- o di occlusione intestinale, segni e sintomi di dispepsia, segni e sintomi di sindrome da carcinoide quali diarrea e rash cutanei al volto e a collo), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale addominale. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, endocrinologo, gastroenterologo, radiologo, radiologo interventista, medico nucleare, chirurgo generale, anatomo-patologo, biologo molecolare, genetista, medico di laboratorio radioterapista e psicologo). L'infermiere Case-Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami di I livello: di laboratorio, radiologici e di medicina nucleare , TC torace-addome con e senza mdc, PET/TC-18-FDG, PET-GA68/Octreoscan. Tali esami saranno effettuati in Rete interna alla struttura, oppure , su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino si recherà presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. L'ecografia con mezzo di contrasto addominale (CEUS) e la TC encefalo con mdc saranno praticate laddove necessario

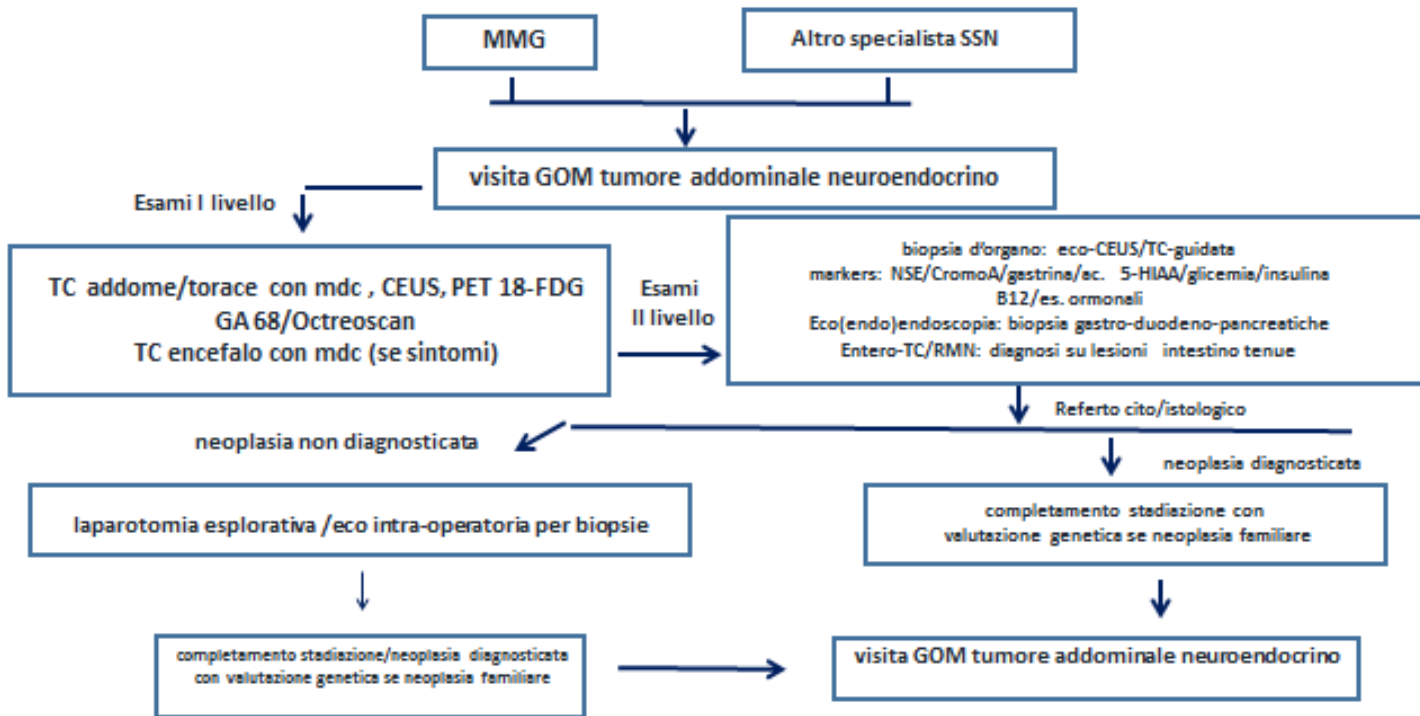


Fig. 2 percorso diagnostico/stadiativo per tumori addominali neuroendocrini

b. Indagini strumentali e cito/istologiche

Il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

In caso di diagnosi di neoplasia neuroendocrina addominale la definizione di estensione del primitivo (T) deve essere ottenuta mediante TC addome con mezzo di contrasto. La valutazione dell'estensione della malattia, del coinvolgimento linfonodale (N) deve essere eseguita tramite TC con mdc, PET/TC -18FDG, PET con Ga-68 (si possono effettuare entrambe le PET in relazione ai livelli di Ki 67 e quindi al grading della neoplasia: G1-G2-G3) e con biopsia della neoformazione individuata (eco guidata, TC guidata, mediante esame endoscopico ed ecoendoscopico in caso di neoplasie pancreatiche, duodenali, gastriche, del retto, del colon). Nei pazienti in cui vi sia un fondato sospetto di neoplasia che origini dall'intestino tenue: duodeno, digiuno ed ileo, sarà necessaria l'esecuzione di una entero-TC e/o di un esame endoscopico con videocapsula e/o di una entero RMN per l'identificazione della neoplasia. La PET costituisce un'indagine di livello superiore. Dovrebbe essere utilizzata sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma bioptica in caso di positività a livello linfonodale e talvolta ove necessario un approfondimento funzionale della patologia. La PET/TC con 18-FDG è inoltre utile per escludere localizzazioni secondarie a distanza, non visibili alla TC, e per un migliore orientamento terapeutico (terapie sistemiche). La PET Ga-68, invece, è mandatoria nei pazienti candidati a PRRT (terapia radio-recettoriale) e per lo stesso follow-up terapeutico. A differenza della PET/TC 18-FDG, sia la PET con GA-68 che l'Octreoscan hanno indicazione in pazienti con neoplasie neuroendocrine ben differenziate forme G1 e G2 (Ki 67 <20%) e, oltre ad orientare ulteriormente sull'opportunità di un trattamento con SSAs rappresentano indagini strumentali funzionali di scelta per quei pazienti con patologia neoplastica neuroendocrina addominale metastatica candidati alla PRRT nel corso del follow-up terapeutico.

Tuttavia, entrambe le PET così come l'Octreoscan trovano indicazione anche nelle forme tumorali neuroendocrine miste e, cioè quelle con foci di cellule neoplastiche sia ben differenziati che moderatamente o scarsamente differenziati. In presenza di sintomatologia neurologica sarà utile la RM encefalo con mdc. Qualora la diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima

della Presa in Carico da parte del GOM, le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 21 giorni successivi alla Presa in Carico (fig.2).

Terapia

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del tumore addominale neuroendocrino differisce a seconda della sede (pancreas, digiuno, duodeno, ileo, stomaco, retto, colon e delle caratteristiche anatomico-patologiche (grading della neoplasia e quindi grado di aggressività della stessa: G1-G2-G3), dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio" o malattia avanzata) e dalla presenza o meno di sindrome da carcinoide.

I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ENETS, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione (fig.4).

- Stadi iniziali (I-II)

In caso di diagnosi istologica di neoplasia neuroendocrina a sede gastro-entero-pancreatica (GEP-NEN) ben o moderatamente differenziata, relativamente all'esito del percorso stadiativo, il paziente sarà avviato ad intervento chirurgico con intento di radicalità. L'intervento chirurgico andrà eseguito entro i 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa nei centri di I fascia per la patologia tumorale addominale della Rete, al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica plurispecialistica predisposta dal Board Multidisciplinare andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in

Carico. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico (terapia con analoghi della somatostatina a lento rilascio (SSAs), terapie target, chemioterapia/radioterapia ecc.) dovrà avvenire entro 40 giorni dall'intervento chirurgico. Il ricorso ad eventuali procedure radioterapiche post terapia medica dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida del settore. Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. I pazienti con una storia di GEP-NEN, in quanto patologie evolutive, rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita. In caso di recidiva, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. In presenza di sindrome da carcinoide (NEN funzionanti), in relazione alle diverse ipersecrezioni di amine/ormoni di volta in volta riscontrate, verranno approntati specifici approcci terapeutici: SSAs (Octreotide LAR o Lanreotide), Interferone $\alpha 2b$ e telotristat in caso di malattia resistente. In presenza di sindrome da carcinoide e metastasi epatiche alla terapia medica potranno associarsi diverse procedure di radiologia interventistica, a seconda delle caratteristiche morfo-funzionali della malattia.

- **Stadi avanzati o metastatici non resecabili (III-IV)**

a. Chirurgia

L'approccio chirurgico trova indicazione nelle forme G1/G2 di NEN di origine gastro-entero-pancreatica, avanzate e/o metastatiche, nei seguenti casi:

- Resezione del primitivo in NEN ileale quantunque metastatico ma a rischio di sindrome occlusiva.
- Resezione del primitivo con metastasectomia epatica con finalità di radicalizzazione (metastasi sincrone, in 1 o più tempi operatori)
- Metastasectomia di metastasi metacrone con finalità di radicalizzazione.
- In casi selezionati, in presenza di esclusiva malattia metastatica a sede epatica, in pazienti fit e in giovane età è previsto un eventuale percorso trapiantologico presso centri di alta

specializzazione .

b. Terapia medica

In pazienti ritenuti non operabili, G1/G2 localmente avanzati o metastatici, la terapia prevede un approccio sistemico con SSAs sia nel caso di NEN non funzionanti che funzionanti. L'approccio successivo, poi, si differenzierà in base alla sede primitiva del tumore.

Terapie target come l'everolimus trovano indicazione come da linee guida nelle NEN di origine gastro-entero-pancreatica in progressione al trattamento con SSAs. In alternativa, solo nelle forme pancreatiche metastatiche in progressione, sarà possibile usare il sunitinib. La chemioterapia con temozolomide e capecitabina trova indicazione nelle NEN gastro-entero-pancreatiche in rapida progressione, con estesa malattia tumorale, e soprattutto con un grading G2 ossia quando il ki67 è > 10% .

In pazienti con impegno epatico esclusivo o con malattia metastatica sindromica resistente alla terapia medica trova indicazione l'approccio radiologico interventistico con procedure quali embolizzazione, termoablazione, radioembolizzazione.

I pazienti ritenuti non operabili, G3 localmente avanzati o metastatici devono essere avviati a chemioterapia secondo lo schema con derivati del Platino (Cisplatino /Carboplatino) ed Etoposide. In assenza di standard terapeutici di II linea , a progressione il paziente potrà essere trattato con regimi quali FOLFIRI (fluorouracile + irinotecan) o Temozolomide + Capecitabina.

c. Terapia radiorecettoriale

La terapia radiorecettoriale (PRRT) sarà presa in considerazione in presenza di malattia metastatica, soprattutto con localizzazione extraepatica, ed in progressione. In particolar modo, L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), con determina n.501 del 14.3.2019, pubblicata in G.U. n.75 del 29.3.2019, ha disposto il regime di rimborsabilità per il radiofarmaco LUTATHERA (Lutezio-177Lu-oxodotreotide) con l'indicazione in *pazienti adulti per il trattamento di tumori gastroenteropancreatici (GEP-NENs) ben differenziati (G1-G2), in progressione , non operabili e/o metastatici, positivi ai recettori della*

somatostatina. Al Lutathera, farmaco soggetto a prescrizione medica limitata, classificato in termini di rimborsabilità in classe H/OSP, è stato riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica. La Regione Campania, attraverso la UOD Politica del farmaco e dispositivi, con provv. n. 0316206 del 20.5.2019 ha ritenuto di dover definire gli spazi di competenza per la gestione del Lutathera. In particolare, ha sancito che la terapia con Lutathera può essere eseguita in regime di ricovero ordinario, e, in ottemperanza al D.lgs 26.05.2000 n.187, in strutture ospedaliere dotate di degenza protetta, autorizzate alla detenzione di Lutezio-177Lu, sotto la responsabilità delle specialista che è da identificarsi con il medico nucleare. In considerazione dell'approccio terapeutico specialistico e multidisciplinare richiesto per il trattamento dei tumori neuroendocrini, il trattamento con Lutathera può essere proposto da medici specialisti quali l' oncologo, endocrinologo o gastroenterologo con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini, dopo discussione collegiale multidisciplinare, con preferenza dei medici inseriti nel Centro di Eccellenza Enets (European Neuroendocrine Tumors Society) di Napoli, che comprende al momento quattro strutture ospedaliere che sono: Federico II, IRCCS – Istituto Nazionale Tumori – Fondazione “G. Pascale”, AORN “A.Monaldi”, AORN “A:Cardarelli”.

Pertanto, alla luce dei requisiti autorizzativi specificamente richiesti, la Regione Campania con provv. n. 0316206 del 20.5.2019 individua ad oggi quale centro prescrittore del farmaco LUTATHERA, autorizzato alla somministrazione del radio farmaco Lutezio-177Lu, l' IRCCS – Istituto Nazionale Tumori – Fondazione “G. Pascale”, UOC Medicina Nucleare.

Verosimilmente, nel prossimo futuro, altre UOC di medicina nucleare campane avranno i requisiti autorizzativi previsti all'uso del LUTATHERA. In tal caso, come previsto dal provv. n. 0316206 del 20.5.2019 della Regione Campania, saranno le loro stesse Direzioni Sanitarie ad attestare il possesso dei requisiti autorizzativi necessari.

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da GEP-NEN è schematizzato nella fig.4.

In tutti i pazienti sono previste in ogni caso terapie di palliazione e di supporto specifiche quali terapia antalgica, terapia di nutrizione clinica, radioterapia e impiego di bifosfonati in presenza di metastasi ossee. In particolar modo per tali patologie, spesso a lunga sopravvivenza, si rende indispensabile un supporto psicologico prolungato

Il percorso terapeutico dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine addominali è

schematizzato nella fig.4.

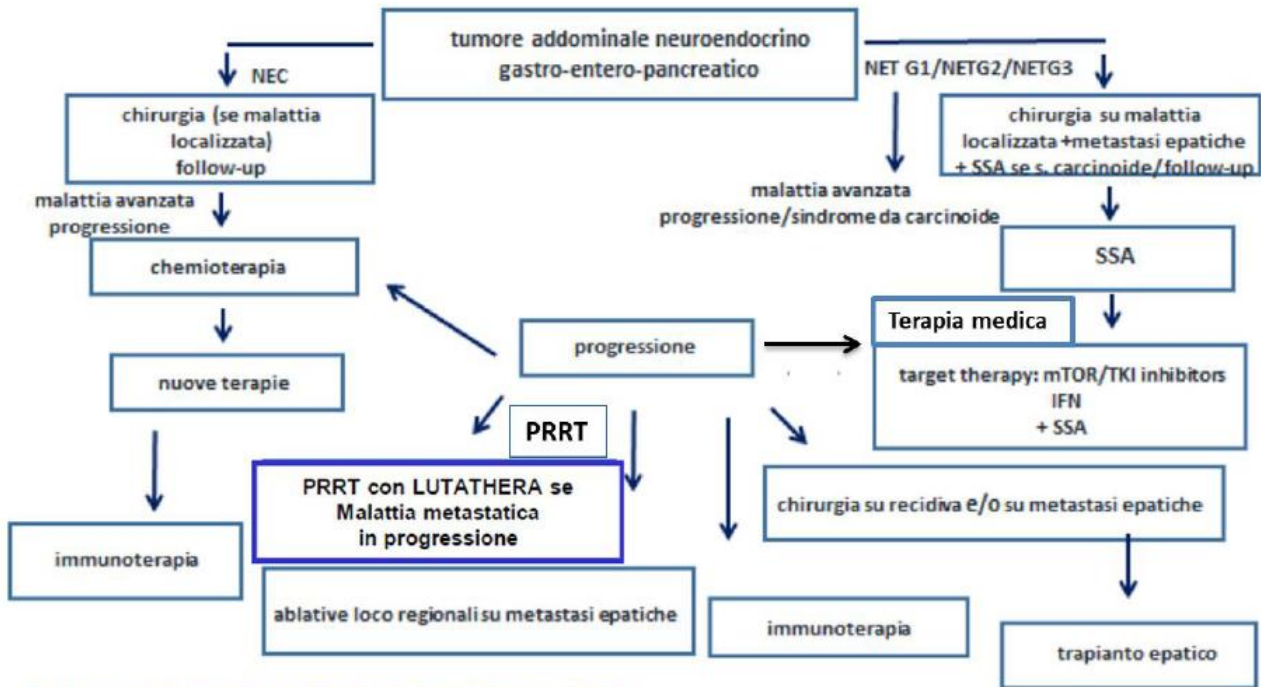


Fig. 4 percorso terapeutico per tumori addominali neuroendocrini

La terapia della sindrome da carcinoidale nelle neoplasie neuroendocrine di origine polmonare e gastroenteropancreatica.

L'approccio terapeutico della sindrome da carcinoidale è sovrapponibile in entrambe le forme di NENs, polmonari e gastroenteropancreatiche. Nel caso in cui il paziente riferisca segni e sintomi tipici per una sindrome da carcinoidale che risulta peculiare per le neoplasie neuroendocrine funzionanti si provvederà al dosaggio degli oncomarkers e di ormoni specifici presso i laboratori di riferimento. Nel caso in cui questi esami risultino alterati, e quindi si ponga diagnosi di sindrome da carcinoidale, il paziente va subito avviato a terapia specifica con analoghi della somatostatina, poiché tale sindrome se misconosciuta si associa a sindrome cardiaca da carcinoidale, caratterizzata da insufficienza valvolare tricuspide, che se non trattata anche chirurgicamente (sostituzione valvolare) può determinare scompenso cardiaco dx, il paziente pertanto va avviato a screening e follow-up

con ecocardiogramma e consulenze cardiocirurgiche, poiché ad oggi, i dati scientifici indicano una peggiore sopravvivenza nei pazienti con sindrome cardiaca da carcinoide rispetto a quelli che pur con la stessa malattia anche metastatica non presentano tale sindrome. Gli analoghi a lento rilascio della somatostatina (SSAs) verranno presi in considerazione quale terapia anche in caso di Sindrome di Cushing ectopico, di acromegalia ectopica, mentre vaptani in presenza di SIADH.

- **Il follow up**

I pazienti con una storia di neoplasia neuroendocrina sia con primitività gastro-entero-pancreatica che polmonare rimangono a rischio di eventi correlati o non correlati alla neoplasia di base e sono pertanto meritevoli per tutta la durata della vita di controlli clinico-strumentali di follow up.

Le linee guida nazionali ed internazionali prevedono un follow up diverso a seconda della sede primitiva della neoplasia neuroendocrina, dello stadio e anche del grading. Per esempio, il follow up del paziente con NEN ben differenziato e precoce dell'appendice potrà prevedere una semplice ecografia addominale annuale a differenza di un paziente affetto da NEN indifferenziato G3 del polmone che potrebbe richiedere anche una Tc total body con mdc e una PET-FdG ogni tre mesi.

Quindi, in definitiva, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali progressioni di malattia e recidive locali o a distanza, dopo trattamento chirurgico radicale, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico–strumentale (controllo oncologico + dosaggio oncomarkers, TC, PET Ga68/FdG, Esami endoscopici), su esclusiva indicazione del GOM. In caso di recidiva o progressione di malattia, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento (fig 3, 4).

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ENETs, NCCN).

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per neoplasia neuroendocrina avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, ove necessario l'intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	S Tafuto, F Fiore, V Montesarchio, A Colao, Di Sarno, V Ravo
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

PDTA Neoplasie Neuroendocrine	<ul style="list-style-type: none">- si suggerisce la revisione con inserimento nel GOM di medico esperto in terapia del dolore- si suggerisce di definire i percorsi ed i tempi di erogazione servizi sanitari anche per i pazienti che hanno effettuato fuori dalla ROC la procedura diagnostica- si suggerisce di identificare un percorso preciso ed omogeneo per tutti i PDTA riguardo il primo accesso e la tempistica di riunione GOM.- si auspica, attraverso lo strumento del PDTA, una promozione della cultura del rispetto del fine vita evitando trattamenti oncologici nella fase terminale della malattia e/o in contemporanea alle CP/Hospice
-------------------------------	---