



Linee guida NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

In condivisione con It.a.net
Italian Association for Neuroendocrine Tumours



Edizione 2021

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 12 aprile 2021

Aggiornamento 18 marzo 2022

Coordinatrice	Francesca Spada	Oncologo - Oncologia Medica Gastrointestinale e Tumori Neuroendocrini - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Segretario scientifico	Fabio Gelsomino	Oncologo - Dipartimento di Oncologia ed Ematologia - AOU - Modena
Presidente Itanet	Massimo Falconi	Chirurgo - Chirurgia Pancreatica - Ospedale San Raffaele - Milano

Estensori ed. 2021

Guido Bonomo	Radiologia interventistica - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano
Riccardo Casadei	Chirurgia Generale - Bologna
Sara Cingarlini	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
Mariavittoria Davì	UOC di Medicina interna - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona
Matteo Fassan	Anatomia Patologica - Università degli studi di Padova - Padova
Angelina Filice	Medicina Nucleare - Arcispedale Santa Maria Nuova - Reggio Emilia
Vincenza Granata	Radiologia - Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione Pascale - Napoli
Roberta Modica	Endocrinologia - Università degli studi di Napoli Federico II - Napoli
Giovanna Niero	Associazione italiana Malati di Melanoma e Malattie della Pelle - AIMaME - Roma
Francesco Panzuto	Gastroenterologia - Sant'Andrea - Roma
Nicola Pimpinelli	Dermatologia - Università degli studi di Firenze - Firenze
Pietro Quaglino	Dermatologia - Torino
Maria Rinzivillo	Gastroenterologia - Sant'Andrea - Roma
Roberta Elisa Rossi	Gastroenterologia - Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS - Milano

Salvatore Tafuto	Oncologia Medica - Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Fondazione Pascale - Napoli
Dario Zerini	Radioterapia - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano

Un ringraziamento particolare va a tutti gli estensori che, con la loro esperienza e competenza, hanno contribuito alla stesura delle precedenti edizioni delle LG NEN AIOM/ITANET fin dalla loro prima stesura nel 2013. In particolare, si ringraziano gli estensori della edizione 2020 (M. Albertelli, V. Ambrosini, J. Coppa, D. Giuffrida, T. Ibrahim, A. Laghi, M. Milione, F. Panzuto, E. Pennacchioli, P. Quaglino, F. Spagnolo, M. Rinzivillo, S. Tafuto, D. Zerini) per aver contribuito alla stesura della parte sulle GEP NEN e su MCC di questa LG.

Revisori ed. 2021

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

Massimo Falconi	ITANET	Chirurgia Pancreatica, Ospedale San Raffaele, Milano
Renato Cannizzaro	SIGE	Gastroenterologia, Aviano
Nadia Di Muzio	AIRO	Radioterapia, Ospedale San Raffaele, Milano
Marco Maccauro	AIMN	Medicina Nucleare, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS, Milano
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

M.A. Mazzei	SIRM	Radiologia, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena
Giovanni Pellacani	SIDEMAST	Dermatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Antongiulio Faggiano	SIE	Endocrinologia, Università degli Studi La Sapienza, Roma
M.C. 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 (Mi)

Gruppo Metodologico Mario Negri

Michela Cinquini	Mario Negri	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano (valutazione e sintesi delle prove)
Antonino Carmelo Tralongo	Mario Negri	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano (valutazione e sintesi delle prove)
Marta Monteforte	Mario Negri	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano (ricerca bibliografica)

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 (v. 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 evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
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 evidenze: 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) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	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)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve 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)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* 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: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2020, 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).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	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	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito 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 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 delle 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 MEN-1 (capitolo 5).

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o diagnosi di GEP-NEN o MCC senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (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 MEN-1 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 le relative raccomandazioni.

Indice

1. GEP NEN	18
1.1 Parte generale.....	18
1.1.1 <i>Introduzione</i>	18
1.1.2 <i>Diagnostica anatomo-patologica</i>	20
1.1.3 <i>Diagnostica di laboratorio</i>	26
1.1.4 <i>Diagnostica strumentale radiologica</i>	30
1.1.5 <i>Diagnostica nucleare</i>	31
1.1.6 <i>Terapia con analoghi “freddi” della somatostatina</i>	45
1.1.7 <i>Terapia radiorecettoriale</i>	50
1.1.8 <i>Chemioterapia nei GEP-NEC</i>	54
1.1.9 <i>Diagnostica e trattamento delle metastasi epatiche</i>	62
1.2 NEN dello stomaco.....	73
1.2.1 <i>Classificazione clinica</i>	73
1.2.2 <i>Trattamento</i>	75
1.3 NEN del duodeno.....	79
1.4 NEN del pancreas.....	81
1.5 NEN del piccolo intestino.....	118
1.6 NEN del retto.....	127
1.7 NEN dell’appendice.....	130
2. CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL	136
2.1 Parte generale.....	136
2.1.1 <i>Introduzione</i>	136
2.1.2 <i>Diagnostica clinica</i>	136
2.1.3 <i>Diagnostica anatomo-patologica</i>	138
2.1.4 <i>Diagnostica medico-nucleare</i>	138
2.1.5 <i>Significato ed evoluzione dell’immunoterapia nel Carcinoma a Cellule di Merkel</i>	141
2.2 Malattia localizzata.....	151
2.3 Malattia avanzata.....	162
3. TUMORI NEUROENDOCRINI (NET) POLMONARI	167
3.1 <i>Introduzione ed epidemiologia</i>	167
3.2 <i>Anatomia patologica</i>	168
3.3 <i>Diagnostica strumentale e stadiazione</i>	172
3.4 <i>Trattamento</i>	179

4. SINDROME DA CARCINOIDE	190
5. SINDROMI GENETICHE	192
6. QUESITI GRADE	198
6.1 Incidentaloma pancreatico.....	199
6.2 Prima linea di terapia sistemica nel carcinoma a cellule di Merkel.....	201

Allegati

Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN.....	12
Figura 2. Criteri di impostazione terapeutica in una NEN avanzata del pancreas.....	13
Figura 3. Algoritmo di impostazione diagnostica nel sospetto di sindrome da carcinoide.....	14
Figura 4. Algoritmo di impostazione terapeutica in pazienti con sindrome da carcinoide.....	15
Figura 5. Algoritmo di impostazione diagnostica nei NET polmonari.....	16
Figura 6. Criteri di impostazione terapeutica in un NET polmonare avanzato.....	17

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

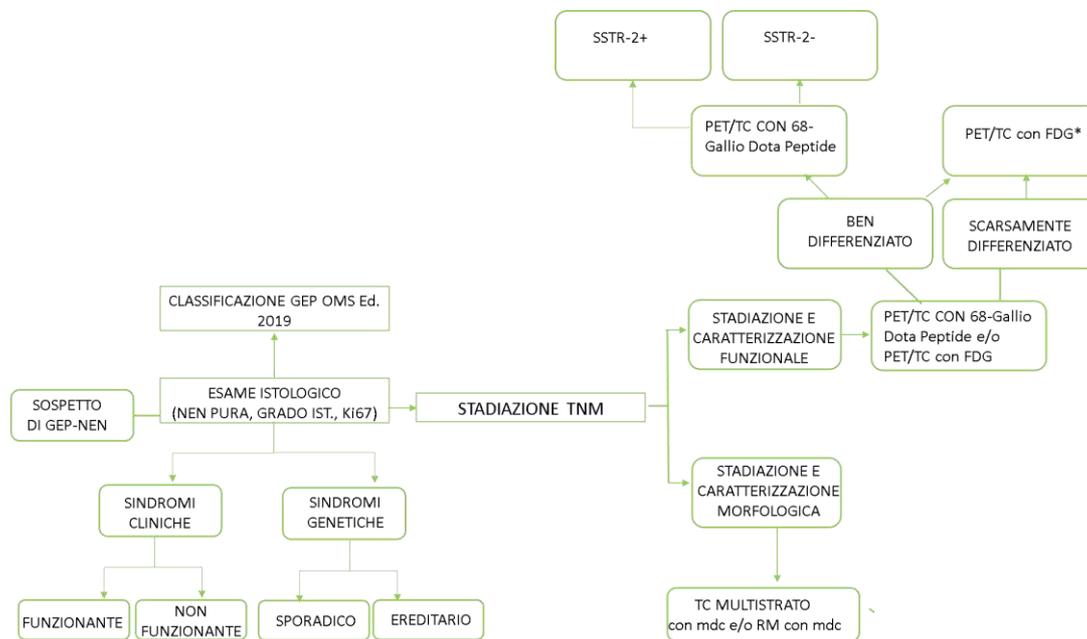
Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

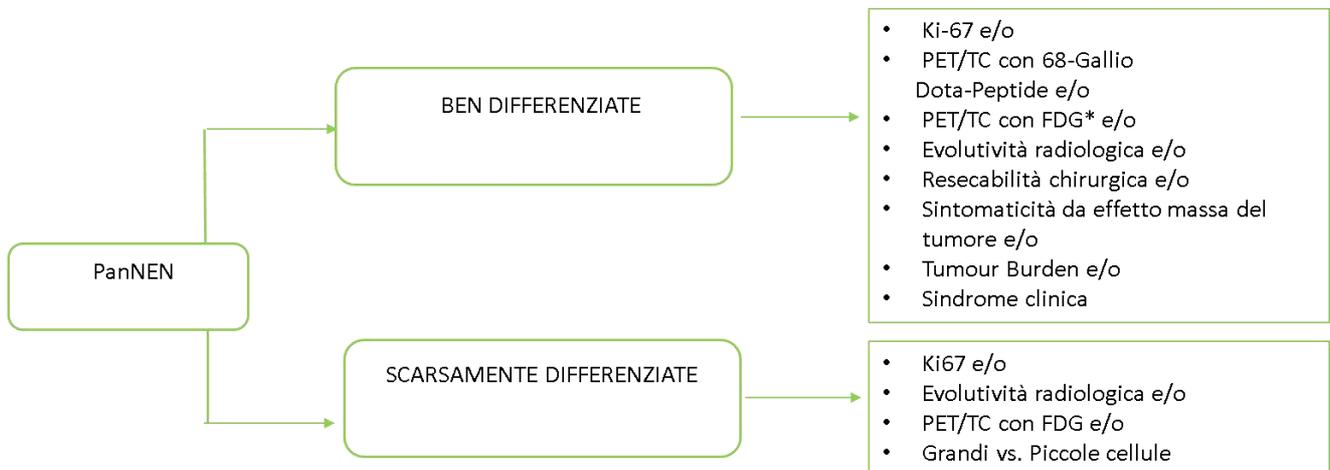
Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

Figura 1. Algoritmo di impostazione diagnostica nelle GEP-NEN



* La PET/CT con FDG può essere indicata, sulla base del giudizio clinico e della valutazione delle caratteristiche della malattia, anche in alcuni casi di NET G2 e nei NET G3. Nei NEC la PET/CT con FDG può servire a completare la stadiazione metabolica soprattutto nel caso di un imaging morfologico non esaustivo.

Figura 2. Criteri di impostazione terapeutica in una NEN avanzata del pancreas

* La PET/CT con FDG può essere indicata, sulla base del giudizio clinico e della valutazione delle caratteristiche della malattia, anche in alcuni casi di NET G2 e nei NET G3. Nei NEC la PET/CT con FDG può servire a completare la stadiazione metabolica soprattutto nel caso di un imaging morfologico non esaustivo.

Figura 3. Algoritmo di impostazione diagnostica nel sospetto di sindrome da carcinoide

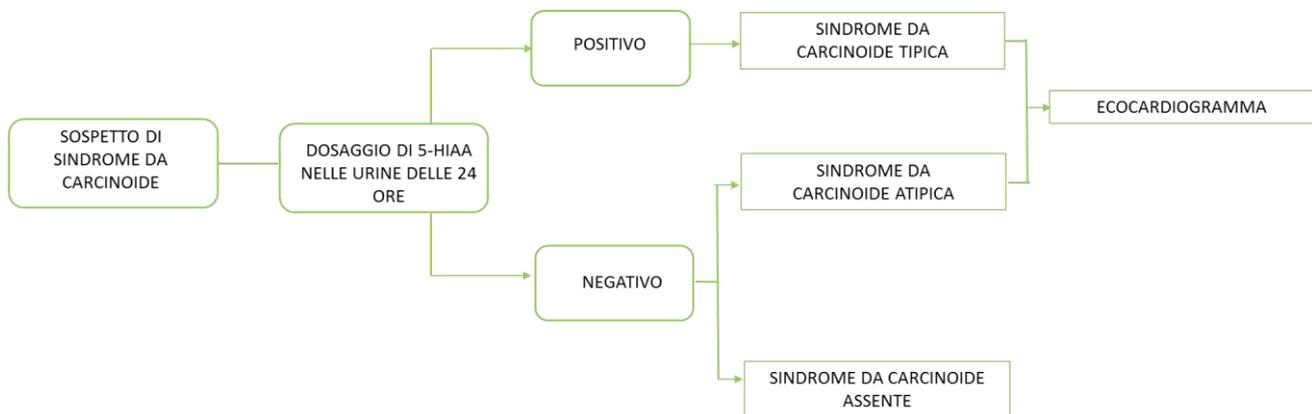
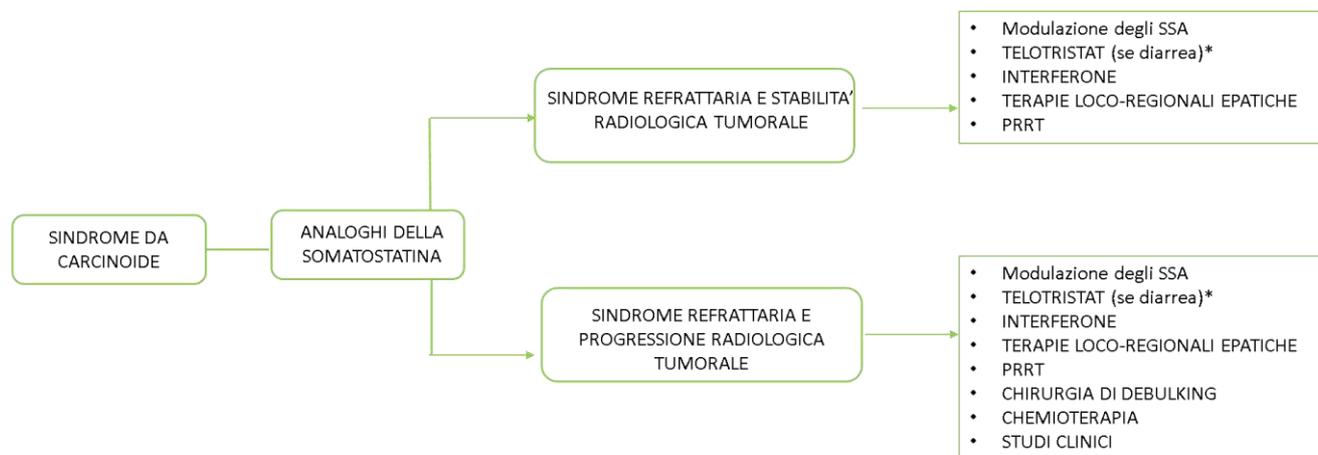
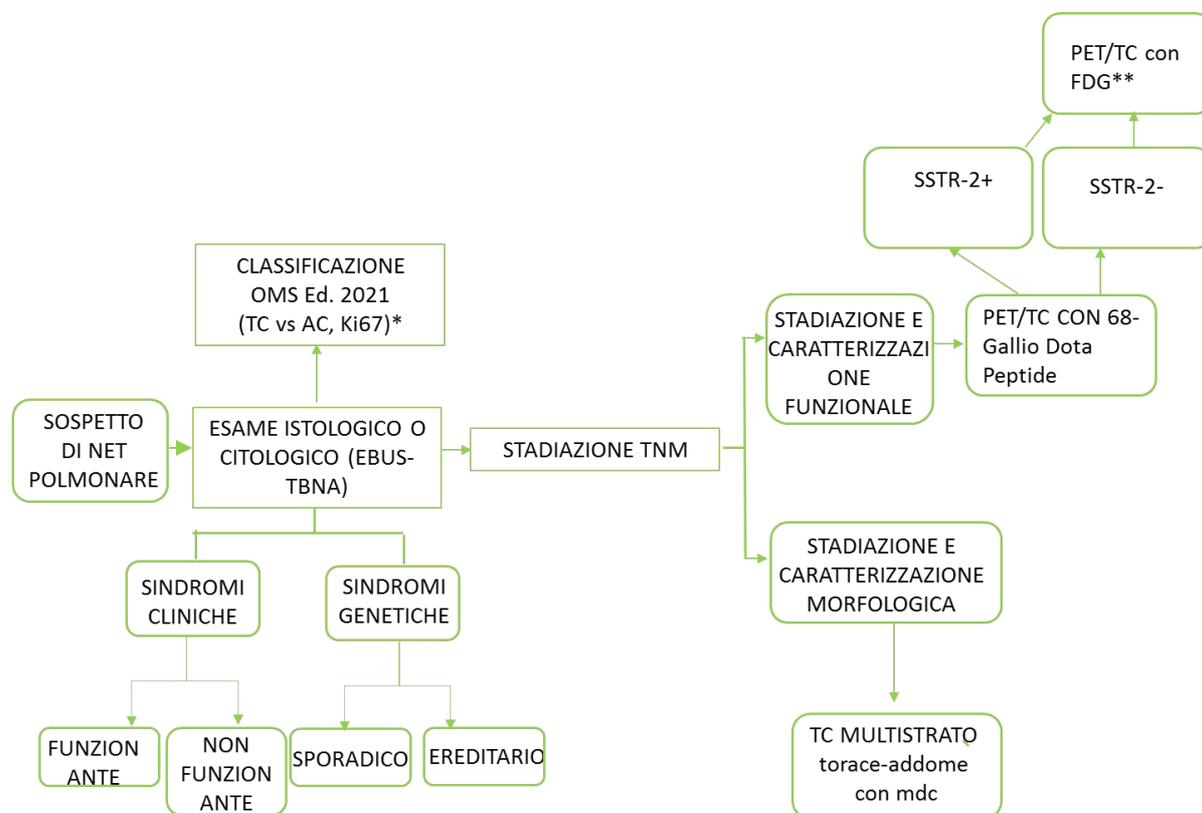


Figura 4. Algoritmo di impostazione terapeutica in pazienti con sindrome da carcinoide

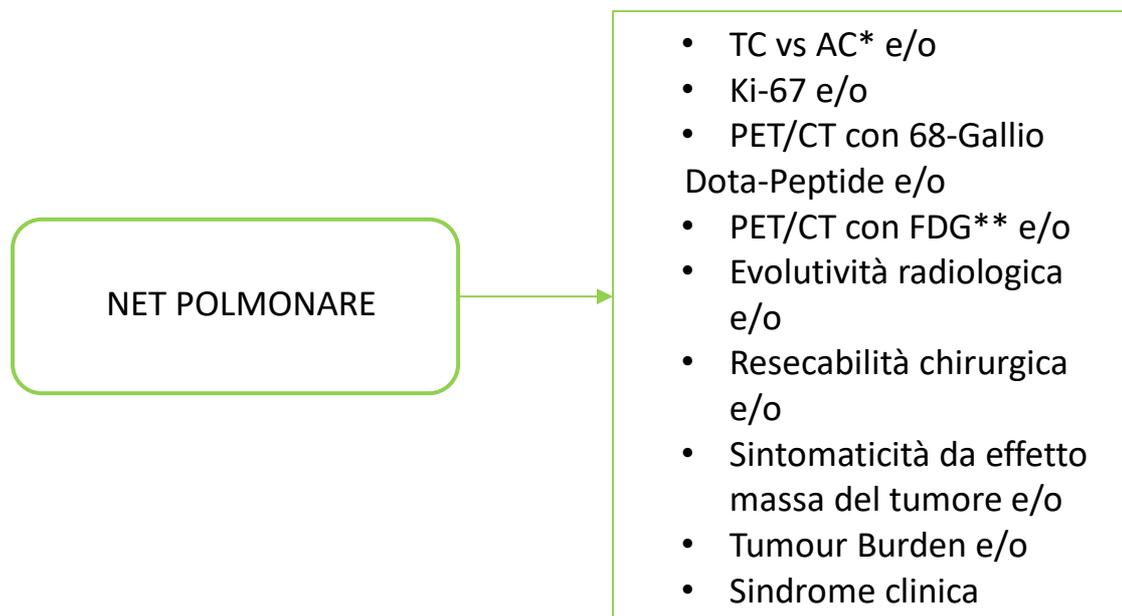


* Attualmente in Italia in classe di rimborsabilità C

Figura 5. Algoritmo di impostazione diagnostica nei NET polmonari


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

** La PET/CT 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.

Figura 6. Criteri di impostazione terapeutica in un NET polmonare avanzato

* Non sempre è possibile distinguere fra carcinoidi tipici (TC) vs carcinoidi atipici (AC), soprattutto in presenza di materiale biotico scarsamente rappresentativo della lesione (*carcinoid tumor not otherwise specified*).

** La PET/CT 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.

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 sei nuovi casi per anno per 100.000 individui, perciò, vengono considerate neoplasie rare (1).

La competenza e l'esperienza medica sulle NEN è distribuita in maniera eterogenea sul territorio nazionale. In Italia esistono 8 Centri di Eccellenza per i NET gastro-entero-pancreatici (GEP-NET), certificati dalla Società Europea dei Tumori Neuroendocrini (ENETS). Tali Centri sono così distribuiti: 4 a Milano, 1 a Verona, 1 a Bologna, 1 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 famigliari 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 loco-regionali, 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.

Considerata la rarità e l'eterogeneità clinica e biologica delle NEN, esperienza, competenza, centralizzazione della casistica possono giocare un ruolo importante. È ipotizzabile che un *team* di specialisti, tutti dedicati alle NEN, che discutano simultaneamente e preferibilmente il caso clinico del paziente 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/ITANET delle 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 ai quali 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 2019 (3), sintetizzata in tabella 1, determina il percorso diagnostico anatomo-patologico di GEP-NEN.

La classificazione OMS 2019, riprende il rationale della precedente classificazione 2017, che era limitata alle sole NEN pancreatiche, e ribadisce che **le GEP NEN sono sempre potenzialmente maligne** (4) ed indica che siano 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) e stadio clinico (TNM) (3-8).

Tabella 1. Classificazione OMS 2019

Diagnosi	G (Grading)	IM (Indice Mitotico)	Ki67%	Differenziazione
1. Tumore neuroendocrino (NET)	1	<2/10HPF*	≤ 2%	Ben differenziato
2. Tumore neuroendocrino (NET)	2	2-20/10HPF*	3-20%	Ben differenziato
3. Tumore neuroendocrino (NET)	3	>20/10HPF	>20%	Ben differenziato
3. Carcinoma neuroendocrino (NEC)		>20/10HPF*	>20%	Scarsamente differenziato
4. Neoplasie miste non neuroendocrine** – neuroendocrine (MiNEN)	-	-	-	Scarsamente Differenziato*** Ben differenziato ^o
5. 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).

^oin 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 annoverano come componente neuroendocrina il NEC e ricadono 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 Tab. 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 (G)

Il grading 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 immunostochimico che si ottiene misurando la percentuale di cellule neoplastiche con positività nucleare per l'anticorpo MIB-1 su 500-2.000 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 2019.

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 Ki-67 sono discordanti, la categoria prognostica associata è quella definita dal valore più alto

dei 2 (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 neoplasm*). 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 CD56 (N-CAM), PGP 9.5, 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 2).

Tabella 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, Islet-1, TTF1
Prognostico (per il <i>grading</i>)	Ki-67
“Predittivo” (per terapia con analoghi della somatostatina)	Recettore somatostatina sottotipo 2A (SSTR-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 immunocistochimico per NEN scarsamente differenziate può essere complicato dal fatto che presentano caratteri morfologici ed immunocistochimici che le apparentano 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 TTF-1 (origine polmonare) (28), CDX-2 (origine gastro-entero-pancreatica, con espressione più intensa ed estesa per le sedi intestinali) (29), Islet-1 (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, infatti sono descritte espressioni aberranti di TTF-1 (28), Islet1(31) e CDX-2 (32) in forme scarsamente differenziate di sedi extrapolmonari o extraintestinali.

La ricerca immunohistochemica dei SSTR è considerata opzionale, è ristretta al sottotipo 2 (SSTR-2) 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 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 (8° edizione) per le singole sedi (stomaco, ileo, appendice, colon-retto, pancreas) (34-36). La Società Europea delle Neoplasie Neuroendocrine (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 in un esame istologico* di una NEN possono essere

riassunti come segue:

1. Morfologia tumorale (ben differenziato o scarsamente differenziato)
2. Immunohistochemica 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. Board WCTE. Digestive System Tumours. 5 th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
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: International Agency for Research on Cancer; 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 S KY, 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. Ki67 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, Konukiewitz 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, 8th 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 markers 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 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 l'uso di inibitori della pompa protonica e la presenza di una gastrite cronica atrofica. Tali condizioni vanno rigorosamente investigate prima di attribuire una 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 ($< 55 \text{ mg/dl}$), ed elevati valori di C-peptide ($\geq 0,6 \text{ ng/ml}$) e proinsulin $\geq 5,0 \text{ pmol/l}$ 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, viene raccomandata la valutazione della glicemia ed il dosaggio del glucagone, che deve essere inappropriatamente elevato ($> 500-1000 \text{ pg/ml}$). 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 markers specifici, la Cg-A plasmatica è considerata il principale marker generico, ovvero utilizzabile indipendentemente dalla presenza di una attività secernente specifica del tumore e dalla 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 indicativo 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 usato nella pratica clinica in quanto non offre particolari benefici rispetto alla CgA ed in quanto la sua accuratezza e sensibilità sono limitate (11-12).

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.

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 deve essere adattata 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, infatti, ha 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 loco-regionale 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, perlopiù basati su casistiche con bassa numerosità di pazienti. Inoltre, recenti evidenze di letteratura (9-11) riportano che 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 e coll. hanno dimostrato una sensibilità ed una specificità della enteroclisi con 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). La entero-RM non è da preferire in questi casi, a meno di specifiche controindicazioni alla TC, a causa della minore versatilità nelle ricostruzioni multiplanari utili alla strategia chirurgica, per la 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*, 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. Rappeport 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, Yaghami 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):117-122
13. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennesson N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(3):629-633
14. Ali IT, Thomas C, Elbanna KY, Mohammed MF, Berger FH, Khosa F. Gastrointestinal Imaging: Emerging Role of DualEnergy Computed Tomography. *Curr Radiol Rep*. 2017

1.1.5 Diagnostica nucleare

La prima metodica medico nucleare impiegata con successo per lo studio delle NEN è stata la scintigrafia con ¹¹¹In-pentetreotide o OctreoScan® (SRS, somatostatin receptor scintigraphy) 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 (SSTR) sulle cellule neuroendocrine. Infatti, le cellule delle NEN, in particolare le forme ben differenziate, esprimono SSTR, soprattutto il sottotipo-2 (SSTR-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 accertata, per entrambe le indicazioni se di dimensioni e con espressione recettoriale adeguata, la dimostrazione in vivo dell'espressione dei SSTR 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 con analoghi radiomarcanti della somatostatina (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy) (10). L'imaging recettoriale (mediante SRS, SPECT/CT o PET/CT) con traccianti recettoriali analoghi della somatostatina (SA) 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 ^{68}Ga (^{68}Ga -SA) rappresenti la metodica di prima scelta, in considerazione della superiore accuratezza diagnostica rispetto sia alla SRS che alla SPECT/CT (7-9). Infine, è possibile in casi selezionati ricorrere all'impiego di radiofarmaci metabolici quali il ^{18}F -FDG o la ^{18}F -DOPA.

Imaging funzionale scintigrafico

L' ^{111}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, in clinica, di tomografi SPECT/CT 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/CT), 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 esprimono i SR in maniera bassa o variabile (forme scarsamente differenziate, neuroblastoma, feocromocitoma, insulinoma). 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'impegno della PET/CT con ⁶⁸Ga-SA.

Imaging funzionale PET/CT

Radiofarmaci recettoriali

PET/CT con ⁶⁸Ga-SA

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 PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi, ovvero radiofarmaci beta-emittenti (marcati con ⁶⁸Gallio) analoghi della

somatostatina (68Ga-SA) (7-9). I tre analoghi più comunemente usati in clinica sono 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide (68Ga-DOTA-TOC), 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotate (68Ga-DOTA-TATE) e 68Ga-DOTA-Nal3-octreotide (68Ga-DOTA-NOC). Tutti i sopracitati radiofarmaci presentano buona affinità per i SR-2 (soprattutto il DOTA-TATE) mentre solo il DOTA-NOC presenta un'affinità anche per i SR-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 PET/CT con 68Ga-SA 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 al centimetro, mentre è doveroso ricordare come tale vantaggio sia di entità più ridotta se vengono considerate le acquisizioni con nuovi tomografi SPECT/CT);
- 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/CT con 68Ga-SA un esame sempre più utilizzato nei centri specializzati e sicuramente la metodica di scelta per lo studio delle NEN ben differenziate in Europa. Negli USA, il DOTATATE ha recentemente ottenuto l'approvazione FDA (2017).

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 PET/CT con 68Ga-DOTA-peptidi (7-9).

Le indicazioni all'impiego della PET/CT con 68Ga-DOTA-SA (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 fisiologica distribuzione dei ^{68}Ga -DOTA-SA 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;11).

La corretta interpretazione della PET/CT con ^{68}Ga -DOTA-peptidi (8-9;10-12) 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 SR sono presenti sulle cellule linfoidi attivate), condizioni parafisiologiche (come, per 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/CT (circa 5mm), da lesioni con bassa o variabile espressione dei SR (per esempio neuroblastoma, carcinoma midollare della tiroide, lesioni neuroendocrine scarsamente differenziate).

Riguardo alla preparazione del paziente prima dell'esame PET/CT con ^{68}Ga -SA (8-9), non c'è consenso internazionale sul potenziale ruolo della concomitante terapia con analoghi freddi della somatostatina come fattore interferente sulla captazione dei ^{68}Ga -SA 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/CT 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/CT subito prima della dose mensile di analogo a lunga emivita.

Diversi studi confermano la superiorità della PET/CT con ^{68}Ga -SA 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/CT con ^{68}Ga -DOTA-TOC presentava una maggiore sensibilità (97%) rispetto alla TC (61%) e alla scintigrafia convenzionale con ^{111}In -pentetreotide (52%) per la rilevazione delle lesioni neuroendocrine soprattutto a livello linfonodale e scheletrico ed in sedi insolite,

come mammella, utero e prostata (13). Diversi studi successivi hanno confermato l'elevata accuratezza della PET/CT anche con altri tipi di tracciante ^{68}Ga -SA (DOTANOC e DOTATATE) (14-16) ed il loro impatto sul management clinico. Una recente revisione sistematica (16) che ha incluso dati di 1561 pazienti ha riportato una variazione del management nel 44% dei casi (range: 16-71%) dopo la ^{68}Ga -SA PET/CT, in linea con i risultati riportati in studi precedenti in casistiche molto più limitate (17).

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}Ga con isotopi che emettono una radiazione citotossica (^{177}Lu , ^{90}Y), possiamo utilizzare il DOTATOC e il DOTATATE anche per il trattamento delle NEN (18).

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

PET/CT con ^{68}Ga -antagonisti (^{68}Ga -SANT)

Recentemente, sono stati impiegati anche radiofarmaci PET/CT antagonisti della somatostatina (SANT) marcati con ^{68}Ga (^{68}Ga -SANT): i risultati preliminari, sia in vitro che in vivo, sono molto promettenti in quanto i SANT presentano maggiore affinità per i SR. Questo potrebbe avere un impatto per lo studio di forme NEN caratterizzate dalla scarsa/variabile espressione di SR (19) ed inoltre potrebbe avere un impatto notevole sull'efficacia della PRRT (20).

PET/CT con ^{68}Ga -exendin

^{68}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 dal fatto che solo

il 20% esprime i SR). Le evidenze preliminari supportano il ruolo di questo nuovo radiofarmaco per l'identificazione pre-operatoria dell'insulinoma occulto (sensibilità riportata pari a 97,7%) (21-22).

Radiofarmaci metabolici

Oltre ai radiofarmaci recettoriali, i radiofarmaci PET/CT di uso clinico che marcano il metabolismo delle cellule neuroendocrine, sono rappresentati dalla 18F-DOPA (la cui captazione riflette il metabolismo delle amine biogene) e dal 18F-FDG (la cui captazione corrisponde al metabolismo glucidico cellulare). Molti altri radiofarmaci sono stati impiegati per lo studio delle NEN (tra cui la 11C-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.

18F-DOPA

Un'ampia letteratura dimostra l'elevata sensibilità ed accuratezza diagnostica della PET con 18F-DOPA per l'identificazione di forme NEN ben differenziate e la sua superiorità rispetto alle metodiche di imaging convenzionale (23). Si deve ricordare, tuttavia, che la fisiologica distribuzione della 18F-DOPA a livello pancreatico limita la possibilità di studiare tumori in questa sede. Inoltre, data la riportata inferiorità della 18F-DOPA rispetto alla PET/CT con 68Ga-SA nello studio delle NEN che esprimono i SR (24) e le difficoltà tecniche della sua sintesi, il suo impiego clinico è principalmente rivolto allo studio di forme NEN caratterizzate da bassa/variabile espressione dei SR (per esempio neuroblastoma, feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide) (9).

PET con 18F-FDG

La sensibilità della PET/CT con 18F-FDG per le NEN G1-G2 è generalmente bassa (58% in uno studio prospettico su 96 pazienti) (7;9;25) in quanto le cellule tumorali neuroendocrine ben differenziate sono caratterizzate da un basso metabolismo glucidico. Al contrario, le NEN G3 presentano un'elevata avidità per l'FDG (26). Analogamente ad altri tumori solidi, l'avidità per l'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, Ki67, CgA, e la presenza di metastasi epatiche, l'unico parametro che correlava con la prognosi era la positività alla PET con 18F-FDG (27). La PET/CT 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/CT 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) in accordo con i risultati degli studi più recenti (28-29).

Quesito 1. Nella stadiazione dei GEP-NET è preferibile l'utilizzo della PET/CT con 68Ga-peptidi rispetto alla scintigrafia con 111In-Pentetreotide?

La PET/CT con 68Ga-SA rappresenta la metodica di scelta per lo studio delle lesioni GEP NEN che esprimono i SSTR. 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/CT.

Dei 129 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 4 studi sono stati inclusi: una revisione sistematica di studi di accuratezza diagnostica e tre studi di accuratezza diagnostica inclusi nella revisione sistematica (30-33).

Una recentissima meta-analisi (30) ha confrontato il ruolo del 68Ga-DOTA-TATE con l'Octreotide 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: meta-analisi, revisioni sistematiche, case report o studi con meno di 10 soggetti o che non prevedevano un confronto diretto tra DOTATATE e Octreotide 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, Cochrane Reviews electronic databases, and gray literature from January 1999 to September 29, 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/CT con l'Octreoscan nella stessa popolazione di pazienti e hanno dimostrato la superiorità del 68Ga-DOTATATE rispetto all'Octreotide (range sensibilità 87-100%; range specificità 86-100%). In particolare, Hofman 2012 (31) hanno confrontato l'octreotide SPECT/CT con il 68Ga-DOTATATE: la PET/CT ha fornito informazioni aggiuntive in 33/40 pazienti (83%); inoltre in un'analisi condotta per lesione, il 68Ga-DOTATATE ha identificato la presenza di 90 sedi aggiuntive di malattia. Srirajaskanthan 2010 (32) hanno studiato i risultati ottenuti con la 68Ga-DOTATATE PET/CT in 51 pazienti con octreotide SPECT negativa (35) o equivoca (16): la PET/CT ha identificato un numero di lesioni significativamente superiore (168/226 lesioni, $p < 0.001$). Deppen 2016 (33) hanno riportato come la PET con 68Ga-DOTATATE sia molto più accurata (0.94; 95% CI, 0.89–1.00) dell'octreotide (0.82; 95% CI, 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-DOTATATE PET/CT 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 mancavano informazioni specifiche di confronto delle immagini fra le metodiche utilizzate. Score medio ottenuto dagli studi mediante QUADAS = 7.8 (95% CI, 6.7–9.1).

Bilancio beneficio/danno: la PET/CT con radiofarmaci analoghi della somatostatina ha una maggiore accuratezza nella 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 (<5mm).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nella stadiazione dei GEP-NET, l'utilizzo della PET/CT con 68Ga-peptidi dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla scintigrafia con 111In-Pentetreotide (30-33).	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 PET/CT FDG verso la sola stadiazione e caratterizzazione recettoriale con PET/CT con 68Ga-peptidi?

A nostra conoscenza ad oggi non esistono studi che specificatamente includano unicamente pazienti sottoposti a PET/CT con doppio tracciante (68Ga-SA e 18F-FDG PET/CT) 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 (27-29;34) che valutano il ruolo dell'FDG nei pazienti con NEN o che confrontano l'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 18F-FDG in 98 pazienti con NEN (27): la positività al tracciante glucomimetico risulta un importante fattore di rischio che riduce la PFS (la presenza di FDG positività è associata ad un significativo rischio di morte: HR 10.3 [95%CI: 1,3-78,9]). 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 2016 (28). In un gruppo di 66 pazienti candidati alla PRRT (e quindi tutti con confermata espressione di SR all'imaging recettoriale), la 68Ga-SA (DOTATOC) PET/CT è stata effettuata prima dell'inizio della PRRT e ripetuta a 3 mesi dopo la fine della PRRT e a 6 e a 9 mesi. La PET/CT con FDG è stata effettuata entro due mesi dallo scan con 68Ga-SA. Il range del follow-up è stato di 11.8-80.0 mesi. Poco meno della metà dei pazienti sono sempre stati FDG negativi (42.2%; 28 pazienti). Il 36.4% (24 pazienti) sono sempre stati FDG positivi (di questi, 5 erano G1), il 13.6% (9 pazienti) sono diventati FDG-positivi durante il follow-up (di questi, 2 erano G1) ed il 7.6% (5 pazienti) erano FDG-positivi all'inizio ma sono diventati FDG-negativi durante il follow-up (tutti erano G2). Gli autori concludono che la positività all'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. 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 2017 (29) hanno retrospettivamente valutato 104 pazienti NEN (G1=36, G2=40, G3=28): sono stati confrontati i risultati della PET/CT con 18F-FDG e con 68Ga-SA (DOTATATE) ed i relativi SUV sono stati correlati con il grading, la Cromogranina A e il Ki67 e l'impatto sul management clinico. La PET/CT con 18F-FDG e con 68Ga-SA (DOTATATE) sono risultate essere discordanti in 65/104 casi, mentre il management è stato modificato in 22 casi sulla base dell'esito dell'FDG, in 32 casi sui risultati forniti da entrambi i traccianti e in 50 casi sulla base dei risultati della 68Ga-SA (DOTATATE). Gli autori concludono che l'FDG non ha avuto alcun impatto nei tumori G1, un impatto moderato nei G2, importante nei G3. Un potenziale limite dello studio è quello di avere 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) forme a primitività ignota.

Nello studio di Sharma 2014 sono stati inclusi 37 pazienti con NET ben differenziato ad origine polmonare o del tratto GEP e sottoposti a PET con 68Ga-DOTANOC e FDG. Endpoint dello studio era la PFS. La PET con 68Ga-DOTANOC è risultata positiva in tutti i pazienti, mentre la PET con FDG è risultata positiva in 21/37 pazienti. All'analisi multivariata, l'unico fattore predittivo di PFS è risultato essere il SUV max della 68Ga-PET (HR 0.122, 95% CI 0.019 - 0.779; P = 0.026), risultando pertanto superiore al SUV max della PET-FDG ed agli altri fattori prognostici clinico-patologici convenzionali (34).

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/CT 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 anatomico-patologica del grading e l'esecuzione della PET/CT con doppio tracciante (quindi risulta impossibile dirimere il ruolo della PET con 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 dell'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 SR-positiva nei quali venga indentificato un focus 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/CT con doppio tracciante, in particolare nei pazienti con NEN ben differenziati (grado 1 e 2) (35).

Le attuali linee guida internazionali (ENETS, EANM), basate sull'opinione di esperti nella gestione multidisciplinare della malattia, indicano un ruolo per l'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-SA fredde). Il ruolo della PET/CT 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 PET/CT con ⁶⁸Ga-SA nelle forme G3 risulta non chiaro. Le forme G3 comprendono due gruppi di pazienti (36): 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 Ki67<55% (ovvero nelle forme che presentano un comportamento clinico più simile ai G2), mentre nelle forme G3 con Ki67>55%, considerando l'aggressività clinica che le caratterizza, la dimostrazione della presenza di SR, tra l'altro generalmente bassa, non determinerà un significativo impatto sul management.

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

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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 PET/CT con ⁶⁸ Ga-peptidi può essere preso in considerazione in casi selezionati (27-29;34).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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. Neuroendocrinology. 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):1588-1601.
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. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ambrosini V, Campana D, Tomasetti P, et al. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(Suppl 1):S52-60.
15. 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.
16. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with ⁶⁸Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting localized insulinoma: A prospective cohort study. *J Nucl Med*. 2016;57(5):715-20.
22. Antwi K, Fani M, Nicolas G, et al. Localization of Hidden Insulinomas with ⁶⁸Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: A pilot study. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1075-8.
23. 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.
24. Ambrosini V, Tomasetti P, Castellucci P, et al. Comparison between ⁶⁸Ga-DOTA-NOC and ¹⁸F-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.
25. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2010;51(5):704-12.
26. Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1927-32.
27. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):978-85.
28. Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of (⁶⁸)Ga-DOTA-TOC and (¹⁸)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.
29. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017;58(1): 91-6.
30. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹In-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.
31. 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.
32. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51:875-82.
33. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and efficacy of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging and treatment management of neuroendocrine tumors *J Nucl Med*. 2016;57(5):708-14.

34. Sharma P, Naswa N, Kc SS, et al. Comparison of the prognostic values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(12):2194-202.
35. 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.
36. Fazio N, Milione M. Gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: The NET G3 subcategory is a reality. *The 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 radicalmente resecata (1-3).

Pertanto, in linea generale, nei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva radicale e che non abbiano evidenza macroscopica di malattia a distanza, 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti con GEP-NET non funzionante sottoposti a chirurgia radicale, il trattamento adiuvante con SSA non dovrebbe essere preso in considerazione (1-3).	Condizionata a sfavore
COI: Prof. M. Falconi astenuto dalla votazione della raccomandazione		

*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 esprimenti i recettori della somatostatina è indicato il trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina rispetto al wait and see?*

Dei 384 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 3 tre studi di efficacia sono stati inclusi (4-6). Lo studio CLARINET pubblicato da Caplin 2014 (4), è uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico, di fase 3, 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 esprime 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 vers 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; 95% CI, 0.30-0.73). Il tasso di PFS stimato a 24 mesi nel braccio lanreotide era del 65% (95% CI, 54.0-74.1) rispetto al 33% del braccio placebo (95% CI, 23.0-43.3). 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 </> 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. Nello specifico, 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 2009 (6), trial randomizzato (1:1), doppio cieco, controllato vs placebo, multicentrico, è stato condotto su un campione di 85 pazienti affetti da NET del midgut (piccolo intestino o colon prossimale) o a primitività occulta, localmente avanzata non resecabile o metastatica. 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 presentavano Ki-67 <2% (41 nel braccio di trattamento e 40 nel braccio placebo) ed il 12% dei pazienti arruolati avevano 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 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; 95% CI, 0.20 to 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'hazard ratio* per OS è stata di 0.81 (95% CI, 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 (OIS 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 (IC 95% 30.9-68.0). 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 (IC 95% 10.1, non calcolabile). Tra i 15 pazienti senza PD dopo 96 settimane di placebo nello studio principale, solo tre 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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).	Forte a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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.
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, ed 4. 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 (per esempio radiazione β^-) 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).

Attualmente i radiofarmaci impiegati per la PRRT sono ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE, che rappresentano rispettivamente la controparte teranostica del ^{68}Ga -DOTATOC e del ^{68}Ga -DOTATATE (1).

La PRRT con ^{90}Y -DOTATOC o ^{177}Lu -DOTATATE 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 (5-11).

L'EANM (*European Nuclear Medicine Association*), IAEA (*International Atomic Energy Agency*) e SNMMI (*Society of Nuclear Medicine and mMolecular 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 PET/CT con ^{68}Ga -SA), 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}Y -DOTATOC, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, è raccomandato l'uso di ^{177}Lu -DOTATATE (nel

qual caso possono essere tollerati livelli di creatinina ≤ 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 aminoacidi 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}Lu -DOTATATE, $<90,000/\mu\text{l}$ per il ^{90}Y -DOTATOC, globuli rossi $<3000000/\mu\text{l}$.

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 (12).

La combinazione di trattamento con ^{90}Y -DOTATOC e ^{177}Lu -DOTATATE è stata proposta per agire sia su lesioni di grandi che di piccole dimensioni, sfruttando la diversa penetrazione tissutale dei due isotopi (13-15).

In una recente metanalisi si sono osservati più alti tassi di risposta con l'impiego combinato dei due radiofarmaci ($^{177}\text{Lu}+^{90}\text{Y}$ -DOTATOC e ^{177}Lu -DOTATATE + ^{90}Y -DOTATOC 42.11 e 66.67%), rispetto al loro impiego separato (^{177}Lu -DOTATATE da 27.63 a 57.35%; ^{90}Y -DOTATOC da 22.81 a 56.1% (16).

Due studi pubblicati nel 2017 hanno fornito la base per l'approvazione del trattamento con ^{177}Lu -DOTATATE da parte della FDA (U.S. Food and Drug Administration) e dell'EMA (agenzia del farmaco europea) (17-18).

Sulla base dei risultati di questi studi, le linee guida indicano l'impiego della PRRT in seconda linea o a progressione di malattia (19-20).

Attualmente diversi aspetti sono oggetto di dibattito circa l'impegno della PRRT, in particolare l'impiego di schemi di trattamento personalizzato sulla base della funzionalità renale del paziente (21-22), la sequenzialità del trattamento, con possibile impiego sperimentale in prima linea e non solo in caso di progressione di malattia (23), l'uso combinato con la chemioterapia in pazienti con lesioni poco differenziate concomitanti (24), l'impiego della PET/CT 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 (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 177Lu-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 3, randomizzato, multicentrico, in aperto, a gruppi paralleli, che ha confrontato la PRRT con 177Lu-DOTATATE con Octreotide LAR 60 mg in pazienti con tumore neuroendocrino del piccolo intestino metastatico o localmente avanzato, non resecabile ed in progressione entro i 3 anni precedenti dopo una terapia di I 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.

Il trattamento con 177Lu-DOTATATE prevedeva 4 somministrazioni ad intervalli di 8 settimane per una dose cumulativa di 29.6 GBq in aggiunta alla terapia con Octreotide LAR 30. Il gruppo di controllo prevedeva la somministrazione di Octreotide LAR 60 mg ogni 4 settimane. 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. Sono stati arruolati 229 pazienti. La percentuale stimata di PFS a 20 mesi è stata del 65.2% nel braccio sperimentale versus 10.8% nel braccio di controllo (95% CI, 50 – 76.8), con una PFS mediana che non è stata raggiunta nel braccio sperimentale (95% CI, 5.8 – 9.1) mentre è stata di 8.4 mesi nel braccio di controllo (HR 0.21; 95% CI, 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 versus 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 nel 1%, 2%, and 9% dei pazienti) in assenza di tossicità renale (27).

Limiti: lo studio, 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 elevate espressione recettoriale, con limitati effetti collaterali severi, e possibilità così di cronicizzare/stabilizzare la malattia laddove non venga ottenuta una risposta completa (meno frequente). 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 FDG-positiva a maggiore aggressività che condiziona una prognosi più severa. 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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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 dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (27).	Forte a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-16.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):179-91.
- Yordanova A, Mayer K, Brossart P, et al. Safety of multiple repeated cycles of ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1207-14.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;20;23(12):2754-62.
- Yordanova A, Mayer K, Brossart P, et al. Safety of multiple repeated cycles of ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1207-14.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;20;23(12):2754-62.
- Pauwels S, Barone R, Walrand S, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005;46(Suppl 1):92S-8.

8. 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.
9. 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.
10. Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers MHGP, et al. Persistent hematologic dysfunction after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: Incidence, course, and predicting factors in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2018;59(3):452-8.
11. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1480-9.
12. Kim S-J, Pak K, Koo PJ, et al. The efficacy of (¹⁷⁷)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.
13. de Jong M, Breeman WAP, Valkema R, et al. Combination radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005;46(Suppl 1):13S-7.
14. Kunikowska J, Królicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with ⁹⁰Y-DOTATATE and tandem ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(10):1788-97.
15. 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.
16. 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.
17. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017;23(16):4617-24.
18. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
19. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):119-24.
20. 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.
21. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with ¹⁷⁷Lu-D DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(3):490-9.
22. Del Prete M, Buteau F-A, Arsenault F, et al. Personalized ¹⁷⁷Lu-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.
23. van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, et al. Neoadjuvant treatment of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015;56(11):1647-53.
24. 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.
25. 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.
26. Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):881-8.
27. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.

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 elevato (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 Ki67 del 50%, con 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, è attualmente in corso lo studio italiano di fase II randomizzato, non comparativo (SENECA), in cui pazienti con GEP-NEC o NEC polmonari, in progressione dopo una prima linea a base di platino vengono randomizzati a ricevere FOLFIRI o CAPTEM (11).

Quesito 6. *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?*

Tabella 3. Riassuntiva degli studi pubblicati di pazienti con GEP-NEC avanzato trattati con chemioterapia con platino/etoposide.

Bibliografia	Disegno	Schedula	N°	RR, %	SD, %	PD, %	PFS, m	Mediana OS, m
Moertel 1991 (12)	Retr. Monoc.	Cisplatino/etoposide	18	67	33	0	8	19

Mitry 1999 (5)	Retr.	Cisplatino/etoposide	41 (27 GEP- NEC)	42	34	24	9	15
Hainsworth 2006 (13) Primitivo sconosciuto	Prosp. Fase II	Carboplatin/ etoposide/paclitaxel	78	53	30	9	7.5	14.5
Sorbye 2013(14)	Retr. Multic.	Cisplatino/etoposide o Carboplatin/etoposide	252	31	33	36	4	11
Yamaguchi 2014 (15)	Retr. Multic.	Cisplatino/etoposide o Irinotecan/etoposide	258	50/28			5.2	11.5
Iwasa 2010 (7)	Retr. Monoc.	Cisplatino/etoposide	21	14	48	38	1.8	5.8
Heetfeld 2015 (16)	Retr. Multic.	Cisplatin/etoposide o Carboplatin/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 5.0 NEC G3	NR NET G3 - 16.4 NEC G3
Bongiovanni 2015 (17)	Retr. Monoc.	Cisplatin/etoposide o Carboplatin/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, 8 serie di casi retrospettive/prospettiche, provenienti da uno o più centri, sono stati inclusi (5;7;12-17).

Nel 1991 Moertel e collaboratori hanno trattato 45 pazienti con NEN metastatiche, 14 delle quali del tratto GEP. Il regime consisteva in 130 mg/m²/die di VP-16 per 3 giorni e 45 mg/m²/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 gastroentero-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 (12).

Nel 1999 in un'analisi retrospettiva francese 53 pazienti con NEN avanzate hanno ricevuto CDDP 100 mg/m² il giorno 1 + VP-16 100 mg/m²/die per 3 gg, ogni 3 settimane. Quarantuno pazienti 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%). Il PFS mediano 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/m² gg 1 e il VP-16 a 100 mg/m²/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 scarsi PFS (1.8 mesi) e OS (5.8 mesi), e 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 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 (13).

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 (14). Sono stati identificati 252 pazienti di cui 53 hanno ricevuto best supportive care (BSC), 129 CDDP + VP-16, 67 carboplatino + VP16, 28 carboplatino + VP16 + 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 Ki67 < 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 Ki67 > 55%.

Nello studio di Yamaguchi 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 (15).

Nello studio di Heetfeld 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 da NET G3. La DCR (68% vs 33%; $p = 0.03$) e la PFS (5.0 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) (16).

Nello studio di Bongiovanni 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 OS mediana sono risultate rispettivamente di 10.9 e 13.5 mesi (17).

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 funzionalità d'organo conservata.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 >20% con morfologia scarsamente differenziata, un regime chemioterapico di combinazione cis/carboplatino + etoposide può essere preso in considerazione come terapia sistemica di prima linea (5;7;12-17).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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, 2 serie di casi retrospettive sono state incluse (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 Ki67 più alto) e una 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 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
--------------------------------	-----------------	-------------------------------------

Molto bassa	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 come terapia sistemica di prima linea rispetto alla combinazione cis/carboplatino + etoposide (8;14).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 TMZ, 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, 3 serie di casi retrospettive sono state incluse (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 del 62% (9). Uno studio retrospettivo ha valutato la combinazione di oxaliplatino e fluoruracile (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 al Q.7 (pag. 38), Welin et al hanno trattato 25 pazienti con 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 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 buona funzionalità d'organo regimi.

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

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	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 TMZ, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine può essere preso in considerazione (9-11).	Condizionata a favore
COI: Dr. T. Ibrahim astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol.1).
2. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al. Gastroenteropancreatic high grade neuroendocrine carcinoma. Cancer 2014;120:2814-23.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. Cancer. 2001;92(5):1101-7.
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.
8. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, et al. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. Cancer. 2011;117(20):4617-22.

9. 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. 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.
13. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. 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.
14. 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.
15. 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 Sep;105(9):1176-81.
16. 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.
17. Bongiovanni A, Riva N, Ricci M, et al. First-line chemotherapy in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *Oncotargets 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 loco-regionali comprendono la chirurgia (LR) e le terapie loco-regionali (es. ablazione, embolizzazione trans-arteriosa (TAE), chemioembolizzazione (TACE) e radioembolizzazione (TARE)). In casi accuratamente selezionati con metastasi diffuse e non reseccabili, 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 3 sottogruppi di pazienti:

Tipo I: pazienti con malattia singola;

Tipo II: pazienti malattia mono lobare + 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 loco-regionali 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 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 (FLR: future liver remnant) 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 loco-regionali, ai fini di evitare procedure impegnative con significativa morbilità 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 viene mantenuto un *future liver remnant* FLR $\geq 25\%$ del volume totale del fegato e un rapporto residuo tra volume e peso corporeo ≥ 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 grava di 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 "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 > 50% del parenchima epatico, e vascolare (arterioso, portale o la 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 > 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 sviluppano 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 tre serie di casi retrospettive successive alla revisione sistematica (6;9-11). Lo studio pubblicato da Saxena 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 morbilità/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 riportati di RFS 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 pazienti 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 riguardanti 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 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 citoriduttrice 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
--------------------------------	-----------------	-------------------------------------

Molto Bassa	Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, con metastasi potenzialmente resecabili ed in cui si prevede di asportare > 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 una opzione terapeutica da discutere con il paziente. Lo scopo è il controllo locale della malattia, l'allungamento della PFS ed il controllo dei sintomi ormonali (12). Esistono pochi studi comparativi tra le varie terapie endoarteriose che includono l'embolizzazione (TAE), la chemioembolizzazione convenzionale (c-TACE) o con particelle a rilascio di farmaco (DEB-TACE) e la radioembolizzazione con Yttrio-90 (TARE).

Dei 290 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 3 serie di casi sono state incluse (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 III/IV 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 ($p = .04$) e alla TARE ($p = .032$). Infine, un trial randomizzato a tre bracci, con l'obiettivo di comparare TAE, c-TACE 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 e, 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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, una 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 sia con RM.

La RM con mdc convenzionale (non epatospecifico) ha una sensibilità e specificità (rispettivamente circa 81% e 97.2%) superiori rispetto alla TC (rispettivamente circa 74.8% e 95.6%) nell'identificazione e caratterizzazione delle metastasi epatiche (20), in particolare nei pazienti in trattamento che sviluppino una steatosi epatica (21) o in pazienti con lesioni epatiche di più piccole dimensioni (<5mm).

La sensibilità della RM è incrementata dall'uso del mdc epatospecifico, in particolare l'acido gadoxetico disodico (Gd-EOB-DTPA). Tale evidenza è supportata da diversi studi (19-23), compresa una meta-analisi (23), nei pazienti con metastasi epatiche da colon-retto, o, più in generale, ipovascolari rispetto al parenchima epatico normale.

Dei 16 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 5 studi di accuratezza diagnostica sono stati inclusi (24-28).

Questi sono retrospettivi e su casistiche poco numerose, focalizzati sull'utilizzo della RM con Gd-EOB-DTPA nell'identificazione di metastasi epatiche da NET. Non si tratta di studi comparativi con altre metodiche, bensì di valutazioni tecniche che dimostrano l'utilità della fase epatospecifica nella diagnosi e nel follow-up delle lesioni metastatiche epatiche da NET, rilevando in particolare la bassa variabilità inter-osservatore e maggiore confidenza nella misurazione delle dimensioni delle lesioni in fase epatobiliare, dovuta principalmente al maggior contrasto tra la lesione metastatica e il parenchima epatico.

Analogamente a quanto osservato nelle metastasi epatiche da altri tumori, anche per le lesioni secondarie epatiche da NET si ritiene che la più alta accuratezza diagnostica, considerando la riduzione dei falsi positivi e falsi negativi, la si ottenga con la combinazione del Mdc epatospecifico (Gd-EOB-DTPA) con le sequenze pesate in diffusione (DWI), come riportato in un recente studio retrospettivo, ove la valutazione combinata ha raggiunto una sensibilità del 86% e una specificità del 94% (27).

Limiti: natura retrospettiva degli studi ad alto rischio di bias, su casistiche poco numerose; studi non comparativi con altre metodiche (Imprecision e Indirectness).

Bilancio beneficio/danno: in virtù della maggior accuratezza rispetto ad altre metodiche quali la TC, la RM epatica può trovare indicazione nello studio delle metastasi epatiche da NET, soprattutto se con mdc epatospecifico e con sequenze pesate in diffusione (DWI).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	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 (24-28).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 (31-33).

La revisione del database UNOS (United Network for Organ Sharing) 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 osservate differenze significative di OS nei pazienti di età > o < a 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%) (34).

Le Treut 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. Nel complesso, la OS e la DFS a 5 anni sono stati 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 superiore ai 45 anni e 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 ≤1 sono stati del 79% e 57%, rispettivamente, mentre in quelli con score ≥ 2 sono stati del 35% e 19% rispettivamente (35).

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. 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 sei 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% versus 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 tutt'ora 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	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 sei mesi, tumore primitivo radicalmente asportato e assenza assoluta di malattia extraepatica, il trapianto di fegato può essere preso in considerazione previa discussione multidisciplinare (5;32-33).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. 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.

2. 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.
3. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-e21.
4. 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.
5. 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):2892-2902.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Egger ME, Armstrong E, Martin RC 2nd, 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. Gulpinar B, Peker E, Soydal C, et al. Can we differentiate histologic subtypes of neuroendocrine tumour liver metastases at a single phase contrast-enhanced CT-correlation with Ga-68 DOTATATE PET/CT findings. *Br J Radiol.* 2020;93(1106):20190735.
19. Floriani I, Torri V, Rulli E, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(1):19-31.
20. Tsurusaki M, Sofue K, Murakami T. Current evidence for the diagnostic value of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for liver metastasis. *Hepatol Res.* 2016;46(9):853-61.
21. Granata V, Fusco R, Maio F, et al. Qualitative assessment of EOB-GD-DTPA and Gd-BT-DO3A MR contrast studies in HCC patients and colorectal liver metastases. *Infect Agent Cancer.* 2019;14:40.
22. Kim YK, Lee MW, Lee WJ et al. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3- T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (≤ 1.5 cm in diameter). *Invest Radiol.* 47:159-66.
23. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, et al. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol.* 26:4595-615.
24. Sankowski AJ, Ćwikla JB, Nowicki ML, et al. The clinical value of MRI using single-shot echoplanar DWI to identify liver involvement in patients with advanced gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs), compared to FSE T2 and FFE T1 weighted image after i.v. Gd-EOB-DTPA contrast enhancement. *Med Sci Monit.* 2012;18(5):MT33-40.
25. Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, et al. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. *Abdom Radiol.* 2018;43:2329-39.

26. 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.
27. Hayoz R, Vietti-Violi 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;10.1007/s00330-020-06930-6.
28. Morse B, Jeong D, Thomas K, et al. Magnetic resonance imaging of neuroendocrine tumor hepatic metastases: Does hepatobiliary phase imaging improve lesion conspicuity and interobserver agreement of lesion measurements? *Pancreas* 2017;46(9):1219-24.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

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-dipendente (tipo I / II) o gastrina-indipendente (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 sviluppatasi 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 Ki67

(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 dalla atrofia della mucosa acido-secernevole 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 una 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 MEN-1)

Rappresentano il 5% circa delle NEN gastriche. Come quelle di tipo I, originano dalle cellule ECL e sono lesioni legate alla ipersecrezione di gastrina, da gastrinoma (con ZES) come parte del quadro clinico di una MEN 1.

Sono riscontrati in circa il 25% dei pazienti con ZES in MEN 1.

Si presentano come lesioni multiple polipoidi, di dimensioni di 1-2 cm. La maggior parte delle NEN di tipo 2, 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 della 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 1 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 superiori ad 1 cm (4). Dalla ricerca della letteratura, dei 250 record trovati dopo esclusione dei duplicati, un solo studio è stato incluso (5): si tratta di una revisione sistematica (5) 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. Sei studi erano prospettici e due retrospettivi. Quattro studi hanno utilizzato l'octreotide, tre hanno coinvolto sia lanreotide che octreotide, mentre in uno studio non è stato specificato quale tipo di analogo è stato utilizzato. L'SSA utilizzato ed il dosaggio variava notevolmente tra gli studi. Per l'octreotide da 20 mg a 30 mg per 28 giorni; per il lanreotide, le dosi utilizzate variavano 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% a 100%. Nessuna meta-analisi è stata eseguita a causa della significativa eterogeneità degli studi. Lo studio con il tasso di risposta più elevato comprendeva solo tre pazienti e quindi questo risultato dovrebbe essere interpretato con estrema cautela. Quando venivano considerati solo i sei 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 una opzione praticabile per gNET-1, 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 della ipersecrezione acida è possibile in tutti i pazienti con ZES mediante l'utilizzo di farmaci che controllano l'ipersecrezione acida (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 antiproliferativo 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, 4 studi retrospettivi non comparativi sono stati inclusi (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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 reports 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 raccomandato 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 indicato pertanto per il trattamento della ipergastrinemia.

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

I pazienti con ZES/MEN-I 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 dalla Tomasetti sono stati inclusi 3 pazienti con multipli NET gastrici di tipo II e

ZES/MEN-1 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 MEN-I. 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei carcinoidi 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		

Bibliografia

1. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, et al. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):659-73.
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. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms Barcelona Consensus Conference participants. *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.

1.3 NEN del duodeno

Quesito 16. *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 dm compreso tra 1 e 2 cm. Alcuni fattori sembrerebbero correlare con la capacità di metastatizzazione: dm >1cm, infiltrazione della sottomucosa, grading G3 e l'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, 2 serie di casi retrospettive sono state incluse (4-5).

Lo studio pubblicato da Margonis 2016 parte dall'analisi di un database multicentrico su 146 pazienti sottoposti a resezione per NET duodenali: 57 (39%) hanno eseguito la resezione chirurgica locale, 50 (34.3%) pazienti sono sottoposti a DCP e 39 (26.7%) pazienti 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 dalla aggressività della malattia e non dal tipo di procedura utilizzato e consigliano dunque la resezione endoscopica e l'asportazione locale per tumori ≤ 1.5 cm, riservando la DCP alle lesioni di dimensione maggiore e/o non suscettibili di un approccio più locale (4).

Zyromski 2001 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). 18 dei 19 pazienti con NET < 2 cm 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 < 2cm; 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 muscolaris propria, la resezione endoscopica o locale può essere adeguata. Per quelli con alto Ki-67, coinvolgimento della muscolaris propria e presenza di malattia linfonodale, è indicato 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 4. Scelte terapeutiche analizzate:

Dimensioni della lesione	Status linfonodale	Ki-index	grading	Infiltrazione muscolaris propria	Intervento consigliato
< 2 cm	no	< 20%	G1-G2	no	Resezione endoscopica
< 2 cm	no	< 20%	G1-G2	si	Resezione locale
>2 cm	si	> 20%	G3	si	DCP

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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.* 5(6):588–93.

1.4 NEN del pancreas

Quesito 17. 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, etc) o, più in generale, che identificano i fattori predittivi di malignità.

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

Lo studio pubblicato da Bettini 2011 (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 versus non incidentale: OR=1 versus 3.005-95% CI, 1.408-6104; $P=0.002$; ≤ 2 cm versus >2 cm: OR=1 versus 5437-95% CI, 2697-10962; $P<0.0001$). 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 ≤ 2 cm ($P<0.0001$). Anche la sopravvivenza libera da malattia risulta migliore nei pazienti con PanNET incidentali e con diametro ≤ 2 cm rispetto a tutti gli altri ($P=0.031$). In conclusione, lo studio dimostra che i PanNET ≤ 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 2020 (4) è una revisione sistematica e metanalisi di 98 studi retrospettivi comprendenti 13374 pazienti affetti da PanNET sottoposti a resezione pancreatica. Lo scopo dello studio è quello di valutare il significato prognostico delle metastasi linfonodali. In sedici studi valutati, la percentuale di metastasi linfonodali nei PanNET non funzionanti di diametro tra 0 e 2 cm è risultata dell'11.2% (range 2.0-37.5%). Inoltre, i pazienti con metastasi linfonodali presentavano peggiore sopravvivenza libera da malattia (HR=6.06, 95% CI, 4.22-8.69; $P<0.001$) e sopravvivenza globale (HR=4.98, 95% CI, 2.81-8.83; $P<0.001$). In conclusione, lo studio dimostra che anche i PanNET ≤ 2 cm hanno probabilità (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 2017 (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 ≤ 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 ≤ 2 cm versus 25% dei PanNET >2 cm) (≤ 2 cm versus >2 cm, G2-3, OR=6.5; 95% CI, 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, 95% CI, da -0.3 a -0.2; $P<0.001$) che la Disability-adjusted Life Year (DALY; -0.2, 95% CI, 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 2019 (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; 95% CI, 0.098-0.750; $P=0.012$), grading (HR=1.949; 95% CI, 1.337-2.842; $P=0.001$), metastasi linfonodali (HR=2.161; 95% CI, 1.306-3.575; $P=0.003$) e invasione vascolare microscopica (HR=2.862; 95% CI, 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; 95% CI, 2.362-15.015), grading (HR=5.232; 95% CI, 3.183-8.599) e metastasi epatiche sincrone (HR=3.114; 95% CI, 1.761-5.505). I tumori G1 hanno una probabilità di essere vivi a 5 anni del 98%, i G2 del 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; 95% CI, 3.675-14.353; $P<0.001$) e l'invasione perineurale (HR=3.869; 95% CI, 2.095-7.136; $P<0.001$). L'unico fattore predittivo di sopravvivenza relativo alla malattia è il grading (HR=13.073; 95% CI, 3.657-46.730). I tumori G1 hanno una probabilità di essere vivi a 5 anni del 98.6%, i G2 del 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 2018 (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. 611 pazienti sono stati inclusi con un follow-up mediano di 25.7 mesi. All'analisi multivariata, i fattori correlati alla sopravvivenza erano grading G3 (HR=7.23, 95% CI, 3.25-16.13; P<0.001) e la resezione pancreaticca (HR=0.12, 95% CI, 0.05-0.30; P<0.001). Un sottogruppo di 115 PanNET erano ≤ 2 cm: 95 sottoposti a resezione pancreaticca, 20 sottoposti a sorveglianza. In questo sottogruppo, un beneficio significativo viene determinato dalla resezione pancreaticca rispetto alla sorveglianza (91% versus 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 solo 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 2019 (8) è uno studio retrospettivo che considera i PanNET asintomatici ≤ 2 cm estratti dal Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 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 pancreaticca, 71 sottoposti a follow-up. La sopravvivenza globale risulta significativamente migliore nei pazienti sottoposti a chirurgia rispetto a quelli non operati (HR=0.32, 95% CI 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 eterogeneity).

Lo studio pubblicato da Chivukula 2020. (9) è uno studio retrospettivo che considera i PanNET asintomatici ≤ 2 cm estratti dal National Cancer Database (NCDB) nel periodo 2004-2014, allo scopo di valutare i risultati della resezione pancreatica. 3243 pazienti con PanNET ≤ 2 cm sono stati diagnosticati: 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, 95% CI, 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, 95% CI, 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 2017 (10) è una revisione sistematica che compara il trattamento chirurgico e la sorveglianza dei PanNET non funzionanti, asintomatici. 5 studi retrospettivi per un totale di 540 pazienti sono stati inclusi nella revisione: 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 state 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 2017 (11) è una revisione sistematica e metanalisi che compara il trattamento chirurgico e la sorveglianza dei PanNET non funzionanti, asintomatici. 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 2017 (12) è una revisione sistematica e metanalisi che compara i risultati del trattamento chirurgico e della sorveglianza dei PanNET. Undici studi retrospettivi per un totale di 1491 pazienti sottoposti a resezione pancreatica e 1607 non trattati chirurgicamente. Nel sottogruppo dei pazienti con dimensioni ≤ 2 cm e non funzionanti, la metanalisi mostra che la chirurgia presenta una sopravvivenza globale significativamente migliore rispetto alla sorveglianza ((a 3 anni: RR=1.847, 95% CI, 1.477-2.309; $P < 0.001$; a 5 anni: RR=2.210, 95% CI, 1.749-2.791; $P < 0.001$ e a 3 anni: RR=1.695, 95% CI, 1.269-2.264; $P < 0.001$; a 5 anni: RR=1.767, 95% CI, 1.068-2.924; $P = 0.027$, rispettivamente). Gli autori concludono che nei PanNET ≤ 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 2017 (13) è una revisione sistematica e metanalisi che compara i pazienti affetti da PanNET sporadici, non funzionanti e ≤ 2 cm versus 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. 6 studi retrospettivi sono stati inclusi per un totale di 1697 PanNET resecati: 382 (22.5%) ≤ 2 cm e 1315 (77.5%) > 2 cm. La percentuale di N1 è significativamente più bassa nei PanNET piccoli rispetto ai grandi (21.2% versus 50.8%) con un risk difference (RD) di -0.26 (95% CI, da -0.31 a -0.22; $P < 0.001$); la percentuale di M1 è significativamente più bassa in PanNET ≤ 2 cm rispetto a quelli > 2 cm con un RD di -0.26 (95% CI, da -0.31 a -0.22; $P < 0.001$), così come la percentuale di PanNET G3 (2.2 versus 9.5%) con un RD di -0.06 (95% CI, da -0.12 a -0.01; $P = 0.049$), di G2-3 (17.6 versus 56.9%) con RD = -0.37 (95% CI, 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=-0.44 (CI, 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 ≤ 2 cm, non si può non ricordare che

anche i PanNET ≤ 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 ≤ 2 cm; 2- studi finalizzati a valutare l'impatto clinico della chirurgia e della sorveglianza nei PanNET ≤ 2 cm. 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, 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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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).	Condizionata a favore
COI: Dr. V. Ambrosini, Dr. R. Casadei e Prof. M. Falconi astenuti dalla votazione della raccomandazione		

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 Jul 27.
5. Ricci C, Taffurelli G, Campana D, et al. Is surgery the best treatment for sporadic small (≤ 2 cm) non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours? A single centre experience. *Pancreatol*. 201;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 nov 21.
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 (≤ 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.

Quesito 18. 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 versus 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, 7 studi sono stati inclusi (1-7): 3 studi retrospettivi (1-2;7) e 4 revisioni sistematiche di studi retrospettivi (3-6).

Lo studio pubblicato da Casadei 2010 (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 outcomes a breve e lungo termine non ha mostrato significative differenze nella mortalità postoperatoria (enucleazione=6.7%, resezione standard=0%; P=0.326), morbilità postoperatoria (enucleazione=46.7%,

resezione standard=19.4%; $P=0.082$), fistola pancreatica postoperatoria (enucleazione=33.3%, resezione standard=12.9%; $P=0.127$), degenza postoperatoria (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 sovrapponibile 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 Eterogeneity).

Lo studio pubblicato da Cherif 2012 (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 insulinoma risultavano essere 11 (16.4%). I pazienti sottoposti a resezioni atipiche presentavano una dimensione mediana di 15 mm. La morbilità 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 postoperatori ed 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 2016 (3) è una revisione sistematica e metanalisi di 7 studi retrospettivi (periodo 2000-2015) che comparano gli outcomes postoperatori dell'enucleazione versus 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, 95% CI, 105–114; $Z=46.37$; $P<0.001$), una minore perdita di sangue (pooled MD=314, 95% CI, 297–330; $Z=37.47$; $P<0.001$) rispetto alle resezioni standard. La mortalità e morbilità postoperatorie 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; 95%

CI, 1.0–2.5; $Z=2.06$; $P=0.04$). Inoltre, i pazienti sottoposti ad enucleazione presentavano una minore incidenza di insufficienza endocrina (pooled OR=0.22; 95% CI, 0.1–0.5; $Z=3.21$; $P=0.001$) ed esocrina (pooled OR=0.07; 95% CI, 0.02–0.2; $Z=5.08$; $P<0.001$). In conclusione, secondo gli autori, l'enucleazione dei PanNET piccoli rappresenta una opzione chirurgica sicura al pari delle resezioni standard presentando buoni risultati postoperatori 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 2017 (4) è una revisione sistematica e metanalisi di 12 studi retrospettivi (1025 pazienti) (periodo 1990-2016) che comparano gli outcomes dell'enucleazione versus la pancreatectomia standard nelle piccole lesioni pancreatiche (65.6% erano PanNET). L'enucleazione presentava un tempo operatorio più breve (WMD, -78.88 min; 95% CI, da -105.43 a -52.22; $P<0.001$) ed una minore perdita di sangue rispetto alle resezioni tipiche (WMD, -284.15 mL; 95% CI, da -319.68 a -248.62; $P<0.001$). Le fistole pancreatiche occorreivano più frequentemente dopo enucleazione (OR, 2.07; 95% CI, 1.32-3.24; $P=0.002$), mentre la mortalità e morbilità postoperatoria nonché la percentuale di reinterventi erano simili tra le due procedure chirurgiche. L'insufficienza endocrina (OR, 0.27; 95% CI, 0.13-0.56; $P<0.001$) ed esocrina (OR, 0.07; 95% CI, 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, 95% CI, 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 2017 (5) è una revisione sistematica e metanalisi di 15 studi retrospettivi (1035 pazienti) (periodo 2000-2017) che comparano gli outcomes dell'enucleazione versus la pancreatectomia standard in tutti i PanNET, funzionanti e non funzionanti, piccoli e grandi. L'enucleazione presenta un tempo operatorio più breve (WMD=-95.6 min, 95% CI, da -131.4 a -59.8; $P<0.01$) ed una minore perdita di sangue (WMD=-172.6 ml, 95% CI da -340 a -5.1; $P=0.04$), ma un incremento delle fistole pancreatiche (RR=2.08,

95% CI, 1.39–3.12; $P < 0.01$) rispetto alle resezioni standard. In conclusione, secondo gli autori, l'enucleazione presenta anche nei PanNETs 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 2020 (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 PanNETs. Un totale di 98 studi sono stati inclusi 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 2cm; lo stesso tasso risultava essere 15.8% per i PanNETs G1. L'analisi riguardante solo i tumori non funzionanti mostrava tassi mediani di metastasi linfonodali di 11.2% per tumori tra 0 e 2cm e 10.3% per PanNETs G1. La presenza di metastasi linfonodali risultava associata ad una peggiore Relapse Free Survival (HR 4.69, 95% CI 3.97–5.55; $P = 0.001$) e OS (HR 3.87, 95% CI 3.00–4.99; $P = 0.001$), dato confermato anche nella corte di non funzionanti. In conclusione, secondo gli autori, lo studio mostra che le metastasi linfonodali possono essere presenti in una percentuale non trascurabile di PanNETs piccoli, non funzionanti e G1 e che la loro presenza peggiora la prognosi.

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

Lo studio pubblicato da Lee 2020 (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. Tre gruppi di 55 pazienti sono stati analizzati: 55 pancreasectomie centrali (CP), 55 pancreasectomia distali (DP) e 55 duodenocefalopancreasectomie (PD). Differenze significative sono state dimostrate nel confronto tra CP e PD. La morbilità postoperatoria 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 pure (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 2020 (8) è uno studio retrospettivo di coorte che interessa pazienti affetti da PanNETs non funzionanti, piccoli, G1-G2 osservati nel periodo 2000-2017. 123 pazienti sono stati osservati. L'analisi propensity score matching è stata utilizzata per ridurre i bias del disegno retrospettivo. In questo modo due gruppi di 27 pazienti sottoposti ad enucleazione e 44 sottoposti a resezione standard sono stati confrontati in relazione ai risultati postoperatori ed alla sopravvivenza. Risultati postoperatori: il tempo operatorio è risultato significativamente più lungo nelle resezioni standard rispetto all'enucleazione (224.32 ± 172.86 minuti versus 120.33 ± 106.21 ; $P < 0.001$); le perdite ematiche sono risultate inferiori nell'enucleazione rispetto alla resezione standard (304.32 ± 172.86 versus 120 ± 106.21 ; $p = 0.009$). Non sono state riscontrate differenze per quanto riguarda la mortalità e morbilità postoperatoria 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 una 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 postoperatori, 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 postoperatorie ed una mancata radicalità oncologica (elevata percentuale di recidive di malattia). La letteratura corrente suggerisce che la enucleazione presenta risultati sovrapponibili alle resezioni standard sia nell'immediato periodo postoperatorio 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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: Dr. Casadei astenuto dalla votazione della raccomandazione		

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 Aug;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 Jul 27.
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 19. 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 2020 (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 Program (SEER) 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 pancreatica 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% versus 40.1% a 5 anni; $P < 0.001$). Analogamente la sopravvivenza correlata alla malattia (91.1% versus 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 $>$ di 4cm. Nel caso di tumori tra 2 e 4 cm e tumori $>$ di 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 4cm e 82.0% vs 33.8% e 85.7% vs 36.2% nei tumori $>$ di 4cm.

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 2013 (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 (odds ratio 5.13; CI, 2.59-10.13; $P < 0.001$) e le dimensioni del tumore, in particolare $>$ 4cm (odds ratio 2.67; CI, 1.12-6.36; $P = 0.03$) sono correlati ad un maggior rischio di presenza di metastasi linfonodali. Pertanto, gli autori concludono che nei PanNET G1-2 $>$ 2cm non funzionanti

il rischio di metastatizzazione ai linfonodi loco-regionali è elevato, pertanto in questi contesti si dovrebbe pianificare una resezione pancreatica con linfoadenectomia.

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 2017 (3), è una revisione sistematica e meta-analisi di tutti gli studi che confrontano i PanNET non funzionanti <2cm 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%) <2cm e 1315 (77.5%) >2 cm. La percentuale di metastasi locoregionali N1 risultava significativamente più bassa nei PanNET <2cm rispetto ai PanNET >2cm (21.2 versus 50.8%) con una differenza di rischio (RD) di -0.26 (95% CI, -0.31 fino 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 versus 24.2%) con una RD di -0.26 (95% CI, -0.31 fino a -0.22; P<0.001); di G3 (2.2 versus 9.5%) con una differenza di rischio (RD) di -0.06 (95% CI, -0.12 fino 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 il *likelihood of being helped or harmed* (LLH), cioè la stima di quanto i pazienti potevano beneficiare o avere dei danni, che risultavano rispettivamente 27 (95% CI, 15-134), 13(95% CI, 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 l'adozione di una strategia chirurgica interventistica 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 alla selezione dei pazienti in ogni diverso studio analizzato (Indirectness).

Lo studio pubblicato da Zou 2020 (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, 95% CI, 1.4-2.2; $P < 0.0001$), l'N1 (HR 4.9, 95% CI, 1.9-12.7; $P < 0.0009$), il G2 vs G1 (HR 16.0, 95% CI, 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 loco-regionali e all'indice di proliferazione cellulare.

Limiti: i limiti dello studio 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 2020 (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 ed 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, 95% CI, 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 2018 (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 è 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 ± 0.17 ; $P=0.002$) ed il grado tumorale G1-2-3 (OR 0.11 ± 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 ± 1.12 ; $P=0.004$; il grado G1-2-3: HR 4.93 ± 1.82 ; $P < 0.001$). Pertanto, secondo gli autori dello studio, lo stadio TNM I e II, 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 2014 (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 andavano 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 2012 (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, (175-88%, G1; 23-12%, G2) 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 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 2016 (9) è una revisione sistematica e meta-analisi 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 (95% CI 78-90%, I² 73.5%). La sopravvivenza libera da malattia veniva calcolata su 6 studi per un totale di 420 pazienti e mostrava una sopravvivenza libera da malattia nel 93% dei casi ((95 % CI 88–96%).

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

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti con PanNET G1-G2, funzionante o con diametro >2cm (maggiore rischio di metastasi linfonodali e di progressione e ricorrenza di malattia) l'intervento chirurgico permette di migliorare la sopravvivenza a 5 anni.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con PanNET G1-2 funzionante o con diametro > 2 cm, l'intervento chirurgico può essere preso in considerazione rispetto ad una strategia di follow up clinico-strumentale (1-9).	Condizionata a favore
COI: Dr. Ambrosini e Dr. Casadei astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Bibliografia

- 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.* 2020;S2210-7401(20)30107-8.
- Partelli S, Gaujoux 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.
- Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Sporadic small (≤ 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.
- 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.
- 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. *The Oncologist* 2020;25:e276-83.
- Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, et al. Is radical surgery always curative in pancreatic neuroendocrine tumors? A cure model survival analysis. *Pancreatology.* 2018;18(3):313-7.
- 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.
- 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 20. *Nei pazienti con PanNET G1-2, < 2 cm, non funzionanti, associati a MEN-1 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 campione 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, 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 Sallinen 2017 (1) è una revisione sistematica e metanalisi che comprende 3 studi retrospettivi di pazienti (n=64) affetti da PanNETs non funzionanti, <2 cm in MEN 1. 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 ed i 110 mesi, 20 (31.2%)(OR=0.52, 95% CI, 0.18-0.85) presentavano un aumento delle dimensioni, 5 (7.8%) avevano sviluppato metastasi linfonodali o a distanza, 16 (25%)(OR=0.25, 95% CI, 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 MEN-1 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 2018 (2) è uno studio retrospettivo basato sul follow-up prospettico di 46 pazienti affetti da PanNET, non funzionanti, <2cm, in MEN 1, 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 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 2017 (3) è uno studio riguardante 152 pazienti affetti da MEN-1 con PanNET non funzionanti estrapolati dal Dutch MEN-1 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% avevano 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 con un rischio più basso di metastasi epatiche o di decesso (HR=0.73, 95% CI, 0.25-2.11). Inoltre, la stratificazione per dimensioni mostrava che i PanNET non funzionanti, <2 cm associati a MEN 1 presentavano un HR aggiustato per il tempo di follow-up di 2.04, maggiore rispetto al gruppo dei pazienti con lesioni >2cm. Gli autori concludono che i pazienti con MEN-1 e PanNET non funzionanti, < di 2cm 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 Carolina 2017 (4) è uno studio retrospettivo longitudinale, osservazionale di coorte, che prende in considerazione il database del Dutch MEN-1 Study Group. Lo studio si propone di analizzare il decorso naturale della malattia pancreaticata in 115 pazienti con PanNET non funzionanti, <2cm, con end-point 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; 95% CI, 0.15-0.59): il 70% erano stabili, mentre il 30% presentava una crescita (1.6 mm/anno; 95% CI, 1.1-2.0). 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 MEN 1 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 2020 (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. Tredici articoli sono stati valutati per un totale di 370 pazienti affetti da PanNET non funzionanti in MEN 1. 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 il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias degli studi valutati, sottolineati dalla impossibilità ad eseguire una metanalisi per la loro eccessiva eterogeneità.

Bilancio beneficio/danno: nei pazienti con PanNET G1-2 < 2 cm associati a MEN-1 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	I pazienti con PanNET G1-2, < 2 cm, non funzionanti, associata a MEN-1 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 ≤ 2 cm nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors, an AFCE and GTE study: Association francophone de chirurgie endocrinienne & groupe d'etude 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 DutchMEN1 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 21. 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, 5 studi sono stati inclusi (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 2017 (2) e Partelli 2018. (3) analizzano 7 studi. Quella di Capurso 2011 (1) include solo tre studi.

La revisione sistematica pubblicata da Capurso 2011 (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 e morbilità trattamento-relata ed il beneficio sintomatico. Tre studi sono risultati eleggibili, 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 outcomes 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: il limite principale dello studio è il disegno retrospettivo ad alto rischio di bias ed il basso numero di pazienti (Imprecisione).

La revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Almond 2017 (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; 95% CI, 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 3.0 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 2018 (3) aveva lo scopo di confrontare i risultati della chirurgia palliativa rispetto ad un trattamento non chirurgico. L'end-point primario era la OS. Sette studi sono stati inclusi nell'analisi quali-quantitativa 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, 95% CI 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 2019 (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 1974 pazienti sono stati identificati, 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, 95% CI, 2.081-3.037; P<0.001) e sopravvivenza correlata alla malattia (HR=2.634, 95% CI, 2.159-3.213; P<0.001). L'analisi con il propensity score metteva a confronto 305 pazienti sottoposti a resezione palliativa versus 453 non resecati. Questa analisi confermava che la OS e la sopravvivenza correlata alla malattia erano significativamente più lunghe dopo resezioni palliative. Inoltre, lo studio evidenziava che l'età (>60 anni)(HR=1.488, 95% CI, 1.328-1.668, P<0.001, per la OS; HR=1.427, 95% CI, 1.268-1.605, P<0.001, per la sopravvivenza correlata alla malattia), la differenziazione del tumore (HR=3.473, 95% CI, 2.755-4.378, P<0.001, per la OS; HR=3.495, 95% CI, 2.744-4.453, P<0.001, per la sopravvivenza correlata alla malattia) e le metastasi linfonodali (HR=1.151, 95% CI, 1.007-1.314, P=0.39, per la OS; HR=1.151, 95% CI, 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 2019 (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. 6088 pazienti affetti da PanNET con metastasi non resecabili sono stati identificati: 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 versus 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), 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 versus 18.5 dei G3 (P<0.001). Anche l'età più giovane mostrava una migliore OS (<57 anni=68.6 mesi; >57 anni=57.0 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, 95% CI 0.965-0.980; P<0.001), il G1 (OR=2.31, 95% CI 1.76-3.03; P<0.001), il G2 (OR=2.29, 95% CI 1.63-3.20; P<0.001). In conclusione, gli

Autori raccomandano la resezione palliativa in pazienti adeguatamente selezionati (soggetti giovani, con basso grading (G1-G2).

Limiti: i limiti dello studio sono 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	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).	Condizionata a favore
COI: Prof. M. Falconi e Dr. M. Rinzivillo astenuti dalla votazione della raccomandazione		

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 22. *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, un solo studio è stato incluso (2 records).

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 da parte di EVE di FDA ed EMA in pazienti con

PanNET ben o moderatamente differenziate, in stadio avanzato, in progressione. Lo studio RADIANT-3 ha arruolato 410 pazienti con PanNET ben o moderatamente differenziata, avanzata, in progressione radiologica. I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere EVE 10 mg/die (207 paz) o P (203 paz). 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; 95% CI, 8,4–13,9) rispetto al braccio P (4,6 mesi; 95% CI, 3,1–5,4); hazard ratio (HR) di 0,35 (95% CI, 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 invece era 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%) ed 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 pre-esistente intolleranza glucidica o inadeguato controllo della glicemia o franca iperglicemia. Nel RADIANT-3 la frequenza delle iperglicemie di grado severo è stato più alto nei pazienti con pre-esistente diabete mellito o iperglicemia basale. A causa di questo effetto, EVE potrebbe essere di particolare interesse nei pazienti con ipoglicemia dovuta ad insulinoma 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; 95% CI, 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 meta-analisi 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 che 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 23. *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, 1 studio di efficacia è stato incluso.

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. Il PFS è risultato di 11,4 mesi nel braccio SUN verso 5,5 mesi nel braccio P (HR 0,42; 95% CI, 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 pre-trattati, 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 3 (2). I dati emersi dallo studio di fase 3 sono stati confermati dalla analisi radiologica indipendente pubblicata successivamente, che ha sostanzialmente confermato i valori precedentemente riportati di PFS, 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 3 e 4 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), senza potenziali limitazioni.

Bilancio benefico/danno: i dati relativi al profilo di efficacia e maneggevolezza di SUN rendono il rapporto benefico/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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	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).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 Mar 17;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 24. Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, è raccomandabile una chemioterapia contenente TMZ verso altro tipo di chemioterapia (es. oxaliplatino o irinotecan)?

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, 6 studi sono stati inclusi.

Lo studio della Ekeblad 2007 è un'analisi retrospettiva monocentrica in cui sono stati analizzati 36 pazienti con NET di varia origine trattati con TMZ schedula classica (200 mg/mq per 5 giorni ogni 28 giorni). Il TTP mediano è stato di 7 mesi (95%CI3-10). Si è osservata inoltre una risposta obiettiva secondo 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 ed alla scarsa numerosità del campione (rischio di bias e imprecisione).

Lo studio di Kulke 2006 è uno studio multicentrico prospettico di fase II per valutare l'attività della combinazione della combinazione di TMZ e Thalidomide. Endpoint primario dello studio erano le risposte obiettive valutate secondo 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 alla impossibilità di determinare il contributo in termini di efficacia di ciascuno dei 2 farmaci utilizzati.

Lo studio di Fine 2005 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 ed alla scarso numero di pazienti arruolati (rischio di bias e imprecisione).

L'analisi retrospettiva pubblicata da Strosberg 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 un *response rate* (RR) del 70%, una PFS mediana di 18 mesi ed una percentuale di sopravvivenza a 2 anni del 92% (6).

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 (7) prospettico a due bracci condotto su 145 pazienti con Pan-NETs, 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 ORRs tra TEM (27.8%) e CAPTEM (33.3%).

Rimane controverso ed oggetto di studio il ruolo della espressione di O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) o della sua metilazione per la selezione dei pazienti (8). La metilguanina-metiltransferasi (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, piccolo intestino e 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) (9). 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 due bracci in riferimento al numero di pazienti con NET 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 alla 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 Pan-NET avanzata ed in progressione.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	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 (es. oxaliplatino o irinotecan) (1-3;6).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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. Chan JA, Kulke MH. New treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2011;12:136-48.
5. Auernhammer CJ, Göke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011;60:1009-21.
6. 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.
7. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri HS, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol.* 2015; 33: TPS4145-TPS4145.
8. 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.
9. 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 25. 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, 2 studi retrospettivi sono stati inclusi (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 un gruppo di NEN eterogeneo per primitività e comprendente sia forme ben differenziate in progressione alla bioterapia, sia 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 osservate 27% PR, 45% 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 2016 (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 NET gastro-entero-pancreatica, avanzata, 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/rischio: 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	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).	Condizionata a favore
COI: Dr. Gelsomino e Dr. Spada astenuti dalla votazione della raccomandazione		

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-dacarbazina in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses. *Neuroendocrinology*. 2019;108(4):343-53.

Quesito 26. *Nei pazienti con PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate e a decorso clinico indolente è raccomandabile un regime chemioterapico metronomico (fluoropirimidine o temozolomide) verso altra terapia sistemica?*

Dei 1871 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 6 studi sono stati inclusi (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 sintetasi (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 sono registrate 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 temozolomide (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 (Ki67 <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 di nove mesi circa (7). Da segnalare che il 47% dei pazienti aveva una PanNEN e che il 67% aveva una NEN con Ki67 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 metil-guanina-metil-transferasi (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 questa 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 con 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 sopravvivenza mediana (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 benefico/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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 27. *Nei pazienti con PanNET G3 con Ki67 > 20 e < 55% è raccomandabile l'utilizzo di everolimus o sunitinib rispetto alla chemioterapia?*

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

L'utilizzo di everolimus e sunitinib nei PanNET G3 con Ki67 > 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 2017 hanno valutato retrospettivamente la fattibilità di un trattamento con everolimus in 15 pazienti affetti da PanNET G3 con Ki67 compreso tra 20% e 55% studiando in particolare la tossicità e l'attività del farmaco. Undici pazienti hanno raggiunto una SD a 3 mesi di follow-up. Sei pazienti (40%) hanno mantenuto la SD per almeno 12 mesi. Tre dei 4 pazienti che hanno ricevuto everolimus come terapia di prima linea 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 che quindi 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 al dì, invece, è stato sperimentato in uno studio retrospettivo in cui 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 rispetto 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 Ed 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 responders 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 numero limitato di soggetti, spesso retrospettive ad alto rischio di bias (Indirectness e Imprecision).

Bilancio benefici/limiti: 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'utilizzo di everolimus e sunitinib nei pazienti con PanNET G3 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. Ibrahim, Dr. Milione, 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 28. *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?*

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

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 mono istituzionali 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 ≥ 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 stato sottoposto a intervento sul primitivo e non è ben specificato il vantaggio della 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 ha eseguito 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 peri-operatoria e si associa a un miglioramento dell'OS in pazienti con tumori primitivi e metastasi non reseccabili (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 rimane tuttora da definire l'indicazione e il suo potenziale vantaggio nei pazienti asintomatici. Inoltre, altri fattori devono essere attentamente considerati quali le condizioni cliniche del paziente, l'entità della sostituzione epatica che, in certe situazioni (> 50-70%) si potrebbero associare a un maggior rischio di disfunzione epatica e di sopravvivenza limitate. 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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. J. Coppa, Prof. M. Falconi e Dr. F. Spada astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Quesito 29. *Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è indicata la terapia con everolimus verso altra terapia sistemica?*

Dei 208 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 1 solo studio è stato incluso.

Il RADIANT-2 è uno studio prospettico randomizzato di fase III, in doppio cieco, placebo-controllato che valutava l'efficacia di EVE 10 mg al dì 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, 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 gli 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 una efficacia del trattamento sul piano clinico. Non è emerso beneficio significativo in termini di *overall survival*, 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 tumore neuroendocrino 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 al dì oppure P, con

malattia in progressione radiologica negli ultimi sei mesi, che non dovevano avere storia o sintomi di sindrome da carcinoide. La PFS mediana è risultata di 11,0 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 (hazard ratio [HR] 0,48, $p < 0,00001$). Sebbene non statisticamente significativo, 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 FDA e 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 3 (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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 30. *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, 4 studi di efficacia terapeutica sono stati inclusi.

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 e collaboratori (10) hanno riportato i dati di confronto tra un regime contenente 5-fluorouracile (5FU) e streptozotocina (STZ) verso 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 temozolomide (TMZ) nelle NEN del tratto gastroenterico. Kulke e collaboratori hanno riportato i dati di efficacia della combinazione TMZ somministrata al dosaggio di 150 mg/mq nei giorni 1-7 e poi nei giorni 15 -21 in associazione a talidomide 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 talidomide, 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 tre settimane e capecitabina al dosaggio di 2000 mg/mq nei giorni 1-14 ogni 21 in 49 pazienti con GEP-NEN ben differenziate, localmente avanzate non reseccabili o metastatiche non precedentemente trattate, mostrando un tasso di RP del 18% e una PFS mediana di 23 mesi (17). Dati meno incoraggianti sono stati rilevati nello studio XELBEVOCT, studio di fase II multicentrico italiano, 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 due settimane in vena e capecitabina somministrata per via orale con schedula metronomica al dosaggio di 2000 mg al giorno. Capecitabina e bevacizumab venivano proseguiti per 9 mesi.

Tra i 45 pazienti inclusi, 8 hanno ottenuto una risposta parziale (17.8%; 95% CI, 6.4%-28.2%), stabilità in 29 (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 (95% CI, 2.4-27.5), 14.3 mesi (95% CI, 3.5-25.0) per i pazienti con PanNET, 14.3 mesi (95% CI, 0.0-38.6) per quelli con NET intestinale o primitivo ignoto, e 18.6 mesi (95% CI, 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 2016 (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*.

Il tasso di risposte (ORR) inteso come la somma delle risposte complete e quelle parziali è stato del 26%, specialmente nelle GEP-NEN, mentre il disease control rate (DCR) inteso come la somma delle risposte parziali e la stabilità a sei mesi è stato del 10.0% (95% CI 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 esplorativa dell'enzima *excision-repair-cross-complementing group 1* (ERCC-1) coinvolto nella resistenza ai platini, tuttavia la 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 alla eterogeneità clinica e biologica delle popolazioni incluse (Indirectness).

Bilancio beneficio/danno: da questi studi emerge che i regimi chemioterapia 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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).	Condizionata a favore
COI: Dr. F. Gelsomino e Dr. F. Spada astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Quesito 31. *Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata la entero-TC / entero-RM nella ricerca del tumore primitivo verso altra metodica?*

L'ileo distale è il più comune sito di localizzazione di NET, fino al 30% dei NET del tratto gastro-enterico si localizzano a tale livello e le lesioni possono presentarsi multifocali fino al 40% dei casi. Per tale motivo lo studio accurato del piccolo intestino mediante metodiche dedicate, è fondamentale nella 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, 5 studi di accuratezza diagnostica sono stati inclusi.

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 più 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. 22 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia mentre gli altri 22 hanno effettuato un follow up radiologico. I reperti sospetti venivano descritti come lesioni nodulari focali collocati 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 un solo caso si trattava di un adenoma. Pertanto, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo negativo e positivo della entero-TC nell'identificare NET del piccolo intestino sono stati 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 2 radiologi non erano a conoscenza delle informazioni cliniche, dei precedenti esami e della diagnosi finale. Il numero di entero-RM che a parere dei 2 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 è stata 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 della 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 alla 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 nella identificazione/stadiazione locoregionale di eventuali NET multifocali, soprattutto ai fini di una corretta strategia chirurgica. La entero-TC sarebbe da preferirsi rispetto alla 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	In pazienti con NEN del piccolo intestino la entero-TC e la entero-RM possono essere prese in considerazione (22-26).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Tsilimigras Di, 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.
6. 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.
7. 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 Dec 1;30(12):2010] [published correction appears in *Ann Oncol.* 2019 Dec;30(12):2010]. *Ann Oncol.* 2017;28(7):1569-75.
8. 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.

9. Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2014;19(9):966-74.
10. 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.
11. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998 Jul 15;83(2):372-8.
12. 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.
13. 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.
14. Saltz L, Lauwers GFAU, et al. A phase II trial of carboplatin in patients with advanced APUD tumors. *Cancer*. 1993;72:619-22.
15. 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.
16. 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.
17. 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 32. *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, 3 metanalisi di studi non randomizzati sono state incluse.

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 è fattore prognostico maggiore rispetto all'indice di proliferazione. Infatti, di recente, in una metanalisi è stato riportato come 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 linfo-vascolare. 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 nella asportazione di NET rettali di dimensioni inferiori ai 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 ≤ 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, diminuendo il rischio di ottenere una 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; 95% IC 0.14–0.58; P =0.000), con profili di sicurezza simili tra le due metodiche (tasso di differenza – 0.01; 95% IC - 0.07 to 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	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).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 33. *Nei NET dell'appendice > 2 cm o con margini positivi è indicata l'emicolecctomia destra verso 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, 7 studi sono stati inclusi: 5 studi retrospettivi e 2 revisioni sistematiche di studi retrospettivi. Lo studio pubblicato da Brighi 2020 (1) è uno studio retrospettivo multicentrico che ha incluso 435 pazienti affetti da NET dell'appendice osservati da gennaio 1990 a dicembre 2015 di cui 69 (15.9%) sottoposti ad emicolecctomia 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 emicolecctomia destra. Dei 69 pazienti analizzati sottoposti ad emicolecctomia destra, 21(30.4%) presentavano metastasi linfonodali. Il grado G2 (OR=6.98; 95% CI, 1.21-40.45; P=0.030), l'infiltrazione linfovaskolare (OR=8.63; 95% CI, 1.77-42.53; P=0.008), le dimensioni del tumore >15.5 mm (OR=35.28; 95% CI, 6.13-203.12; P<0.001) erano correlate 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 emicolecctomia 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 2019 (2) è una revisione sistematica e meta-analisi che include 6 studi per un totale di 265 pazienti affetti da NET appendicolare, sottoposti ad emicolecctomia destra. L'incidenza di metastasi linfonodali è stata del 24.5%. I pazienti con NET appendicolare ≤ 20 mm hanno presentato un rischio ridotto di metastasi linfonodali rispetto a quelli con diametro >20 mm (RD -0.30; -0.43 to -0.17 95% CI). Utilizzando un cutoff di 20 mm, il rischio di eseguire una emicolecctomia destra non necessaria era ridotto del 23% (9 to 36%, 95% CI). Il *number needed to treat* (NNT), ossia il numero di pazienti che doveva essere trattato per osservare l'evento, è 5 (3 to 11, 95% CI), cioè utilizzando il parametro "20 mm" una emicolecctomia destra per ogni 5 pazienti poteva essere evitata. Analogamente, da questo lavoro emergeva che il rischio di

lasciare qualche NET appendicolare in follow-up era pari al 17% (12 to 23%, 95% CI). Il *number needed to harm* (NNH), ossia il numero di pazienti da sottoporre a chirurgia, è 6 (4 to 8, 95% CI), cioè utilizzando il parametro “20 mm”, 1 paziente N+ ogni 6 rimarrebbe non trattato. LHH è 6/5 (1.2). Anche l’assenza di invasione linfovaskolare riduce significativamente il rischio di metastasi linfonodali (RD = -0.24; -0.47 to -0.06, 95% CI). *NNT*, *NNH*, e *LHH* sono 6 (3 to 22, 95% CI), 6 (4 to 9, 95% CI) e 1, rispettivamente. La sede della lesione, la invasione del mesenteriole e il grading non influenzavano in maniera statisticamente significativa il rischio di sviluppo di metastasi linfonodali (NNH di 4 (3 to 6, 95% CI), 6 (4 to 9, 95% CI) e 4 (3 to 5 95% CI), 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 cutoff di 15 mm produce degli outcome simili al cutoff di 20 mm. L’invasione linfovaskolare 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 2020 (3) è una revisione sistemica e meta-analisi 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; 95% CI, 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; 95% CI, 1.3–7.8; P=0.020). Anche l’invasione linfovaskolare e perineurale sono risultati essere fattori predittivi di metastasi linfonodali (OR=3.41; 95% CI 1.71-6.79 e OR=5.78; 95% CI 1.84-18.15, rispettivamente). Viceversa, l’infiltrazione del mesenteriole (OR=1.4;95% CI, 0.8–2.4; P=0.607), la sede della neoplasia alla base dell’appendice (OR=1.4;95% CI, 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; 95% CI, 0.02–2.4).

In conclusione, anche questa meta-analisi sembra confermare che i pazienti con NET appendicolare >20 mm e con invasione linfovaskolare possono essere considerati per la radicalizzazione oncologica mediante emicolectomia destra. Viceversa, la sede del tumore e l’invasione del mesenteriole 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 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 cutoff = 1.95 cm, sensibilità=0.71; specificità=0.68) ($P<0.01$), l'invasione linfovaskolare ($P=0.04$) e 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 2011 (5) si basa sui dati del *Surveillance Epidemiology and End Results Registry* (SEER) 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 >2.0 cm erano associati ad un significativo aumento della probabilità di metastasi linfonodali (OR 2.97; 95%CI: 1.74–5.09) rispetto ai tumori di diametro <2.0 cm. Inoltre lo studio evidenziava che la sopravvivenza a distanza tra pazienti che avevano eseguito una semplice appendicectomia e quelli che avevano eseguito una emicolectomia destra per

aNETs >2 cm era simile: 1-globale a 5 e 10 anni, 88%-67-96- versus 80%-64-90; P=1.00 e 66%-18-90- versus 85%-73-92; P=1.00, rispettivamente; 2-correlata alla malattia a 5 e 10 anni, 95%-72-99- versus 91%-79-96; P=0.36 e 95%-72-99- versus 86%-68-94; P=0.36, rispettivamente. In conclusione, questo studio riporta che il rischio di metastasi linfonodali è maggiore nei NET dell'appendice >2cm, 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 l'utilizzo di dati di un registro internazionale ad alto rischio di bias.

Lo studio pubblicato da Pawa 2018 (6) è uno studio retrospettivo, multicentrico che riporta 215 aNETs dal luglio 2001 al dicembre 2015. Lo scopo dello studio è quello di valutare quando può essere eseguita l'emicolectomia destra e quanto impatta sulla sopravvivenza. Gli Autori per dare l'indicazione alla esecuzione di una emicolectomia utilizzano le linee guida ENETs: 64 dei 215 pazienti sottoposti ad appendicectomia presentano indicazione alla emicolectomia destra secondo i criteri ENETs. Di questi 49 eseguono l'emicolectomia destra, 15 no (per rifiuto dei pazienti). Dei 49 pazienti sottoposti a emicolectomia destra, 12(24.5%) presentavano metastasi linfonodali, nessuno aveva ricorrenze di malattia, nessuna morte ad un follow-up mediano di 38 mesi. Dei 15 pazienti che avevano i criteri ENETs per l'emicolectomia 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'emicolectomia 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 2015 (7) è uno studio che utilizza i dati del Surveillance Epidemiology and End Results Database (SEER) dal 1998 al 2009 relativi ai NET dell'appendice >2 cm con lo scopo di valutare l'impatto sulla sopravvivenza dell'emicolectomia destra rispetto alla semplice appendicectomia. Gli Autori si avvalgono di una analisi statistica che consente la migliore affidabilità dopo gli studi randomizzati controllati denominata propensity score matching (PSM) analysis. Dopo il matching (1:1 ratio), sono stati analizzati 109 pazienti per ciascun gruppo (appendicectomia versus emicolectomia destra). La sopravvivenza globale non differiva tra i due gruppi a 1, 3, 5 e 10 anni (HR 1.086; 95% CI 0.66-1.77; P=0.740). Sulla base di quanto

osservato in questo studio, nei NET dell'appendice >2cm l'emicolectomia destra non sembra suggerire una sopravvivenza migliore rispetto alla sola appendicectomia. Pertanto, secondo questo studio, le dimensioni del tumore non dovrebbero essere considerate una assoluta indicazione alla emicolectomia destra.

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

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 una precedente intervento di appendicectomia mediante una 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 e quindi discutibile il conseguente impatto della emicolectomia destra sulla sopravvivenza. D'altronde, Daskalakis 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, il rischio di ricorrenza di malattia con i rischi legati alla chirurgia (mortalità 0% e morbilità 2-11%).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 (1-7).	Forte a favore
COI: Dr. M. Albertelli, Dr. V. Ambrosini, Dr. R. Casadei, 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.

2. CARCINOMA A CELLULE DI MERKEL

2.1 Parte generale

2.1.1 Introduzione

Il carcinoma a cellule di Merkel (MCC, Merkel cell carcinoma) è una neoplasia neuroendocrina rara che origina dalla cute e colpisce prevalentemente gli individui anziani nelle aree foto-esposte. E', 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 tutt'ora 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 e collaboratori 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 loads 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 oncoematologiche o in trattamento immunosoppressivo.

Il MCC è un tumore raro, più frequente in Australia e Nuova Zelanda (1,6 casi su 100000/anno) ma con un netto incremento di incidenza negli ultimi anni. La metà dei pazienti colpiti presenta una 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-bluastro 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 dermoscopia 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 8.000 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 nel 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.

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 (16).

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 sinaptofisina, positività citoplasmatica variabile in termini percentuali per cromogranina-A, comunque sempre con fenotipo dot-like. Positività citoplasmatica dot-like in MCC è anche evidenziata con citocheratina 20 e neurofilamenti (17).

La diagnosi differenziale con localizzazione di carcinoma a piccole cellule polmonare (SCLC) è un problema importante per i patologi. Sia il MCC che lo SCLC esprimono marcatori epiteliali e neuroendocrini. Il marcatore che maggiormente contribuisce alla diagnosi differenziale è il TTF1, sempre negativo in MCC (18).

Islet-1 (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 quanti esso colora intensamente i citoplasmi degli SCLC, dei carcinomi midollari della tiroide, dei feocromocitomi e dei neuroblastomi (17).

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/CT 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 possano fornire utili dati per il management clinico: la PET/CT 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 (19) e come la diagnosi possa essere difficile in quanto, in un terzo dei casi, sono presenti micrometastasi (20). 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 una 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 (21).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una casistica molto più ampia (22) in 403 pazienti: di questi, 128 (32 %) avevano il LS positivo; 16 di questi 128 (12.5 %) sviluppavano una recidiva (6 linfonodale, 10 a distanza). Dei 275 pazienti con negatività del LS, 27 (10 %) andavano 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; P = 0.037; 95 % CI 1.089–7.347). La frequenza di false negatività era del 13%.

In una review realizzata su 153 pazienti analizzati prospetticamente (23), Fields 2011 riporta 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 versus 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.

18FDG-PET/CT

Il ruolo della 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, nella diagnosi di recidiva e nella valutazione della risposta metabolica. Gli studi pubblicati dal 2010 ad oggi, riportano come la PET/CT con 18F-FDG contribuisca a modificare lo stadio di malattia approssimativamente in un terzo dei casi ed il management in circa il 40% (24-29).

Concannon 2010, riportano una modifica dello stadio nel 33% dei casi e del management nel 43% in una casistica di 18 pazienti (24). Questi dati sono stati confermati da Maury et al. nel 2011 su 15 pazienti (cambio di management nel 46% dei casi) (25). Nel 2013, Hawryluk e collaboratori riportano l'analisi di 97 pazienti sottoposti a 270 scansioni PET/CT, sia in fase di stadiazione che nel sospetto di recidiva. In fase di stadiazione, la FDG-PET/CT 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 (26). In un recente lavoro retrospettivo in cui sono stati analizzati 66 pazienti dello stesso centro (27) 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 (27).

Una revisione sistematica di 10 studi (329 pazienti, 549 scansioni PET in pazienti affetti da MCC) ed una meta-analisi condotta su 6 studi (92 pazienti con MCC) sull'accuratezza diagnostica della PET o PET/CT con 18F-FDG (28) ha riportato un'elevata sensibilità e specificità della PET/CT con 18F-FDG (sensibilità=90 %, 95 % CI= 80–96; specificità=98 %, 95% CI= 90–100; area sotto la curva ROC =0.96).

Un più recente lavoro (29) retrospettivo ha studiato 62 pazienti con MCC sottoposti a PET/CT con 18F-FDG nell'arco di 15 anni (1997-2015) presso il Peter MacCallum Cancer Centre (Australia). Le indicazioni alla PET erano la ristadiazione post-trattamento, il sospetto di ripresa o la valutazione alla 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/CT 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 (30). Attualmente, quindi, la FDG-PET/CT può essere considerata sia come completamento della stadiazione, come approfondimento diagnostico nel sospetto di recidiva e come valutazione della risposta alla terapia (qualora sia disponibile uno studio FDG PET/CT basale pre-trattamento).

68Ga-DOTA peptidi PET/CT

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 due mesi) in 9 pazienti con MCC ha confermato la superiorità dell'FDG (30). Gli autori in particolare segnalano che in un'analisi per lesione, tutte le lesioni evidenziate dall'Octreoscan erano visibili anche nelle immagini ottenute con FDG.

Recentemente, anche la PET/CT con radiofarmaci analoghi della somatostatina (PET/CT con 68Ga-DOTA-peptidi) 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/CT con 68Ga-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 (31).

2.1.5 Significato ed evoluzione dell'immunoterapia nel Carcinoma a Cellule di Merkel

In Europa sono circa 2.500 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 (32). Il

MCC rappresenta una neoplasia tra le più indifferenziate della cute ed è caratterizzata da un alto tasso di recidiva sia dopo resezione chirurgica e sia dopo l'aggiunta di un trattamento radioterapico adiuvante (33). Un approccio definito "radicale" offre comunque una percentuale di recidiva del 35% a tre 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, regime 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% (34-37). 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 + è associata a una migliore prognosi in termini di sopravvivenza (38-39). 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 (40-41). 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 (42-45).

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;46-48).

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 (49). 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 (49). 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 non a piccole cellule del polmone (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 una 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 (50).

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 naive.**

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 pre-trattati con chemioterapia, sebbene la percentuale di risposte obiettive ed il PFS siano risultate pressochè sovrapponibili a quelle note per la chemioterapia, in più dei due terzi dei pazienti responsivi, la risposta ad avelumab durava almeno un 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 due anni (51). Inoltre, le risposte erano indipendenti dalla presenza di MCPyV ed 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 (52). Gli eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati nel 70% dei pazienti e, nel 5%, 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 una analisi pianificata della parte B dello studio JAVELIN (52), 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 aveva 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% (95% CI, 21% -41%) e del 52% (95% CI, 41% -62%), rispettivamente. L'OS mediana è stata di 12.9 mesi (IC al 95%, 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 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 una analisi *post hoc*, sono stati valutati gli eventi avversi immuno-correlati tra i pazienti con tumori solidi avanzati arruolati negli studi di fase I JAVELIN Solid Tumor (1650 pazienti) e di fase II JAVELIN Merkel 200 (88 pazienti) e che avevano ricevuto avelumab. In questo studio gli autori, che hanno identificato le reazioni correlate all'infusione che si erano verificate ≤ 2 giorni dopo l'infusione e sintomi che si sono verificati

≤ 1 giorno dopo l'infusione e si sono risolti ≤ 2 giorni dall'insorgenza, hanno concluso che avelumab è stato generalmente ben tollerato e con un profilo di sicurezza ben gestibile.

Infine, dai risultati di un'analisi di avelumab somministrato in pazienti con MCC metastatico in un programma di *expanded access program* (EAP) 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 (53).

Anche il **nivolumab** è stato studiato quale anti-PD1 nel MCC avanzato. In uno studio di fase I/II sono stati reclutati 25 pazienti con MCC naïve o precedentemente trattati. Nello studio CheckMate-358 nivolumab 240 mg è stato somministrato ogni due 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%) (54). A tre 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 in quelli trattati in precedenza, ma questi risultati richiedono la convalida in coorti di pazienti più ampie (55).

Quesito 34. 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 (56). Inoltre, la malattia occulta può essere riscontrata in circa il 24% dei pazienti con linfonodi clinicamente negativi (57).

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

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 (58). 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 (59). In uno studio condotto da Fields e collaboratori in pazienti con MCC localizzato, i fattori associati alla positività della SLNB erano le dimensioni del tumore (25% ≤ 2 cm vs. 45% > 2 cm; $P = 0.02$) e la presenza di invasion 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 loco-regionali / a distanza, 11 (7%) morti per MCC and 27 (18%) morti per altre cause. L'incidenza cumulative di recidiva o morte a due anni per MCC erano 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 (60-61).

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 (62-63).

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

Bilancio beneficio/danno: beneficio alla 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 alla esecuzione della SLNB sono rappresentati dalla possibilità che, in pazienti con alterate vie di drenaggio linfonodale, possano essere identificati più di un linfonodo sentinella.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici, la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) dovrebbe essere	Forte a favore

	presa in considerazione come prima opzione (23;58-60).	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 35. Nella stadiazione di pazienti con MCC, è indicata l'esecuzione della PET-FDG verso la sola tomografia computerizzata (TC) con mdc?

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

Una revisione sistematica di 10 studi (329 pazienti, 549 scansioni PET in pazienti affetti da MCC) ed una meta-analisi condotta su 6 studi (92 pazienti con MCC) sull'accuratezza diagnostica della PET/CT con 18F-FDG ha evidenziato un'elevata sensibilità e specificità della PET/CT con 18F-FDG (sensibilità=90 % (95 % CI 80–96), specificità=98 % (95 % CI 90–100), area sotto la curva ROC =0.96) (28).

Il vantaggio dell'impiego della PET/CT con FDG nella stadiazione di pazienti con MCC è relativo soprattutto alla 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/CT 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 un 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 (26) e studiati con la PET/CT per stadiazione (n=29), la PET/CT 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/CT abbia portato ad una variazione dello stadio di malattia nel 39% dei casi.

In uno studio monocentrico (63) condotto in un periodo di 15 anni (102 pazienti), la PET/CT 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 (64).

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

Infine, la PET/CT 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/infiammatoria) e negativi (reperti di dimensioni inferiori a 5mm).

Tra i benefici, sono da ricordare innanzitutto l'elevata accuratezza nella 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 segnalato 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/infiammatoria) e negativi (reperti di dimensioni inferiori a 5mm), la PET/CT con FDG permette una accurata stadiazione dei pazienti con MCC, in particolare ad elevato rischio per malattia metastatica, grazie all'ampio campo di vista. Possono essere documentati inoltre eventuali sedi di malattia FDG-avida (sia maligna che benigna).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
--------------------------------	-----------------	-------------------------------------

Bassa	Nella stadiazione di pazienti con MCC l'esecuzione della PET-FDG dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (24-29).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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. 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.
17. McCalmont TH. Paranuclear dots of neurofilament reliably identify Merkel cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2010;37(8):821-3.
18. Zur Hausen A, Rennspies D, Winnepeninckx V, et al. Early B-cell differentiation in Merkel cell carcinomas: clues to cellular ancestry. *Cancer Res*. 2013;73(16):4982-7.
19. 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.
20. 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.
21. Salguero-Fernández I, Rios-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Sentinel lymph node in nonmelanoma skin cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(8):589-98.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann. Surg. Oncol.* 2016;23:3564-71.
 33. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:2300-9.
 34. Colunga A, Pulliam T, Nghiem P. Merkel cell carcinoma in the age of immunotherapy: Facts and hopes. *Clin. Cancer Res.* 2018;24:2035-43.
 35. 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.
 36. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: Changing incidence trends. *J Surg Oncol.* 2005;89:1-4.
 37. 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.
 38. Mott RT, Smoller BR, Morgan MB. Merkel cell carcinoma: A clinicopathologic study with prognostic implications. *J Cutan Pathol.* 2004;31:217-23.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Engels EA, Frisch M, Goedert JJ, et al. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet.* 2002;359:497-8.
 42. 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.
 43. Amber K, McLeod MP, Nouri K. The Merkel cell polyomavirus and its involvement in Merkel cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2013;39:232-8.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Schadendorf D, Nghiem P, Bhatia S, et al. Immune evasion mechanisms and immune checkpoint inhibition in advanced merkel cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2017;6:e1338237.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.

52. Walker WJ, Lebbé 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.
53. Topalian SL, Bhatia S, Hollebecque A, et al. Non-comparative, open-label, multiple-cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate358): Efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). Available from: cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT074
54. 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.
55. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3564 – 71.
56. Kachare SD, Wong JH, Vohra NA, et al. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5): 1624e1630.
57. Andea AA, Coit DG, Amin M, et al. Merkel cell carcinoma: histologic features and prognosis. *Cancer*. 2008;113:2549-58.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

2.2 Malattia localizzata

Quesito 36. 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, 4 studi sono stati inclusi.

La resezione chirurgica ampia è risultata migliore di altre modalità di trattamento locale (esempio: terapia foto dinamica, 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 tre gruppi sulla base dei seguenti margini di resezione definiti sulla base della descrizione dell'intervento chirurgico: 1 cm, 1,1-1,9 cm e ≥ 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 e che varia dal 25 al 40% (5-6). Alla analisi uni e multivariata, nessun parametro clinico-patologico è risultato predittivo in maniera significativa sulla recidiva locale, ad eccezione della 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.

Una 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, legato al basso numero di recidive osservato (Imprecision).

Bilancio beneficio/danno: in assenza di un trial prospettico randomizzato, questa 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 37. Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia in associazione a 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 nel 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 (5-year 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. pubblicato nel 2020 analizza 447 pazienti con MCC e LS positivo individuati in maniera retrospettiva nell'ambito del National

Cancer DataBase in USA (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 e 67.9% con RT da sola e 79.5% con entrambe ($p=0.008$). Tali risultati sono stati confermati anche in 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 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, 9.0% per 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 sei pazienti con infezioni del sito chirurgico e tre con linfedema sintomatico.

Nello studio di Fang del 2010, 50 pazienti con coinvolgimento linfonodale di MCC alla presentazione e dati di follow-up adeguati sono stati inclusi (10). Quarantatre di questi pazienti sono stati arruolati e seguiti prospetticamente. Ventisei pazienti presentavano malattia linfonodale microscopica (stadio IIIA) e 24 pazienti 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 ± radioterapia (n = 15) con un follow-up mediano di 16 mesi.

Per quanto riguarda la sopravvivenza disease-specific (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 pubblicato nel 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. Dei 13 pazienti con LS positivo che hanno ricevuto chemioterapia sistemica come parte della loro terapia adiuvante, si è verificata una recidiva a distanza, mentre due 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 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 conclusivi dati di outcome negativi 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della Raccomandazione clinica
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 38. Nel MCC localmente avanzato non reseicabile, la RT dovrebbe essere presa in considerazione versus 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, 5 studi sono stati inclusi tra cui una metanalisi di singoli case-report o serie di casi. La revisione sistematica e meta-analisi di Patel 2018 ha incluso 18 studi (comprendenti studi retrospettivi, prospettici e case report) per un totale di 68 pz 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 pz era in stadio III e tutti questi pz sono stati trattati con RT loco-regionale: 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 pz in stadio III è stato del 60% (2 recidive loco-regionali, 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 2018 consentono di affermare che nei pz con MCC non resecabile in stadio I-III, la radioterapia esclusiva offre risultati comparabili con altri trattamenti non chirurgici, tra cui la chemioterapia perfusionale (14-15). Inoltre, gli effetti collaterali del trattamento radiante, come atrofia cutanea, fibrosi, teleangiectasie, 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 per la 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 case series, due studi retrospettivi osservazionali, un 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 sono da mettere in relazione nel basso livello di evidenze dei lavori analizzati: tale livello è stato determinato usando i criteri dell'Oxford Center for Evidence-base Medicine. In particolare, la metanalisi si basa su studi retrospettivi (singoli case-report o serie di casi), molti dei quali non-comparativi è 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 39. *Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale la RT adiuvante sul primitivo è indicata verso follow-up?*

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, una sola revisione sistematica di studi osservazionali è stata inclusa.

Petrelli 2019 (19) ha pubblicato una revisione sistematica e metanalisi con disegno di tipo osservazionale, trasversale in cui sono stati considerati 17179 pazienti osservati in 29 studi pubblicati tra il 1990 ed il 2018 con almeno 20 pazienti per studio. Il 78% degli studi includeva pz con MCC in stadio I-II, 18% in stadio III, nel 3% lo stadio era sconosciuto, e nell' 1% IV stadio. Il 54% dei pz 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, 95%CI 0.75–0.86, $P < 0.00$.

La RT adiuvante ha migliorato la DFS locale e locoregionale (HR = 0.45, 95%CI 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 del 80% e del 70%, rispettivamente (19).

Limiti: limiti dello studio sono legati alla natura retrospettiva ed osservazionale ad alto rischio di bias e l'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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 40. *Nei pazienti operati per MCC con pN+ o LS positivo la RT adiuvante sui linfonodi regionali è indicata verso follow-up?*

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 1 studio è stato incluso.

Jouary 2012 ha pubblicato uno studio randomizzato controllato: sono stati inseriti 83 pazienti di cui 39 nel gruppo RT sulla sede di T+N e 44 pz con radioterapia solo sulla sede di T (20).

I pazienti inclusi avevano un MCC in stadio I con conferma istologica ed immunohistochemica, 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 pz 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 + 10Gy 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%. End point primari dello studio erano la OS e la probabilità di recidiva locale (PRR). End point secondari la PFS e tolleranza alla RT. Non è stata osservata nessuna 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con MCC operato con pN+ o LS positivo, la RT adiuvante sulle sedi linfonodali dovrebbe essere presa in considerazione (20).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 41. Nei pazienti con MCC radicalmente operato è indicata la chemioterapia adiuvante verso follow up?

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 4 studi di efficacia terapeutica sono stati inclusi.

Mentre per i pazienti che presentano un coinvolgimento linfonodale, alcune evidenze indicano che la dissezione o l'irradiazione nodale sono potenzialmente efficaci (21-22), una 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 questa 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 la 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 della OS rispetto alla sola chirurgia (stadio I: HR = 0.71, 95% CI = 0.64 to 0.80, P < .001; stadio II: HR = 0.77, 95% CI = 0.66 to 0.89, P < .001), nei pazienti in stadio III né la RT adiuvante (HR = 0.98, 95% CI 0.86 to 1.12, P = .80) né la chemioterapia adiuvante (HR = 0.97, 95% CI = 0.85 to 1.12, P = .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 e Eterogeneità).

Bilancio beneficio/danno: in considerazione delle note tossicità correlate al trattamento chemioterapico, il bilancio beneficio/danno risulta sfavorevole.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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+, ma i pazienti andranno avviati a stretto follow-up clinico-strumentale (6;21-23).	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.
- a. Yan L, Sun L, Guan Z, et al. Analysis of cutaneous Merkel cell carcinoma outcomes after different surgical interventions [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun 27]. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1422-34.
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;S0002-9610(20)30087-8.
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. Gameski 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. 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.
22. 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.
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.

2.3 Malattia avanzata

Quesito 42. Nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile è indicato il trattamento con avelumab verso la chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 4 studi sono stati inclusi.

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 2 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 pre-trattati (parte A), si sono ottenute risposte obiettive (ORR) nel 33% (95% CI 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 40,5 mesi (95% CI 18,0 mesi a non stimabile). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 2 anni era del 26% (95% CI, 17 – 36%), e la sopravvivenza globale (OS) a 2 anni del 36% (31% a 42 mesi; 95% CI 22% a 41%), con una mediana pari a 12,6 mesi (95% CI 7.5 a 17.1 mesi) (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% (95% CI 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 84).

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 è osservato 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.

Nonostante l'assenza di dati da studi clinici sull'utilizzo di avelumab per il trattamento di forme localmente avanzate inoperabili di MCC, considerando i risultati favorevoli di pembrolizumab nello studio Keynote-017 (che ha incluso anche i pazienti con MCC localmente avanzato, seppure rappresentassero solo il 14% della popolazione di studio) (6) ed i risultati subottimali ottenuti dalla chemioterapia convenzionale nelle casistiche storiche (7-10), il trattamento con avelumab potrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica

di prima scelta rispetto a regimi chemioterapici a base di platino + etoposide nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile. **Per tale indicazione, tuttavia, il farmaco non è approvato da AIFA.**

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 43. *Nei pazienti con MCC metastatico è indicata la terapia con avelumab versus chemioterapia con platino + etoposide? (vedasi anche paragrafo 2.1.5)*

Dei 2642 record trovati dopo esclusione dei duplicati, 6 studi di efficacia terapeutica sono stati inclusi.

Nonostante il MCC sia tradizionalmente considerata 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 2.8-8.0 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 naive. 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 state anemia (6.0%), dispnea

(3.9%), dolore addominale (3.0%), mentre quelle di grado severo sono state prevalentemente reazioni immuno-correlate (1-6).

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 (undirectness).

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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 ≥ 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, Blay J-Y. 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 carcinomide tipico di basso grado (*typical carcinoid*; TC) ed il carcinomide 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 a 1, anche se alcuni studi recenti hanno descritto un aumento nella diagnosi di AC (4) e tale rapporto può risultare vicino ad essere 1:1 nel contesto della malattia avanzata.

La presenza di un carcinomide 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 carcinomide 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 (i.e. 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 una 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 sono resecabili chirurgicamente (6). I TC si riscontrano ad uno stadio metastatico fino al 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 presentano metastasi cerebrali (13).

3.2 Anatomia patologica

I NET polmonari sono classificati secondo lo schema della classificazione della 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 (≥ 5 mm), le 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/ 2mm² per i TC e 2-10 mitosi/2 mm² 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 biptico/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 biptico 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 (i.e. *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 *RBI* 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 mm^2 e/o 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. Rekhman 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 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 opportuno, 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 scintigrafia con traccianti per i recettori della somatostatina (SRS) e, più recentemente, l'*imaging* con PET/CT con ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi hanno una sensibilità più elevata per le metastasi ossee da NET (10), poiché le lesioni ben differenziate sovraesprimono i recettori della somatostatina (SSTR). I recettori della somatostatina, inoltre, sono i bersagli di alcuni peptidi coniugati al ⁶⁸Ga-DOTA nella diagnostica nucleare con PET (4). Le NEN meno differenziate sono biologicamente e clinicamente più aggressive ed hanno perso in tutto o, in parte, la loro espressione di SSTR, mostrando così una captazione inferiore o nulla al ⁶⁸Ga-DOTA-peptidi. Tuttavia, esprimono GLUT-1 che è un marker di proliferazione e che indica il metabolismo del glucosio e la crescita cellulare e può essere visualizzato con (18)F-fluorodesossiglucosio (FDG). La FDG-PET, invece, è la tecnica più sensibile per le forme scarsamente differenziate (4).

Le tecniche di medicina nucleare hanno un ruolo centrale nella diagnosi e nella caratterizzazione poiché hanno una specificità elevata (3-4); inoltre, consentono un'accurata stadiazione di malattia ed aiutano a prevedere la risposta alla PRRT (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 Oct;15(10):1577-1598.
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 Aug;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 Oct 25;53(4):373-387.
4. Carrasquillo JA, Chen CC. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010 Dec;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: 351–365.
6. Chong S, Lee KS, Chung MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics.* 2006 Jan-Feb;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 Jul 24;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 Jun 20;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 Nov 19;15(11):e0241431.
10. Evangelista L, Ravelli I, Bignotto A, et al. Ga-68 DOTA-peptides and F-18 FDG PET/CT in patients with neuroendocrine tumor: A review. *Clin Imaging.* 2020 Nov;67:113-116.

Quesito 1. Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile l'utilizzo di metodiche di imaging nucleare (68Ga-DOTA-PET e FDG-PET) 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 di 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 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-DOTATATE PET/CT con mezzo di contrasto vs la sola TC con mezzo di contrasto nella 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-DOTATATE PET/CT con mezzo di contrasto ha dimostrato una maggiore accuratezza diagnostica nella rilevazione di metastasi NET extra-epatiche 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/CT 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-DOTATATE PET/CT con mezzo di contrasto ha raggiunto una maggiore sensibilità (100% contro 47%) e specificità (89% contro 49%) per le lesioni ossee rispetto alla sola TC. Per i linfonodi il risultato è stato simile (sensibilità 92% contro 64% e specificità 83% contro 59%). Per la rilevazione di lesioni polmonari la sensibilità era identica (100%) mentre la specificità di 68Ga-DOTATATE PET/CT con mezzo di contrasto era superiore rispetto alla sola TC (95% contro 82%). Il *positive predictive value* (PPV) della 68Ga-DOTATATE PET/CT 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-DOTATATE PET/CT 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 pazienti hanno ricevuto PRRT, 1 paziente chemioterapia ed 1 paziente ha iniziato trattamento con un analogo freddo della somatostatina. Dei 7 pazienti che hanno mostrato almeno una nuova metastasi linfonodale in 68Ga-DOTATATE PET/CT con mezzo di contrasto, ma sono stati ritenuti negativi in TC: 2 pazienti sono stati sottoposti a PRRT, 2 pazienti sono stati sottoposti a re-intervento con resezione di metastasi linfonodali, in 3 pazienti 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 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-DOTATATE PET/CT tra il 1° giugno 2017 e il 1° settembre 2018 sottoposti in precedenza a TC/RM e/o In-111 pentetreotide e analizzati presso il *Virginia Mason Medical Center* di Seattle. Di questi, 51(50%) erano donne, età media 60.3 ± 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 68GaPET/CT 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-DOTATATE PET/CT ha documentato lesioni metastatiche. Inoltre, sulla base dell'esito della 68Ga-DOTATATE PET/CT 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-DOTATATE PET/CT 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-DOTATATE PET/CT 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 2016 (3) è una revisione sistematica e meta-analisi su 971 pazienti affetti da NET polmonare e/o GEP-NET in 17 studi complessivi. E' 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. Tre studi hanno confrontato i due radiofarmaci nello stesso paziente, nove studi hanno confrontato 68Ga-DOTATATE con l'imaging radiologico e cinque studi sono stati mantenuti solo per la valutazione della sicurezza. Gli articoli analizzati dovevano confrontare la capacità diagnostica della 68Ga-DOTATATE PET/CT vs 111In-DTPA-octreotide ed *imaging* radiologico. Sono stati selezionati solo studi che riportavano dati sulla sicurezza/tossicità della 68Ga-DOTATATE PET/CT con almeno 10 pazienti. L'obiettivo di tale studio era quello di comparare l'accuratezza diagnostica della 68Ga-DOTATATE PET/CT con 111In-DTPA-octreotide o *imaging* radiologico (CT, MRI, RX etc.) in pazienti con NET polmonare o GEP al fine di sostituire l'*imaging* con 111In-DTPA-octreotide con la 68Ga-DOTATATE PET/CT. Pertanto, l'obiettivo primario dello studio riguardava l'efficacia diagnostica e la sicurezza della 68Ga-DOTATATE PET/CT. L'obiettivo secondario era quello di valutare eventuali variazioni nei trattamenti dei pazienti. I dati di confronto della 68Ga-DOTATATE PET/CT con 111In-DTPA-octreotide ed *imaging* radiologico, supportano il valore aggiunto dell'*imaging* 68Ga-DOTATATE PET/CT 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-DOTATATE PET/CT ha una specificità del 90.6% (95%CI: 77.8-96.1%) ed una sensibilità del 90.9% (95%CI: 81.4-96.4%).

Limiti: i limiti della revisione sono dati dalla esiguità delle popolazioni analizzate, dall'assenza di informazioni sui precedenti protocolli di trattamento e di conferme dei dati.

Bilancio beneficio/danno: la Ga68DOTATATE PET/CT sembrerebbe avere una capacità diagnostica superiore rispetto alla diagnostica per immagini radiologica, in assenza di tossicità rilevanti.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado, l'utilizzo della diagnostica per immagini medico-nucleare (68Ga-DOTA-PET e FDG-PET) 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		

Bibliografia

1. Albanus DR, Apitzsch J, Erdem Z, et al. Clinical value of ⁶⁸Ga-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):480-485.
3. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. 68Ga-DOTATATE Compared with 111In-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.

3.4 Trattamento

Quesito 2. *Nelle NEN polmonari di basso grado radicalmente resecate è indicato un trattamento adiuvante rispetto al solo follow up clinico-strumentale?*

L'impiego della chemioterapia adiuvante in pazienti affetti da NEN polmonari di basso grado, radicalmente resecate, è dibattuto poiché la sola resezione chirurgica potrebbe non essere sufficiente a migliorare la prognosi in alcune categorie di pazienti (1). Studi retrospettivi non hanno riportato benefici della terapia adiuvante in termini di sopravvivenza in pazienti con carcinoidi tipici ed atipici tuttavia, ad oggi, non sono disponibili studi prospettici randomizzati che siano stati disegnati specificamente per rispondere a questo quesito (2-4).

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso un 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) (5). 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 del 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 la 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 evidenze	Raccomandazione a	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nelle NEN polmonari di basso grado radicalmente reseccate un trattamento adiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione rispetto al solo follow up clinico-strumentale (5).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Baudin E, Hayes AR, Scoazec JY, et al. Unmet Medical Needs in Pulmonary Neuroendocrine (Carcinoid) Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2019;108(1):7-17.
2. 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.
3. 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.
4. 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):1221-1230.
5. Wegner RE, Abel S, Hasan S, et al. The role of adjuvant therapy for atypical bronchopulmonary carcinoids. *Lung Cancer*. 2019;131:90-94.

Quesito 3. 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 antiproliferativa 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 di 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 di 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 antiproliferativo 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 la OS. Sono state inoltre analizzate 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 (95% CI: 8.7-26.0) mesi e 58.4 (95% CI: 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 (95% CI: 13.2-55.6) mesi vs 8.7 (95% CI: 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 26.0 mesi (95% CI:18.6-55.6) nei pazienti lentamente progressivi prima dell'avvio della terapia con SSA rispetto a 4.5 mesi (95% CI:3.1-6.4) dei pazienti con tumore rapidamente progressivo. Risultati simili sono stati evidenziati riguardo l'OS. All'analisi multivariata, i tumori funzionanti e lentamente progressivi erano significativamente associati alla PFS (HR=0.48, 95% CI: 0.24-0.95, $p = 0.03$) e (HR=7.43, 95% CI: 3.02-18.25, $p < 0.0001$) rispettivamente. Lo stato funzionale del tumore era inoltre associato all'OS (HR=0.33, 95% CI: 0.14-0.79, $p = 0.01$), ma non la rapidità di progressione (HR=2.04, 95% CI: 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 tre 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 Ki67 < 10%, l'istotipo da CT e l'assenza di una sindrome clinica, erano associati con un prolungamento della PFS non significativa. La PFS in pazienti con CA e quella in pazienti con Ki67 > 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 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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	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 "wait and see", soprattutto in caso di tumori funzionanti e lentamente progressivi (5-7).	Condizionata a favore
COI: Dott.ssa F. Spada astenuta dalla votazione della raccomandazione		

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 Jul 17;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):266-280.
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 Jul;158(1):401-405.
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 May;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 Apr;75:259-267.

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. Apr 27;12:669484

Quesito 4. 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 di 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 3.

Lo studio di Ferolla 2017 (1) è uno studio multicentrico randomizzato, prospettico, di fase 2, 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 *naive* che pazienti pre-trattati 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 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%, CI 19.6 – 49.5) nel sottogruppo di pazienti (n= 42) che avevano ricevuto solo EVE, 16 pazienti (39% CI 24.2 – 55.5) di quelli trattati con pasireotide, 24 pazienti (58.5% CI 42.1 – 73.7) in 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 una analisi comparativa di EVE vs "altre terapie sistemiche" in questo setting di pazienti non è fattibile.

Lo studio di Fazio 2018 (2) è una sotto-analisi di un trial multicentrico randomizzato di fase 3 (RADIANT-4) che confrontava efficacia e sicurezza di EVE vs placebo + "best supportive care" in pazienti con NEN gastrointestinali o del polmone ben differenziata, non funzionante, in progressione di malattia documentata radiologicamente nei 6 mesi antecedenti l'inclusione nello studio. L'obiettivo primario dello studio era la PFS. Nella sotto-analisi 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 CI 0.28 – 0.88). La PFS mediana è stata di 9.2 (CI 6.8 – 10.9) mesi nel braccio di trattamento con EVE vs 3.2 (CI 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 più frequentemente (> 20% in ogni braccio di trattamento) riportati nel braccio EVE vs. placebo erano la 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. 0.0), iperglicemia (9.7% vs. 0.0), diarrea (6.5% vs. 0.0), ipofosfatemia (6.5% vs.0.0), dispnea (4.8% vs. 7.4) ed ipertensione (0.0 vs. 7.4%).

Limiti: lo studio è una sotto-analisi dello studio registrativo di fase 3 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 evidenze	Raccomandazione a	Forza della raccomandazione clinica
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):1652-1664.
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):174-181.

Quesito 5. Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzati 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 di 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 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 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 la tossicità. Lo studio ha evidenziato, nei 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 del 85%. La mPFS è stata di 13 mesi (95% [CI], 4.4–21.6 mesi), mentre la mOS è stata di 68 mesi (95% CI, 35.3–100.7 mesi).

Limiti: lo studio riporta un numero basso 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 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 carcinoma atipico, il 36% con Ki-67 index 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, 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 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/m² 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 (intervallo di confidenza 95%, 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 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 200mg/m² 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 la 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 nelle 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 evidenze	Raccomandazione a	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	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 verso altra terapia sistemica (1-4).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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):413-421.
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 1. *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 intervalli di somministrazione della dose standard)?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text una revisione sistematica è stata inclusa.

Lo studio di Riechelmann 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 una 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 evidenze	Raccomandazione a	Forza della raccomandazione clinica
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):127-137.

5. SINDROMI GENETICHE

Quesito 51. *Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN-1-associato è raccomandabile la paratiroidectomia totale rispetto all'asportazione singola o subtotale delle paratiroidi?*

L'iperparatiroidismo primario è estremamente frequente nella sindrome MEN-1, 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 di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text una sola revisione sistematica con meta-analisi è stata inclusa

Lo studio di Nastos 2021 (1) è una meta-analisi 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. Lo studio ha seguito la checklist PRISMA e gli studi inclusi sono stati valutati secondo la Newcastle Ottawa scale. Sono stati inclusi pazienti MEN-1 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 MEN-1-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 differenza rispetto alla subtotale in termini di persistenza (RR 0.65; 95% CI, 0.34-1.25; P = .2) e recidiva (RR 0.69; 95% IC, 0.45-1.07; P=.09) di iperparatiroidismo, oltre che riguardo la necessità di reintervento (RR 0.81; 95% IC, 0.47-1.37; P =.43). I risultati cumulativi mostrano invece un rischio aumentato di ipoparatiroidismo a lungo termine dopo paratiroidectomia totale rispetto alla subtotale (RR 1.61; 95% IC, 1.12-2.31; P= .009). La paratiroidectomia “meno che subtotale” presenta maggior rischio di persistenza (RR 2.26; 95% IC, 1.49-3.41; P=.0001) e di recidiva (RR 1.37; 95% IC, 1.05-1.79; P =.02) di iperparatiroidismo rispetto alla subtotale, nonché di reintervento per iperparatiroidismo (RR 2.48; 95% IC, 1.65-3.73; P < .0001), ma minor rischio di ipoparatiroidismo a lungo termine (RR 0.47; 95% IC, 0.29-0.75; P = .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 meta-analisi 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 MEN-1-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 evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN-1-associato 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):302-310.

Quesito 2. 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 calcimimetico 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 di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text due lavori sono stati inclusi: uno studio randomizzato ed uno prospettico di fase IV.

Lo studio pubblicato da Filopanti 2012 (1) è un trial randomizzato, crossover, 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 990Gly 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 24 h), i sintomi gastro-intestinali e neuromuscolari. Lo studio ha evidenziato come nei pazienti con IPTP/MEN1 si sia osservata normalizzazione dei livelli medi di calcemia, calcio ionizzato, fosforemia ($p < 0.0001$ 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, pressione arteriosa e richiesta di farmaci antipertensivi. Nei pazienti con IPTP sporadico si è osservata normalizzazione della calcemia, calcio ionizzato e fosforemia, mentre il PTH si è normalizzato in 1 paziente nonostante mediana di riduzione - 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 990Gly.

Limiti: lo studio ha incluso un numero limitato di pazienti ed il trattamento è stato di breve durata.

Lo studio pubblicato da Giusti 2016 (2) è uno studio sperimentale multicentrico, di fase IV, prospettico, a braccio aperto, non comparativo, d'intervento su un campione di 33 affetti da IPTP associato a MEN1 di cui 22 pazienti trattati con cinacalcet 30 mg come alternativa alla chirurgia, 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) sulla calcemia e PTH (obiettivo primario), effetto sui parametri del turnover osseo, densitometria ossea, ormoni neuroendocrini MEN1 correlati, sicurezza e tollerabilità del farmaco con follow up di 12 mesi e possibilità di estensione a 24 mesi. Gli obiettivi dello studio erano la normalizzazione della calcemia, sicurezza e tolleranza del farmaco, variazione delle dimensioni delle lesioni paratiroidi, 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 l'alto tasso di recidiva del trattamento chirurgico dell'IPTP associato a MEN1.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Il cinacalcet può essere considerato come opzione terapeutica nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo associato a MEN1 che rifiutano o in cui e' controindicato l'intervento di paratiroidectomia o in caso di recidiva post-chirurgica (1-2).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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 Arg990Gly. 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. QUESITI GRADE

QUESITO 1 GRADE: Dovrebbe una strategia di follow-up vs chirurgia essere utilizzata per pazienti con PanNET localizzati, sporadici, asintomatici (incidentalomi pancreatici) < 2 cm.

RACCOMANDAZIONE: 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 reseccabili 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 mostrano segni di evolutività della malattia e hanno 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 ed, 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. ha mostrato su 10 pazienti trattati con osservazione e su 8 pazienti trattati con chirurgia, nessun 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 I sono state rilevate in 2 pazienti, di grado II in 6 pazienti e di grado III 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 pazienti 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 morbilità 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

Certeza delle Prove:

Complessivamente la certeza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di distorsione, mancanza di riproducibilità dei risultati e imprecisione.

Certeza globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun colfitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

QUESITO 2 GRADE: Nei pazienti con MCC metastatico è indicato il trattamento di prima linea con avelumab verso chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?

RACCOMANDAZIONE: 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 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. 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. Lo studio JAVELIN è uno studio internazionale, multicentrico, di fase II, in aperto, a braccio singolo, suddiviso in due parti, trattati con avelumab. 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. 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 III-IV. 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 reseccabile 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)-DOTATATE in pazienti con MCC metastatico.

Si sta anche cercando di capire se avelumab possa avere un ruolo come terapia adiuvante. Negli US è in corso uno studio di fase III, randomizzato verso placebo (NCT03271372) il cui arruolamento è ancora in corso, 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.

Certeza delle Prove:

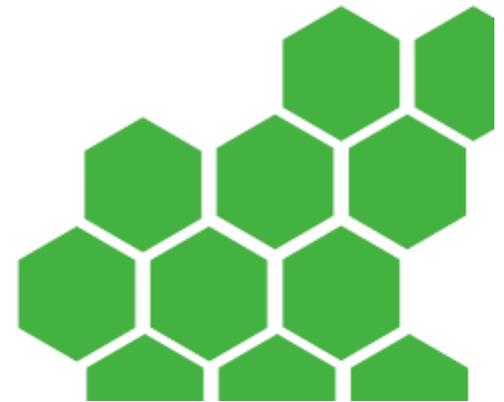
Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di distorsione, mancanza di generalizzabilità dei risultati e imprecisione delle stime.

Certeza 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: Evidence profile - 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)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: mediana 5 anni)

7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	studi osservazionali	serio ^a	serio ^b	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 ⁸	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante ^c	serio ^d	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							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne 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)	Absolute (95% CI)		
5 ^{1,3,8,9,10}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante ^c	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 trattati 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.		 MOLTO BASSA		CRITICO	
Incidenza di fistola pancreatica												
1 ⁸	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante ^c	serio ^d	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 ^{3,8,9,10}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante ^c	serio ^d	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 ^{3,8,9}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante ^c	serio ^d	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 trattati 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, complicanze 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																
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>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 > 2 cm, mentre più controversa risulta essere la gestione dei PanNET G1-2 localizzati e sporadici con diametro < 2 cm. Infatti, nei PanNET G1-2 < 2 cm localizzati e potenzialmente reseccabili d'embliée, 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 < 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 morbilità e mortalità post-operatoria.</p>																	
Desirable Effects																		
How substantial are the desirable anticipated effects?																		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<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 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.</p>																	
	<table border="1"> <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">№ 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> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ 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)	№ dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con chirurgia	Rischio con una strategia di follow-up																
	Popolazione in studio																	

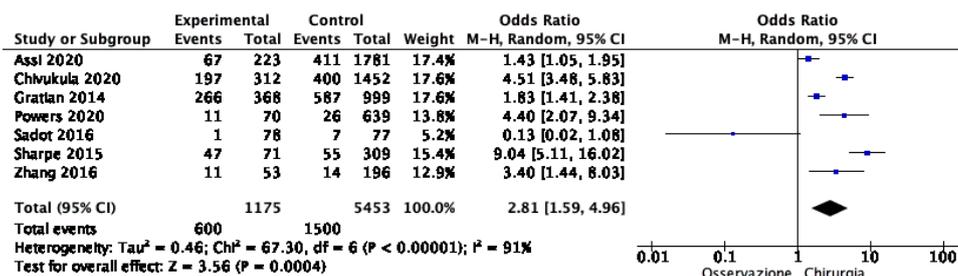
Overall survival follow up: mediana 5 anni	28 per 100	52 per 100 (38 a 65)	OR 2.81 (1.59 a 4.96)	6628 (7 studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	I dati mostrano con un alto grado di incertezza che una strategia di follow-up potrebbe determinare una diminuzione dell'overall survival 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 pancreatico endocrina in 25 pazienti e una insufficienza esocrina in 20 pazienti.		-	(1 studio osservazionale) ⁸	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,c,d}	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
---------	---------------------------------	---------------------------

o Large
o Moderate
● Small
o Trivial
o Varies
o 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). Lo studio di Sadot		-	(5 studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	I dati mostrano con un alto grado di incertezza che pochi pazienti sottoposti a chirurgia sviluppano metastasi.

	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.				
Incidenza di fistola pancreatica	Lo studio di Partelli et al. ha mostrato, su 28 pazienti trattati con chirurgia, lo sviluppo di fistola pancreatica in 17 pazienti.	-	(1 studio osservazionale) ⁴	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	I dati sono incerti sulla probabilità di sviluppare fistola pancreatica nei pazienti sottoposti a chirurgia.
Incremento dimensionale	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	-	(4 studi osservazionali) ^{2,3,4,5}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	I dati mostrano con un alto grado di incertezza che pochi pazienti sottoposti a osservazione hanno un aumento dimensionale notevole della lesione.

	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) ^{2,3,4}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	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"> 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. 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. 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. 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. 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. <ol style="list-style-type: none"> 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. 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). La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per piccolo campione e basso numero di eventi. 					
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"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per rischio di distorsione, mancanza di riproducibilità dei risultati e imprecisione.</p>	
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"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>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.</p>
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"> ○ 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 	<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
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Il panel, sulla base della propria</p>

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		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.
---	--	--

Acceptability

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.

Feasibility

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

PROBLEM	GIUDIZI						
	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



GIUDIZI							
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)	Assoluto (95% CI)		

Overall survival - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---------

Progression free survival

1 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	nessuno	La medianda 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 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	serio ^c	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"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<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. 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"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<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)	№ 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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
<p>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.</p> <p>a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè si tratta di una serie di casi.</p>						

- 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																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<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 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).</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> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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">№ 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 pazienti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.</td> <td>-</td> <td>39 (1 studio osservazionale)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</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)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</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)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>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. <i>JAMA Oncol</i>; Sep 1 2018.</p> <p>a. La certezza delle prove è stata abbassata perchè si tratta di una serie di casi.</p> <p>b. La certezza delle prove è stata abbassata perchè manca il braccio di confronto.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ 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 pazienti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.		-	39 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		Morte correlata al trattamento	Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ 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 pazienti hanno avuto un evento avverso di qualsiasi grado.		-	39 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																											
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) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																											
Morte correlata al trattamento	Non si è registrato nessun evento fatale legato al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																											

	c. La certezza delle prove è stata abbassata per campione piccolo e basso numero di eventi	
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"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	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"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	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"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 		<p>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.</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>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.</p>
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>In base alla propria esperienza, tenendo conto del profilo di tossicità maneggevole, il panel ritiene probabilmente accettabile l'intervento.</p>
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Il panel, in base alla propria esperienza, ritiene che l'implementazione dell'intervento sia probabilmente fattibile.</p>

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/CT 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/CT FDG verso la sola stadiazione e caratterizzazione recettoriale con PET/CT 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/analogues 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 radicalmente operati 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 espressioni 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 asportabile o metastatico, in progressione all’analogo della somatostatina, positivo ai recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con 177Lu-Oxodotretotide verso terapia con analogo della somatostatina?

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/analogs and derivatives"[Mesh]) OR (Somatostatin[Title/Abstract]) OR (Lanreotide[Title/Abstract])) AND ("lutetium Lu 177 dotatate" [Supplementary Concept]) OR (177Lu-dotatate[Title/Abstract])

Records: 196

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 'oxodotretotide lu 177' OR 'lutetium lu 177 dotatate' OR '177lu-dotatate':ti,ab

#14 #12 AND #13

Records: 11

selezionati 1 record

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?

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 "cisdichlorodiammineplatinum ii"[Title/Abstract]) OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)"[Title/Abstract]) OR "platinoi"[Title/Abstract]) OR "platinol"[Title/Abstract]) OR "platinol"[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

OR 'carboplat' OR 'paraplatine' OR 'carbosin' 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
#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 'etoposidoferrerafarma' 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 records

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 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])) OR ((("Irinotecan"[Mesh]) OR (Irrinotecan 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 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 '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 > del 90% della malattia epatica è indicato l'intervento chirurgico rispetto ad 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 (((("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 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 (("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) (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 (((("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: 10**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 ('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: 9**selezionati 5 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 3 records

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/analogs 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 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 laparoscopio*[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

Q17. 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?

Q18. Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici, < 2 cm è raccomandabile una resezione atipica rispetto alla chirurgia standard?

Q19. 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?

Q20. Nei pazienti con PanNET G1-2, < 2 cm, non funzionanti, associati a MEN-1 è indicato un follow up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia?

Q21. 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 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]))

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 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 #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=11; Q19=7; Q20=9; Q21=5; Q22=5)

Q22. Nei pazienti con PanNET ben/moderatamente differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è raccomandabile la terapia con everolimus verso altra terapia sistemica?

Q23. Nei pazienti con PanNET ben differenziato localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è raccomandabile la terapia con sunitinib verso altra terapia sistemica?

Q24. Nei pazienti con PanNET G1-2 avanzato, in progressione, è raccomandabile una chemioterapia contenente TMZ verso altro tipo di chemioterapia (es. oxaliplatino o irinotecan)?

Q25. 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)?

Q26. Nei pazienti con PanNEN a basso indice di proliferazione, avanzate e a decorso clinico indolente è raccomandabile un regime chemioterapico metronomico (fluoropirimidine o temozolomide) verso altra terapia sistemica?

Q27. Nei pazienti con PanNET G3 con Ki67 > 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 Oxaliplatino[Title/Abstract] OR Oxaliplatine[Title/Abstract] OR Eloxatine[Title/Abstract] OR Eloxatin[Title/Abstract] OR Camptosar[Title/Abstract] OR Irinotecan[Title/Abstract] OR Fluoruracil[Title/Abstract] OR Aducil[Title/Abstract] OR Carac[Title/Abstract] OR Efudix[Title/Abstract] OR Efudex[Title/Abstract] OR Fluoroplex[Title/Abstract] OR Flurodex[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 oxaliplatine OR eloxatine OR eloxatin OR camptosar OR irinotecan OR fluoruracil OR aducil OR carac OR efudix OR efudex OR fluoroplex OR flurodex:ti,ab
 #7 #5 AND #6
 #8 #4 AND #7

Records: 1484

selezionati 21 records (Q23=1; Q24=3 ; Q25=4; Q26=2; Q27=6; Q28=4))

Q28. 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?

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 (((((((("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 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 '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

Q29. Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino localmente avanzato non resecabile o metastatico, in progressione, è indicata la terapia con everolimus verso altra terapia sistemica?

Q30. 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 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 (((((((("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 Flurdex[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 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 '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=1; Q31=4)

Q31. Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata la entero-TC / entero-RM nella ricerca del tumore primitivo verso 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

Q32. 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

Q33. Nei NET dell'appendice > 2 cm o con margini positivi è indicata l'emicolectomia destra verso 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 tumo* (NET)"[Title/Abstract]))) AND (("Appendiceal Neoplasms"[Mesh]) OR ("appendiceal neuroendocrine neoplasms"[Title/Abstract] OR "Appendiceal carcinoid tumors"[Title/Abstract])) AND (("Colectomy"[Mesh]) OR (Hemicolectom*[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 tumo*' (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 'hemicolectomy'/exp/mj OR hemicolectomy:ti,ab

#6 #4 AND #5

Records: 79

selezionati 7 records

Q34. 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

Q35. Nella stadiazione di pazienti con MCC, è indicata l'esecuzione della PET-FDG verso 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

Q36. 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 laparosco*[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

Q37. Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione?

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 (("Lymph Node Excision" [Mesh]) OR ("lymph node dissection" [Title/Abstract] OR lymphadenectomy [Title/Abstract]))

Records: 330

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 'lymph node dissection'/exp/mj OR 'lymph node dissection' OR lymphadenectomy:ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 408

selezionati 6 records

Q38. Nel MCC localmente avanzato non resecabile la RT dovrebbe essere presa in considerazione versus chemioterapia con platino-etoposide?

Q39. Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale la RT adiuvante sul primitivo è indicata verso follow-up?

Q40. Nei pazienti operati per MCC con pN+ o LS positivo la RT adiuvante sui linfonodi regionali è indicata verso follow-up?

Q41. Nei pazienti con MCC radicalmente operato è indicata la chemioterapia adiuvante verso follow up?

Q42. Nei pazienti con MCC localmente avanzato non resecabile è indicato il trattamento con avelumab verso la chemioterapia con cis/carboplatino + etoposide?

Q43. Nei pazienti con MCC metastatico è indicata la terapia con avelumab versus 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
 "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: 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 'cis-dichlorodiammineplatinum ii' OR 'cis-dichlorodiammineplatinum(ii)' OR 'platinol' 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 'carbosin' 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 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-glucopyranosylisomereetoposide' OR 'etoposidoferrerefarma' 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

#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 (Q39=5; Q40=1; Q41=1; Q42=4; Q43=4 Q44=6)

NET POLMONARI (bassi gradi)

1) Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile l'utilizzo di metodiche di imaging nucleare (68Ga-DOTA-PET e FDG-PET) 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 tumo* (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 ("18F-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 tumo* (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****2) Nelle NEN polmonari di basso grado radicalmente reseccate è indicato un trattamento 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 tumo*' (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

3) 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/analogs 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 tumo*' (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

4) Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzati 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 tumo*' (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**

5) Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzati non resecabili o metastatiche) di basso grado 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 tumo*' (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

QUESITO SINDROME DA CARCINOIDE

1) Nel trattamento della sindrome da carcinoide resistente a trattamento con dosi standard di SSA è indicato il trattamento con SSA ad “alte dosi” (aumento dose SSA ad intervallo standard o riduzione 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/analogs 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 tumo* (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/analogs 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

1) Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN-1-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

2) Nei pazienti con forme mild di iperparatiroidismo primitivo MEN1-associato o inoperabili è raccomandabile la terapia medica con cinecalcet?

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

QUESITO 1 GRADE: 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?

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 laparosco* [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

QUESITO 2 GRADE: Nei pazienti con MCC metastatico è indicato il trattamento di prima linea con Avelumab verso 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

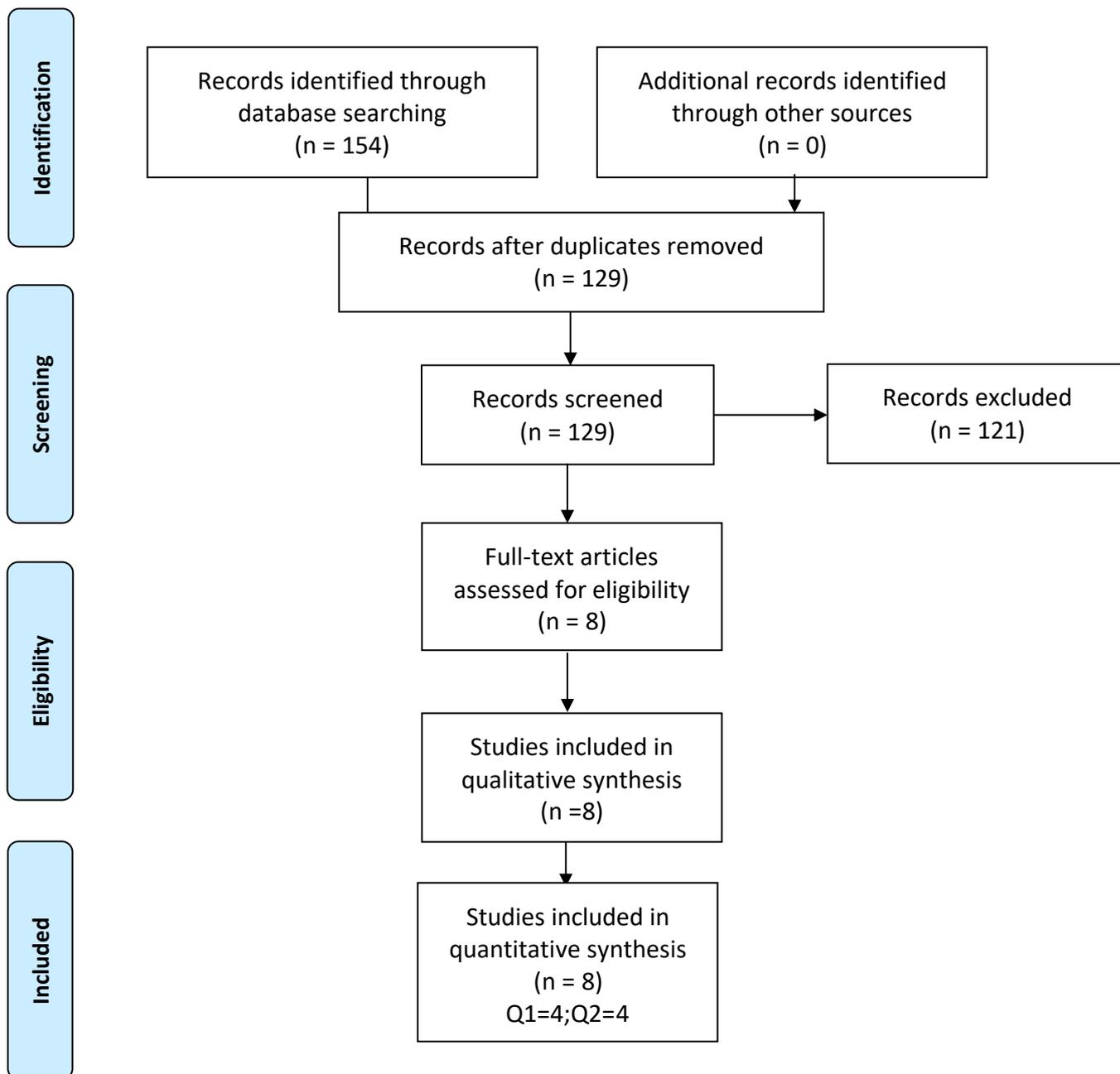
#10 #8 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 70

Selezionati: 1 record

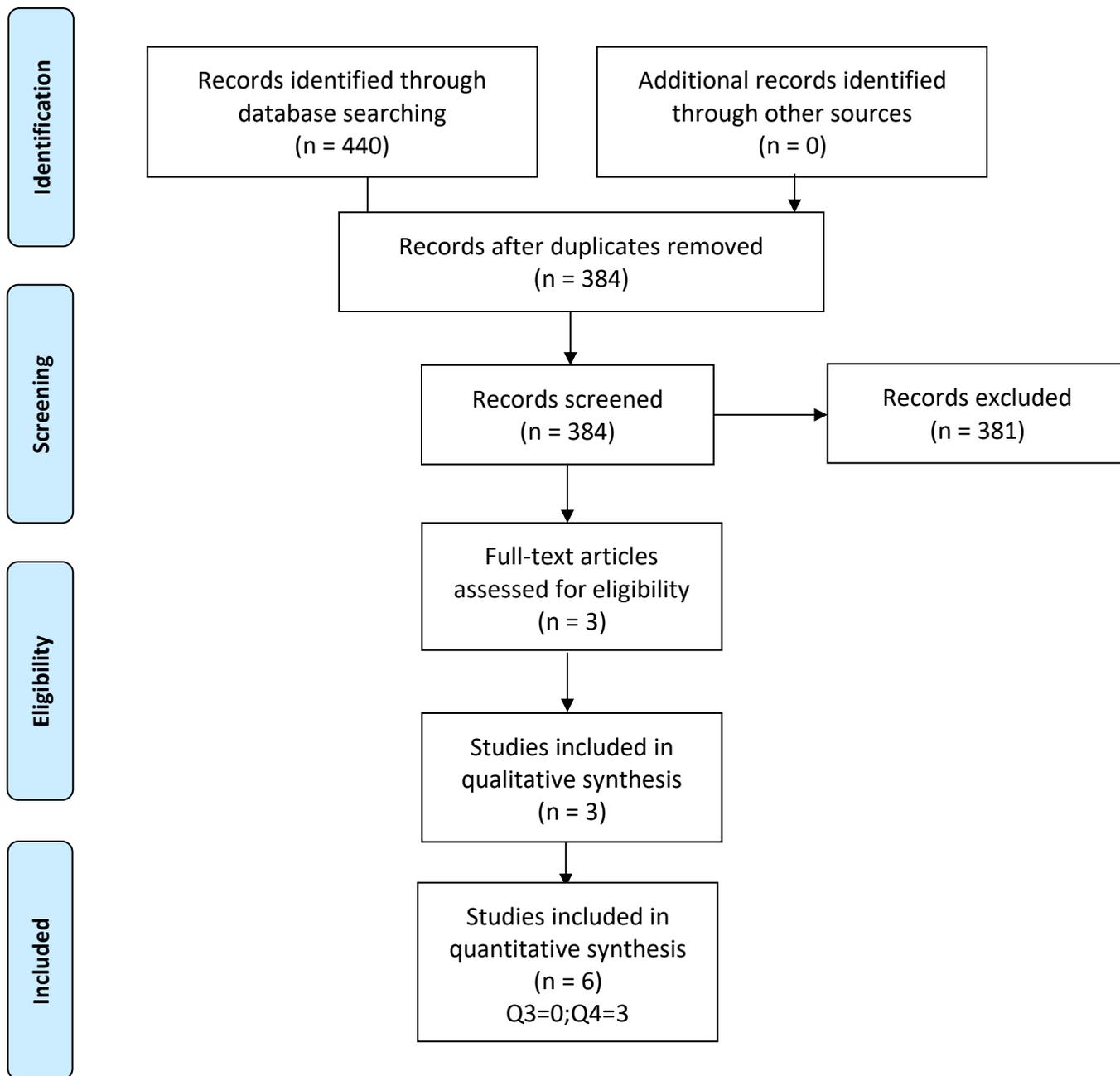


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 & Q2



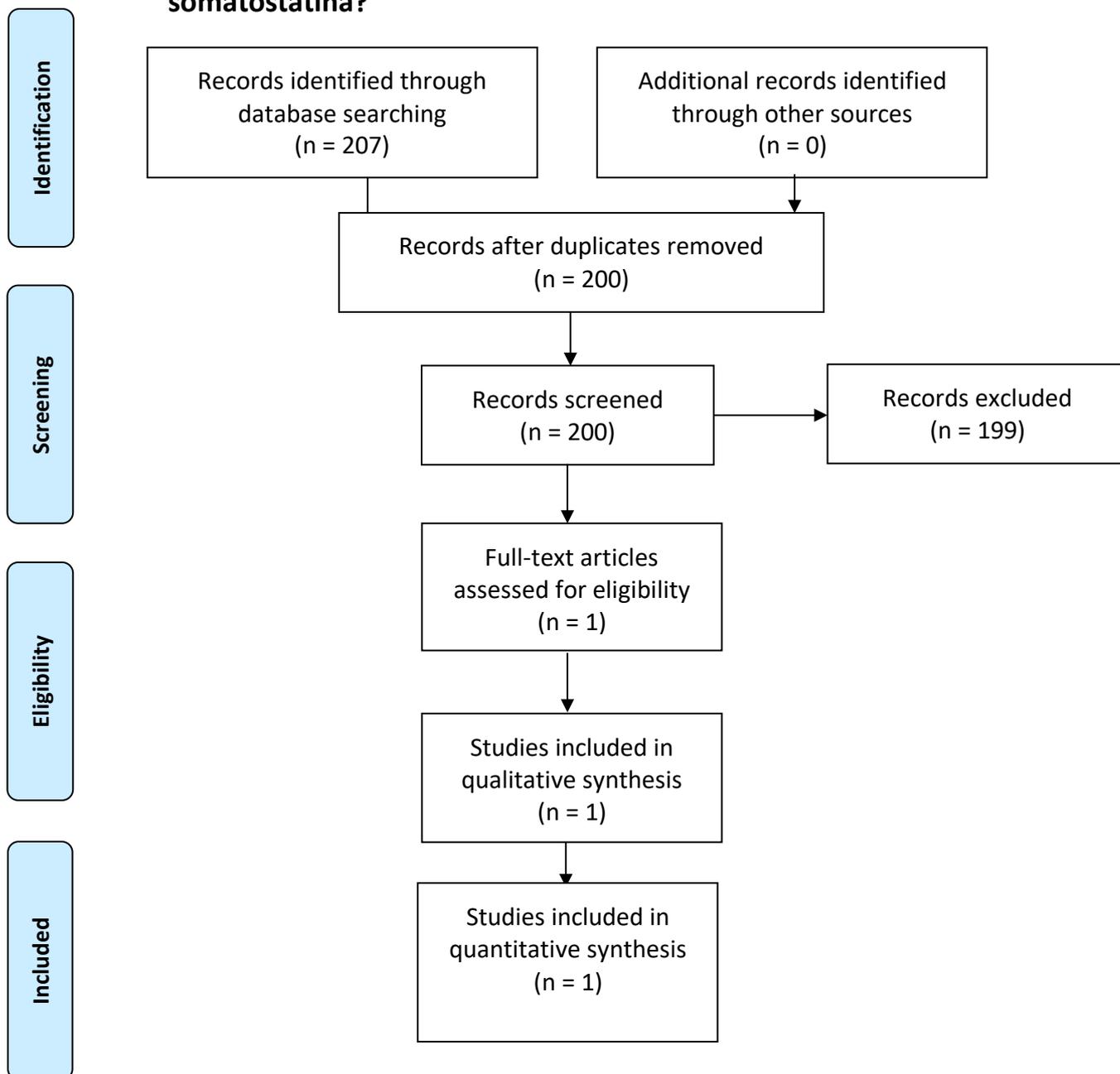


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 & Q4



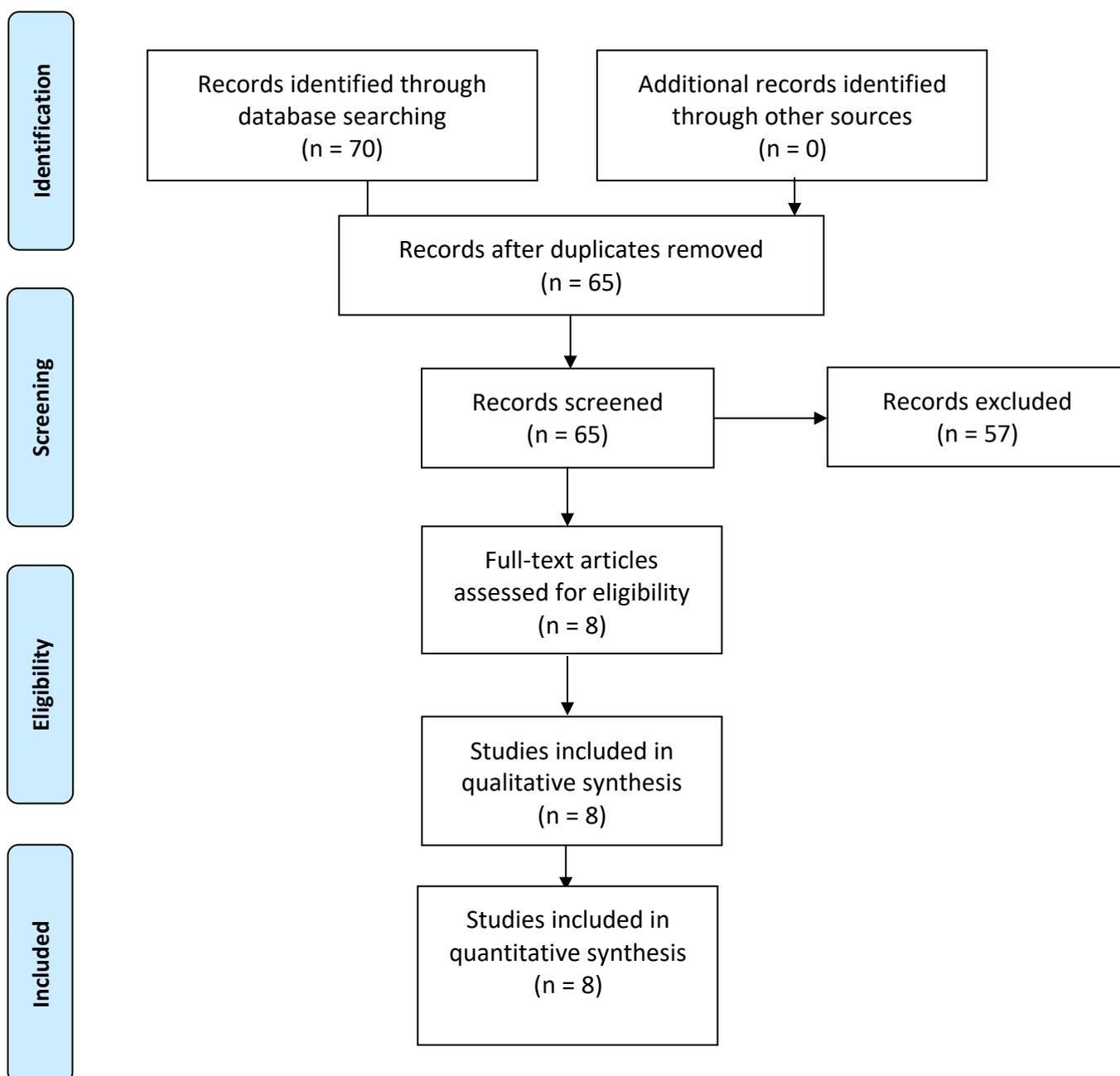


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 Nei pazienti con GEP-NET ben differenziato, progressivo, non asportabile o metastatico, in progressione all'analogo della somatostatina, positivo ai recettori della somatostatina, è indicato il trattamento con ^{177}Lu -Oxodotreotide verso terapia con analogo della somatostatina?



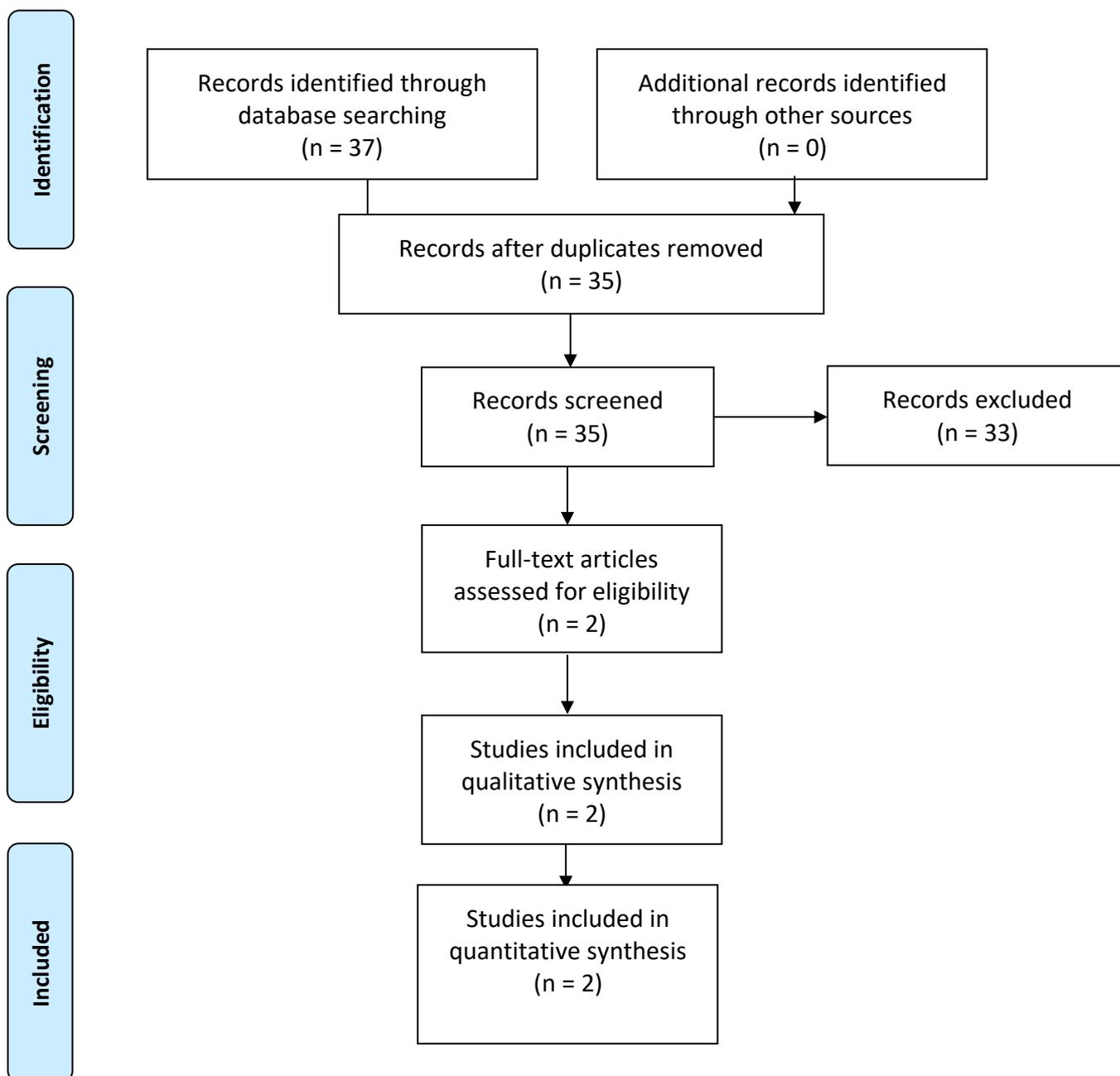


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6 Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 > 20% e con morfologia scarsamente differenziata, come terapia sistemica di prima linea è indicato un trattamento con cis/carboplatino + etoposide verso un altro regime chemioterapico?



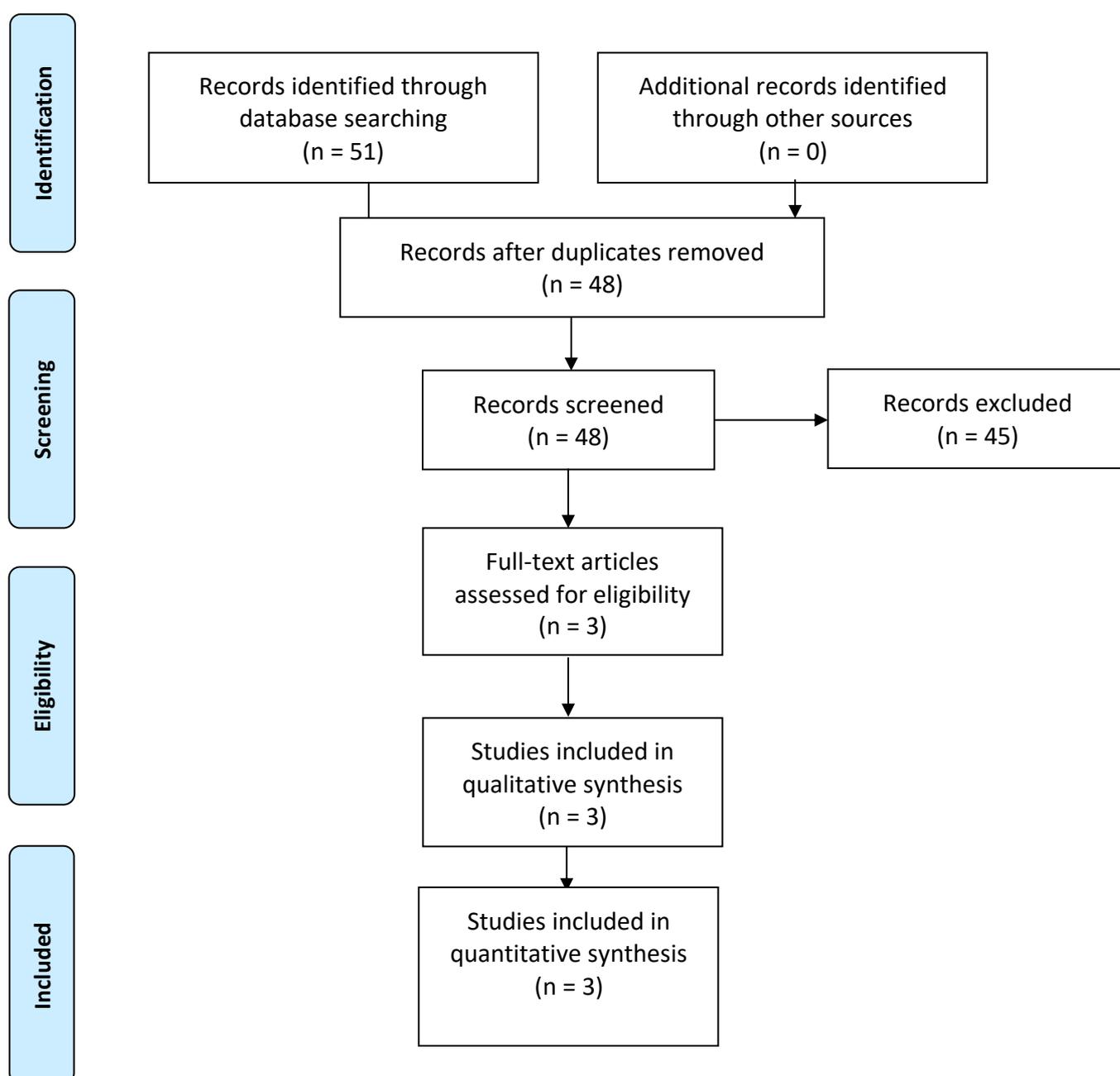


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), con Ki-67 > 20% e < 55% può essere raccomandato un trattamento con un regime a base di temozolomide rispetto ad un trattamento con cis/carboplatino + etoposide come trattamento di prima linea?



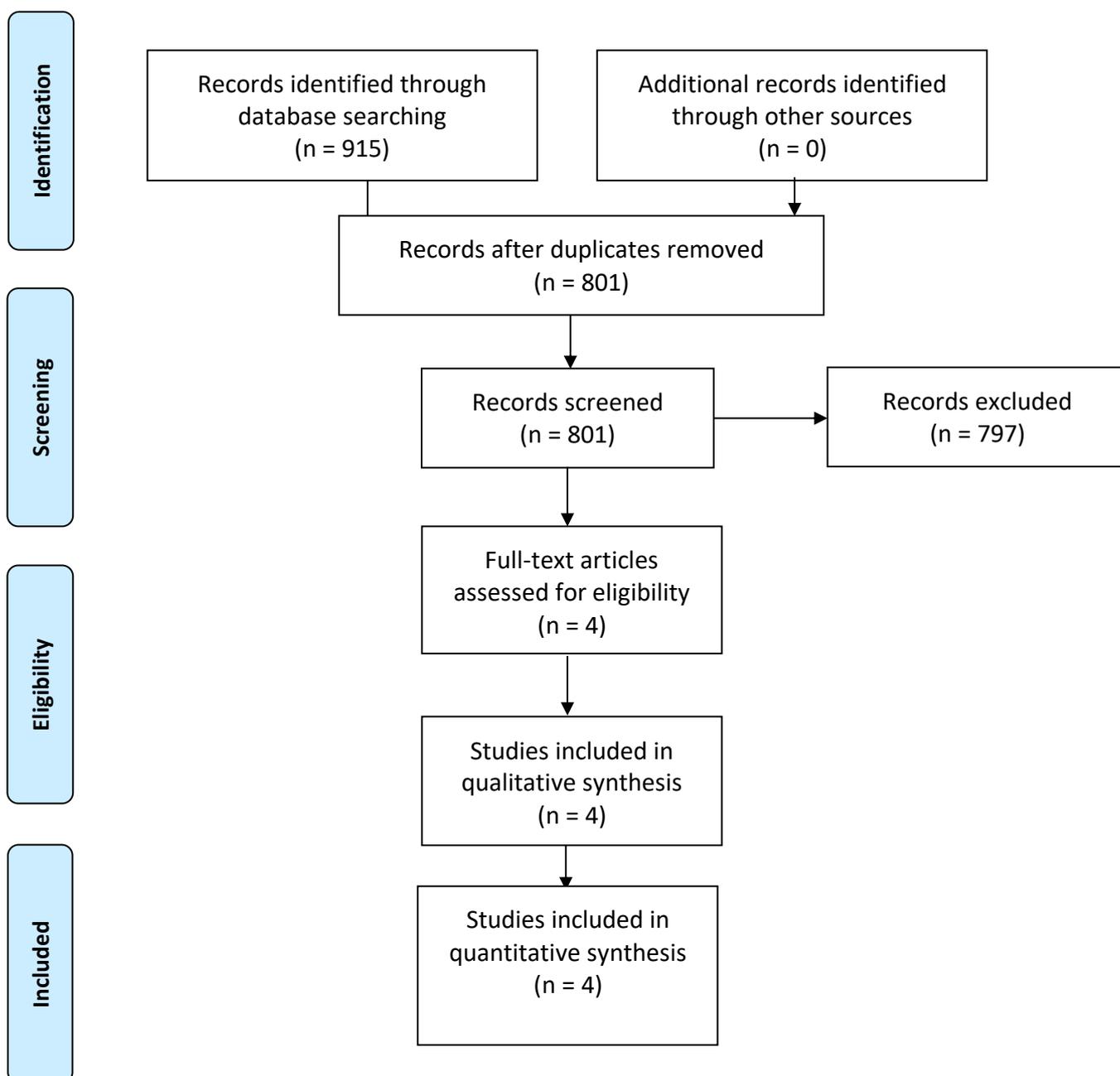


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8 Nei pazienti con GEP-NEC avanzato (localmente avanzato non resecabile o metastatico), in progressione dopo una prima linea con cis/carboplatino + etoposide può essere raccomandato un trattamento di seconda linea con regimi contenenti TMZ, irinotecan, oxaliplatino o fluoropirimidine rispetto alla sola terapia di supporto?



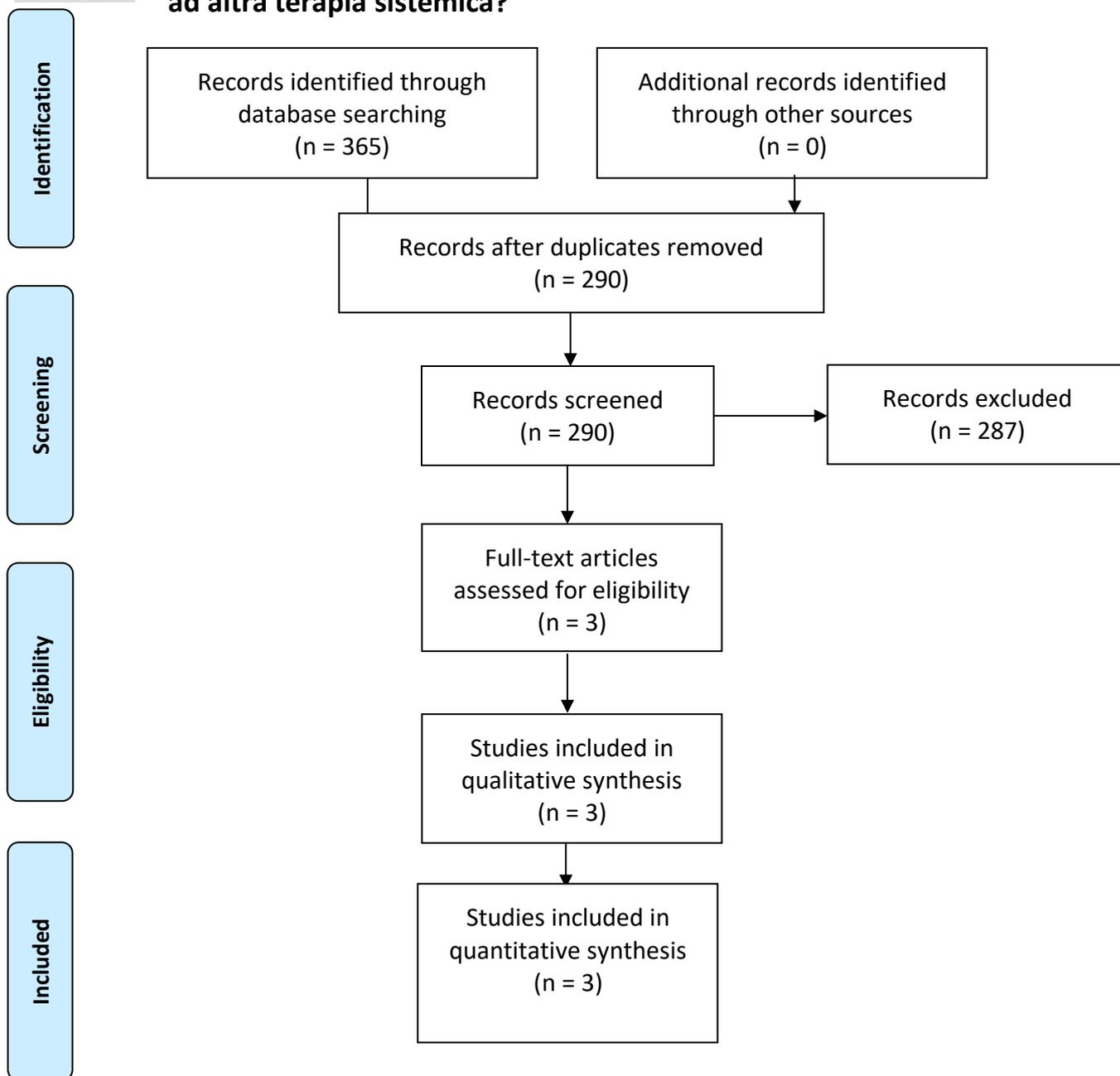


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET non funzionanti potenzialmente resecabili ed in cui si prevede di asportare > del 90% della malattia epatica è indicato l'intervento chirurgico rispetto ad altra terapia sistemica?



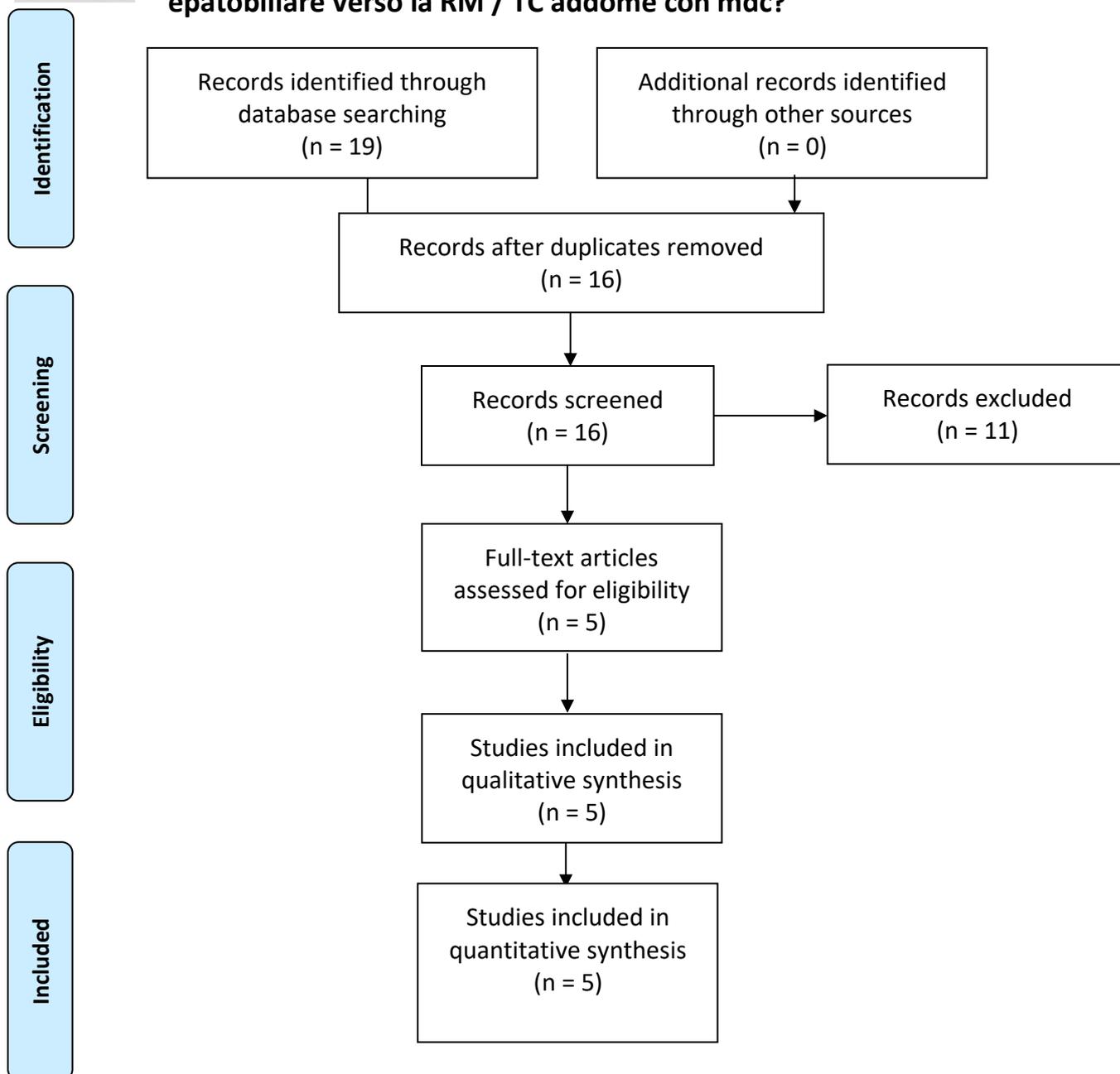


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET, non funzionanti, i trattamenti vascolari sono indicati rispetto ad altra terapia sistemica?



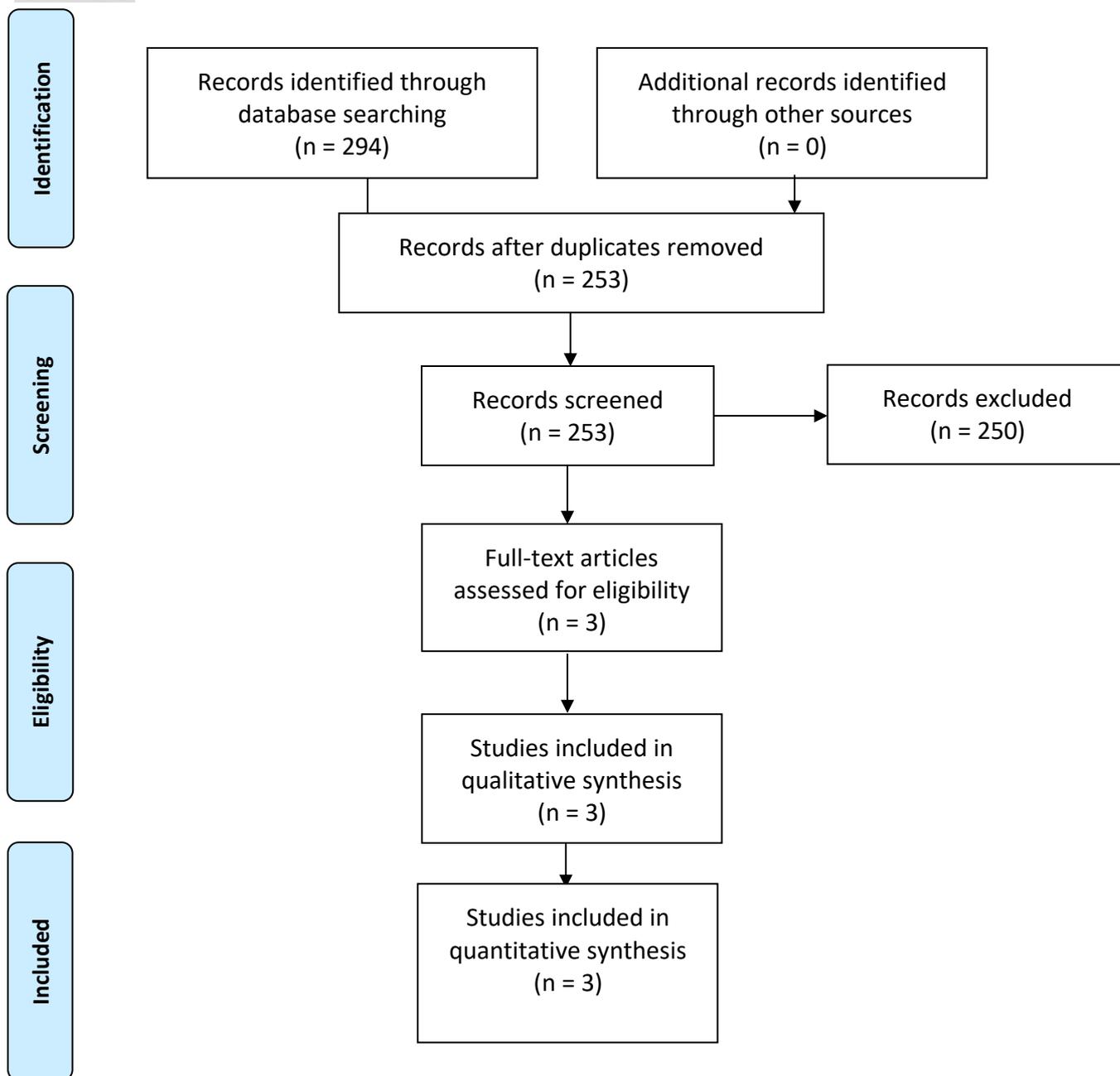


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicata la RM addome superiore con mdc ad escrezione epatobiliare verso la RM / TC addome con mdc?



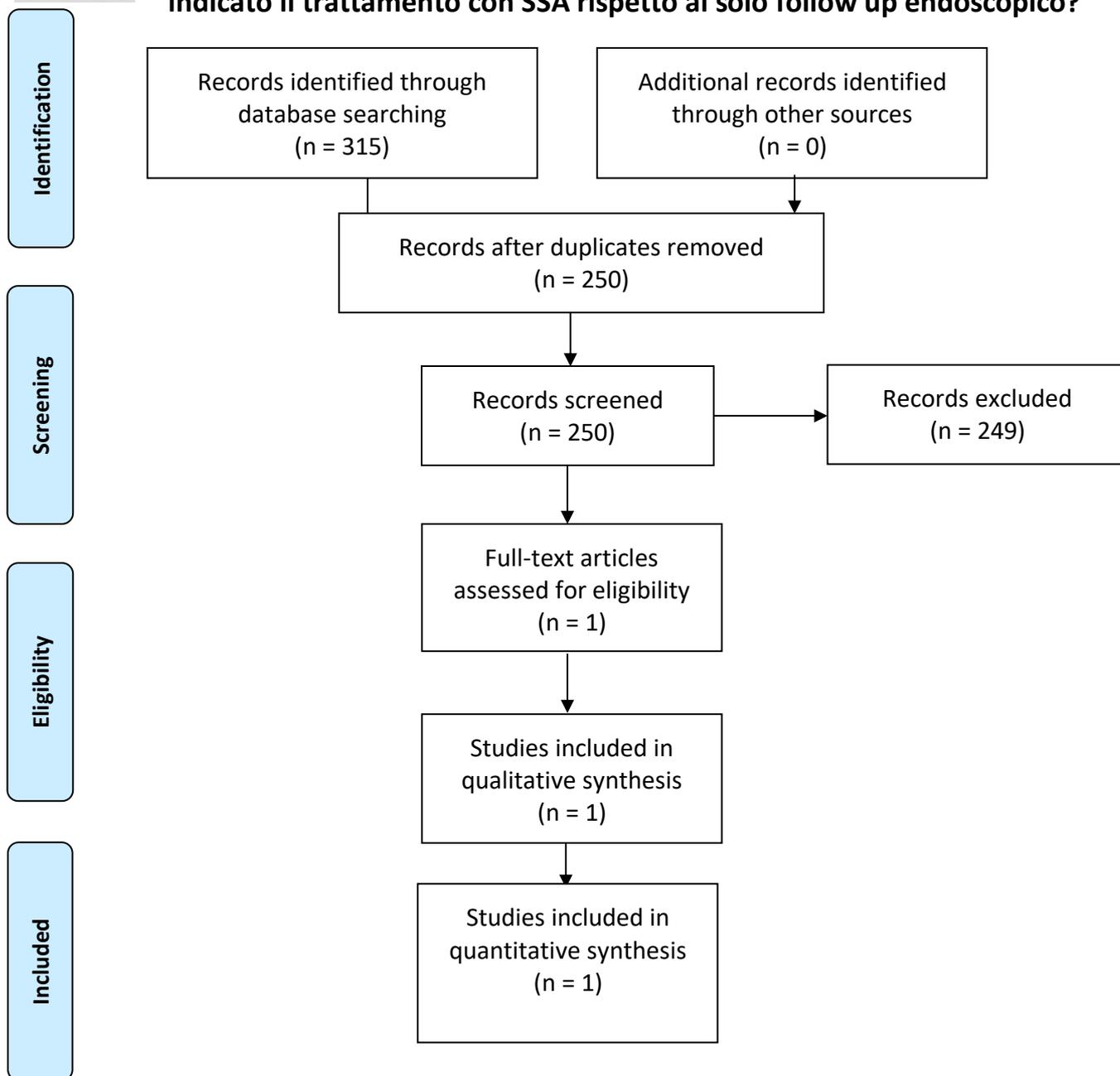


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12 Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicato il trapianto di fegato verso altra terapia sistemica?

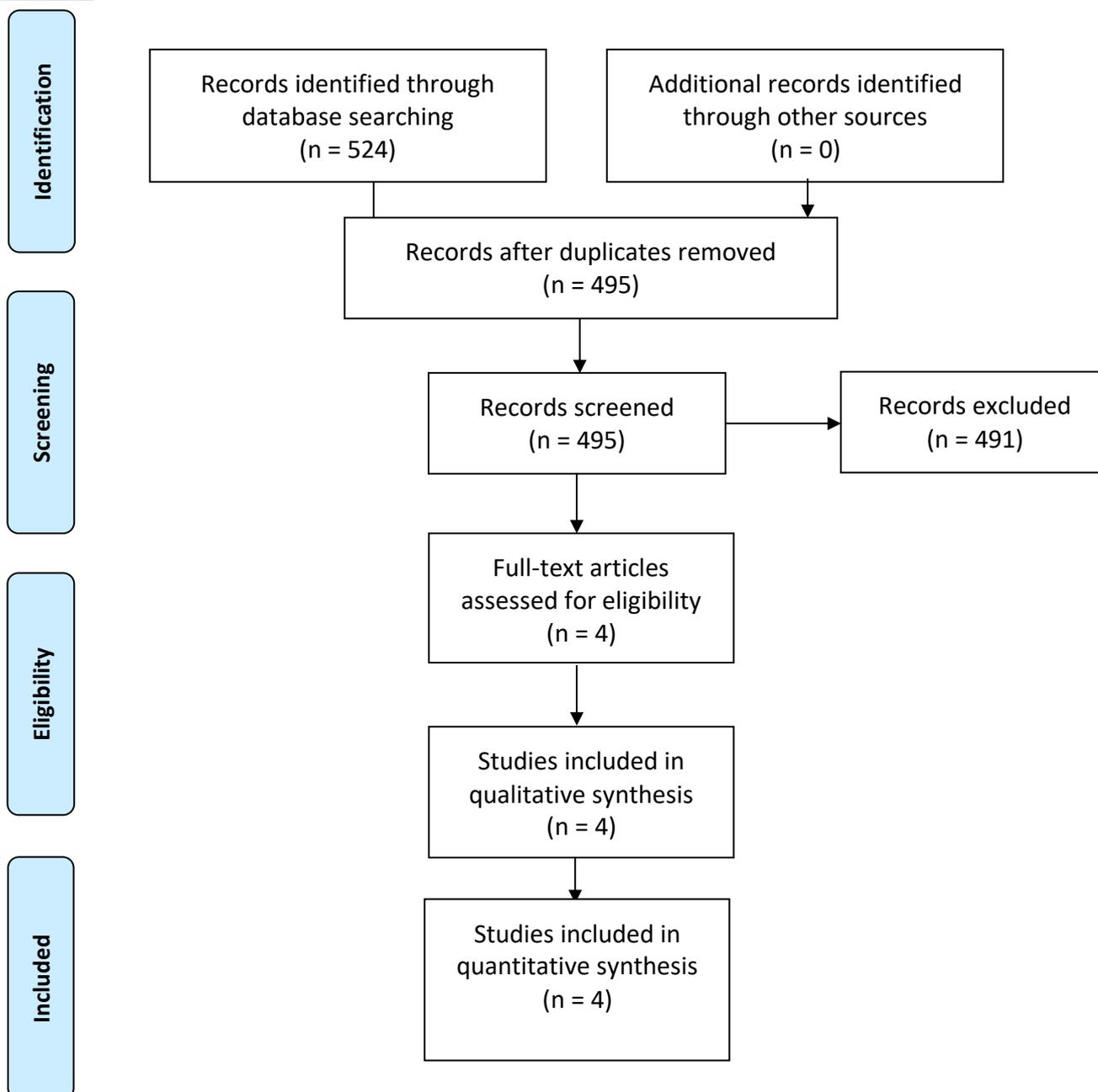




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 Nelle NEN gastriche di tipo I localizzate a basso indice proliferativo con multiple ricorrenze è indicato il trattamento con SSA rispetto al solo follow up endoscopico?

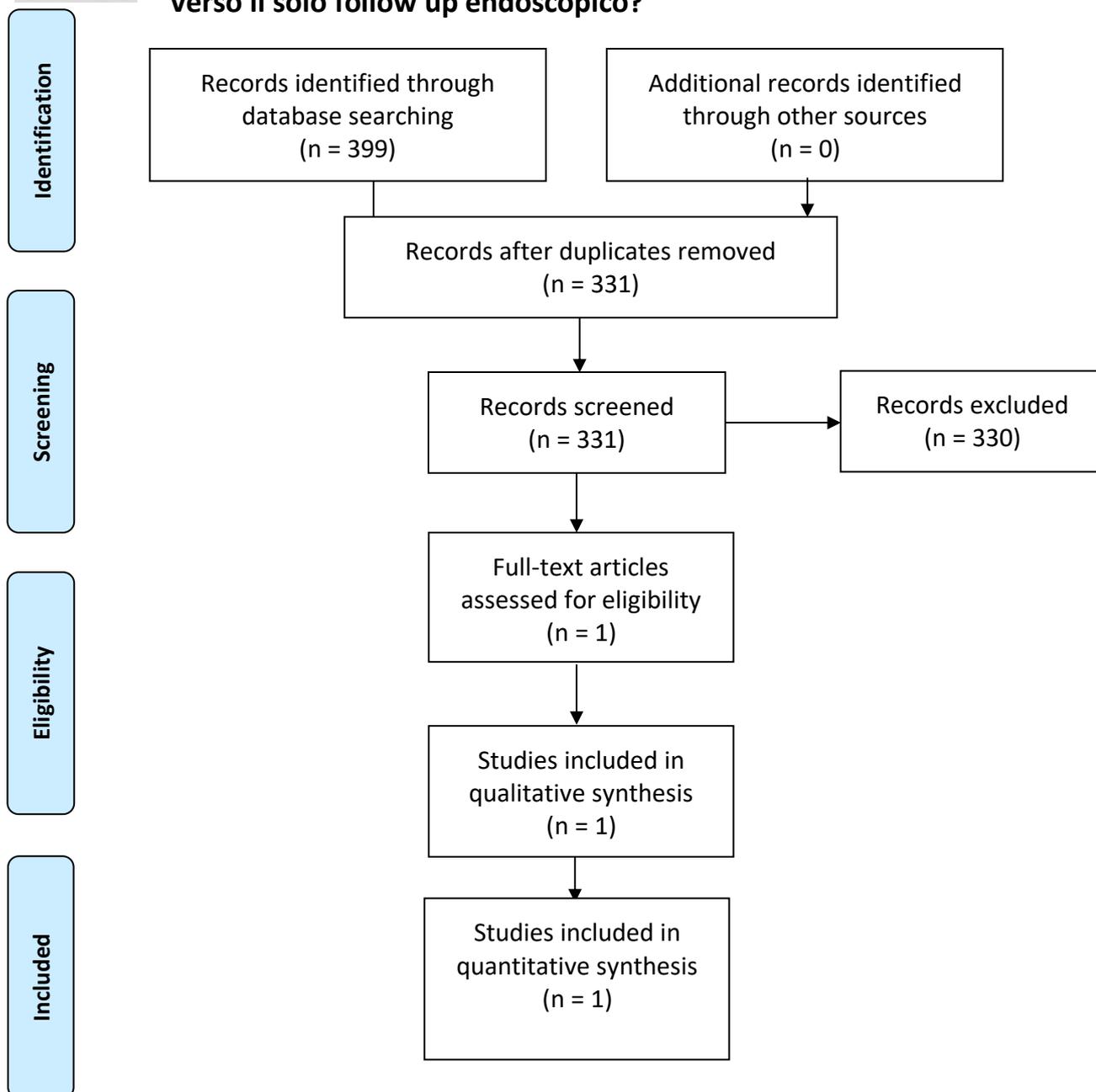


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14 Nelle NEN gastriche di tipo II (ZES in MEN1)
è indicato l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica ad alte dosi?**



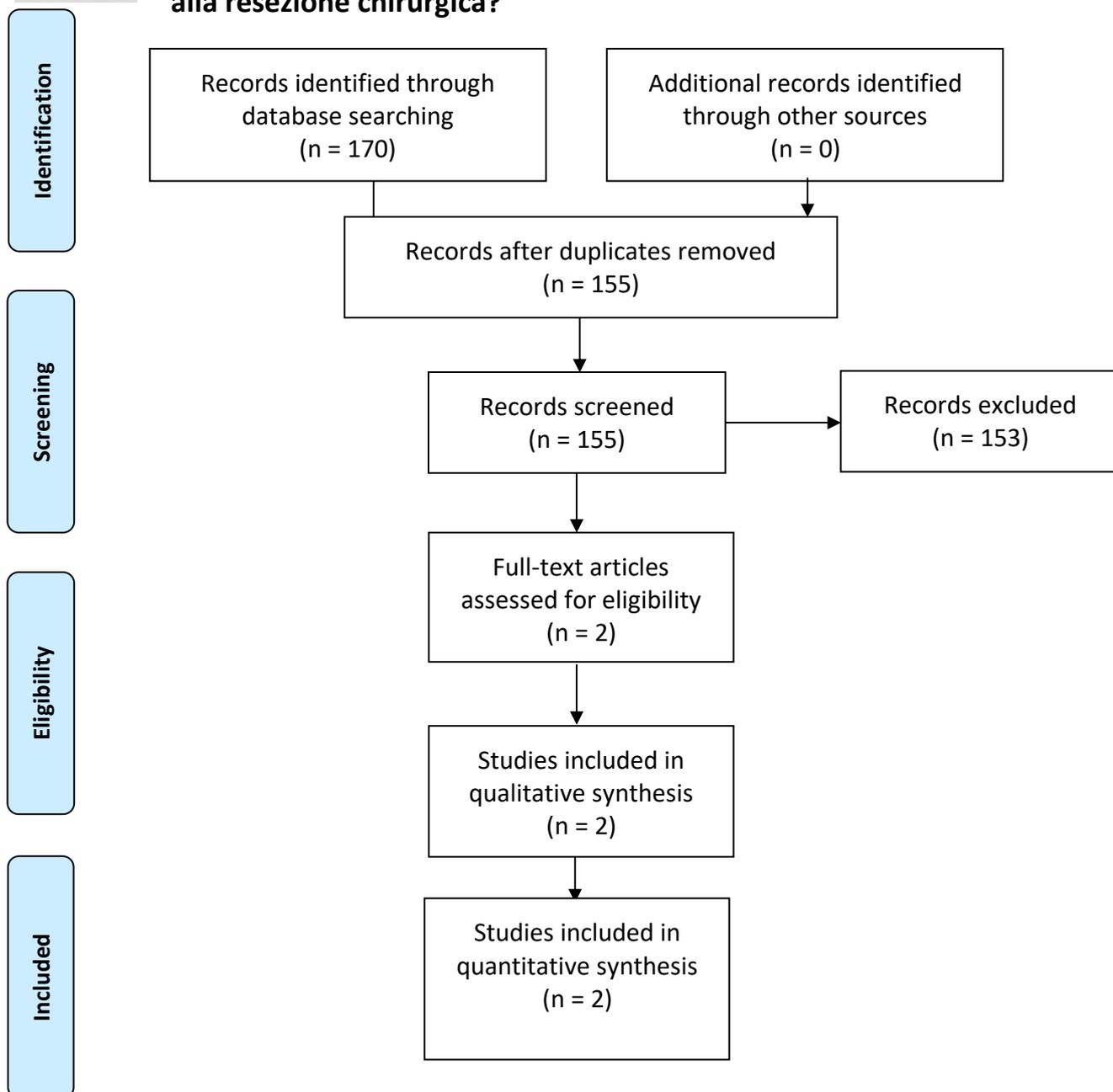


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15 Nelle NEN gastriche di tipo II è indicato l'utilizzo degli SSA in associazione al follow up endoscopico verso il solo follow up endoscopico?



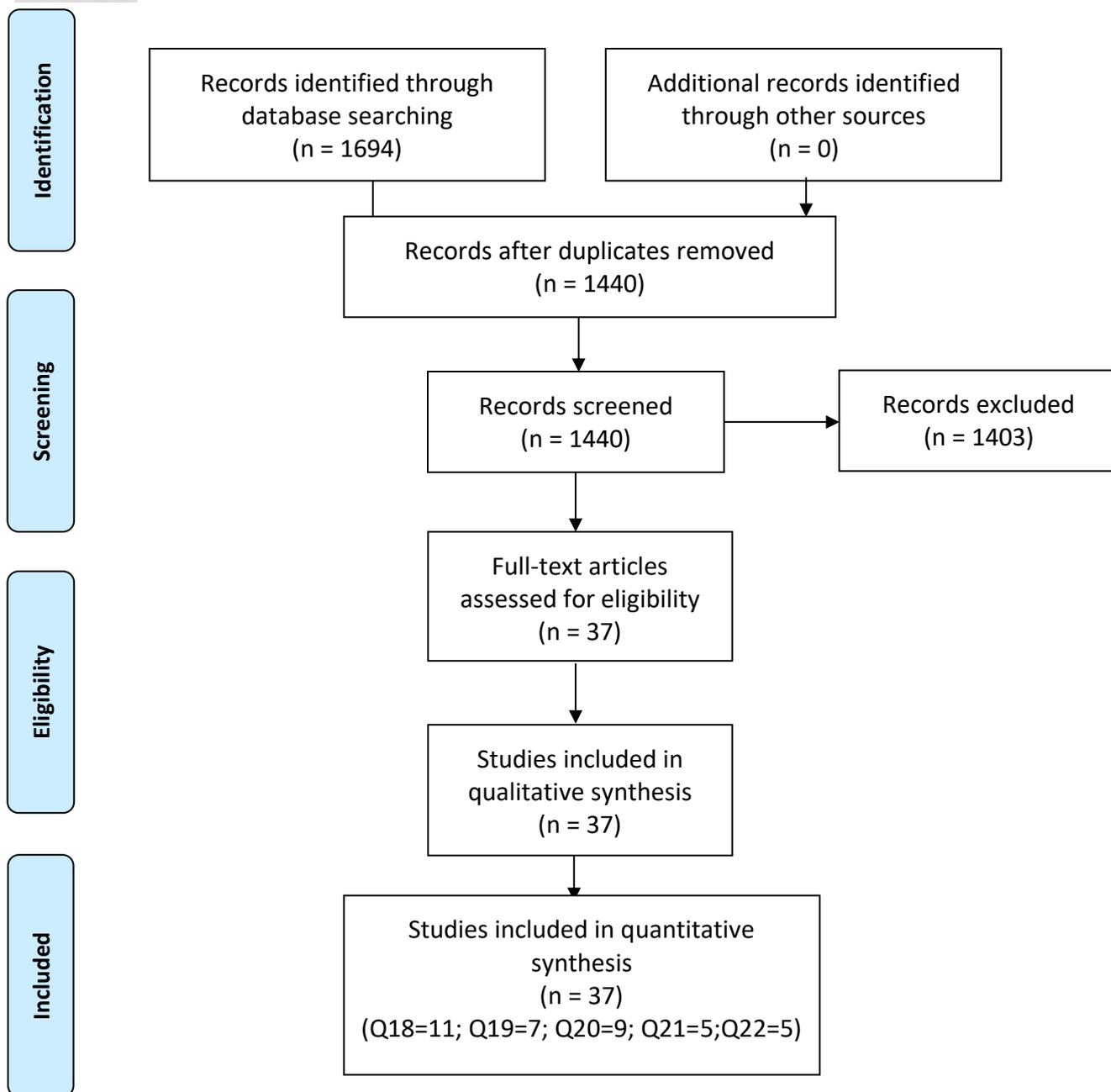


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16 Nei NET del duodeno localizzati, con diametro >1 cm e <2 cm, è indicata la resezione endoscopica rispetto alla resezione chirurgica?



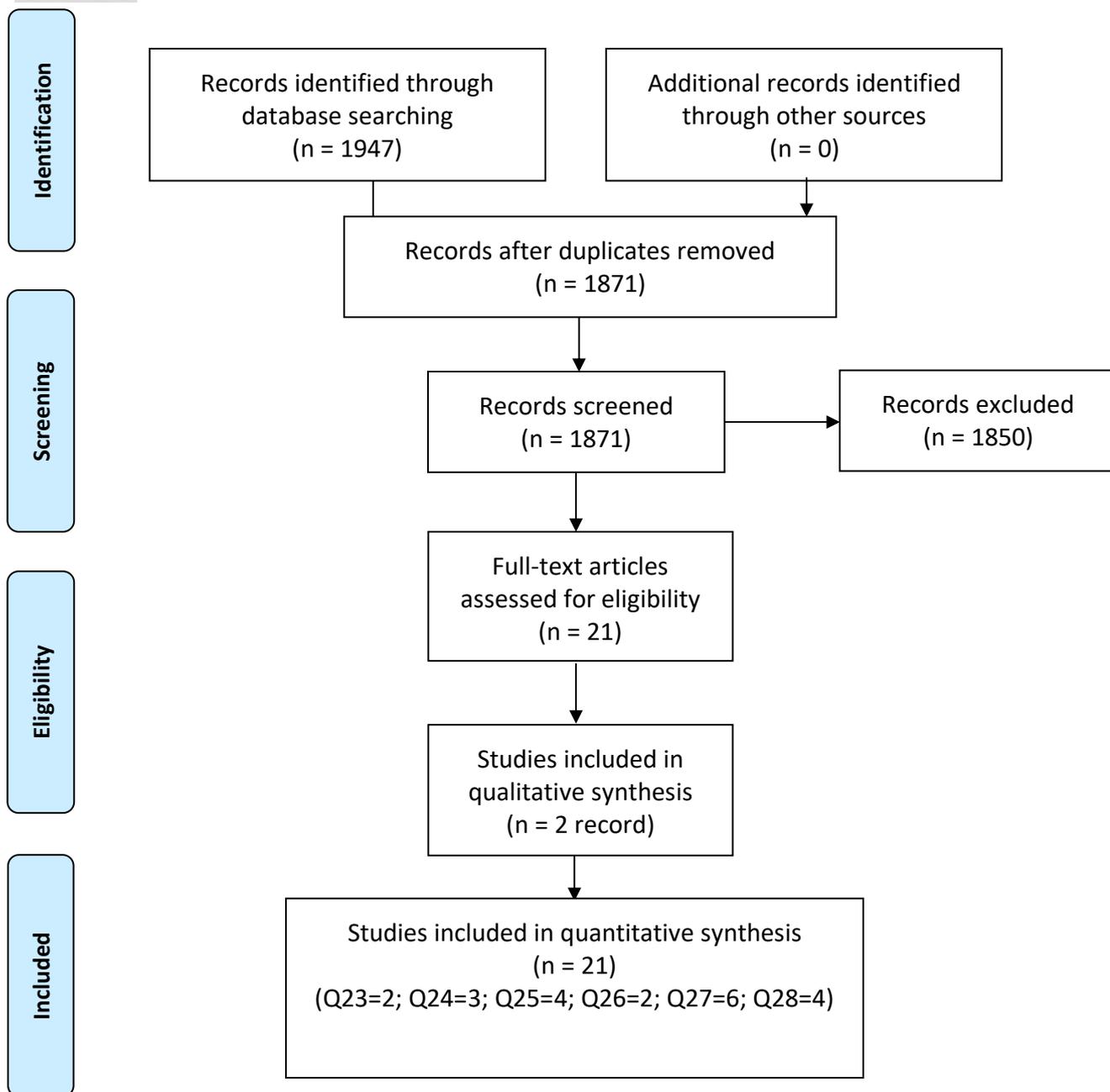


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17 - Q21



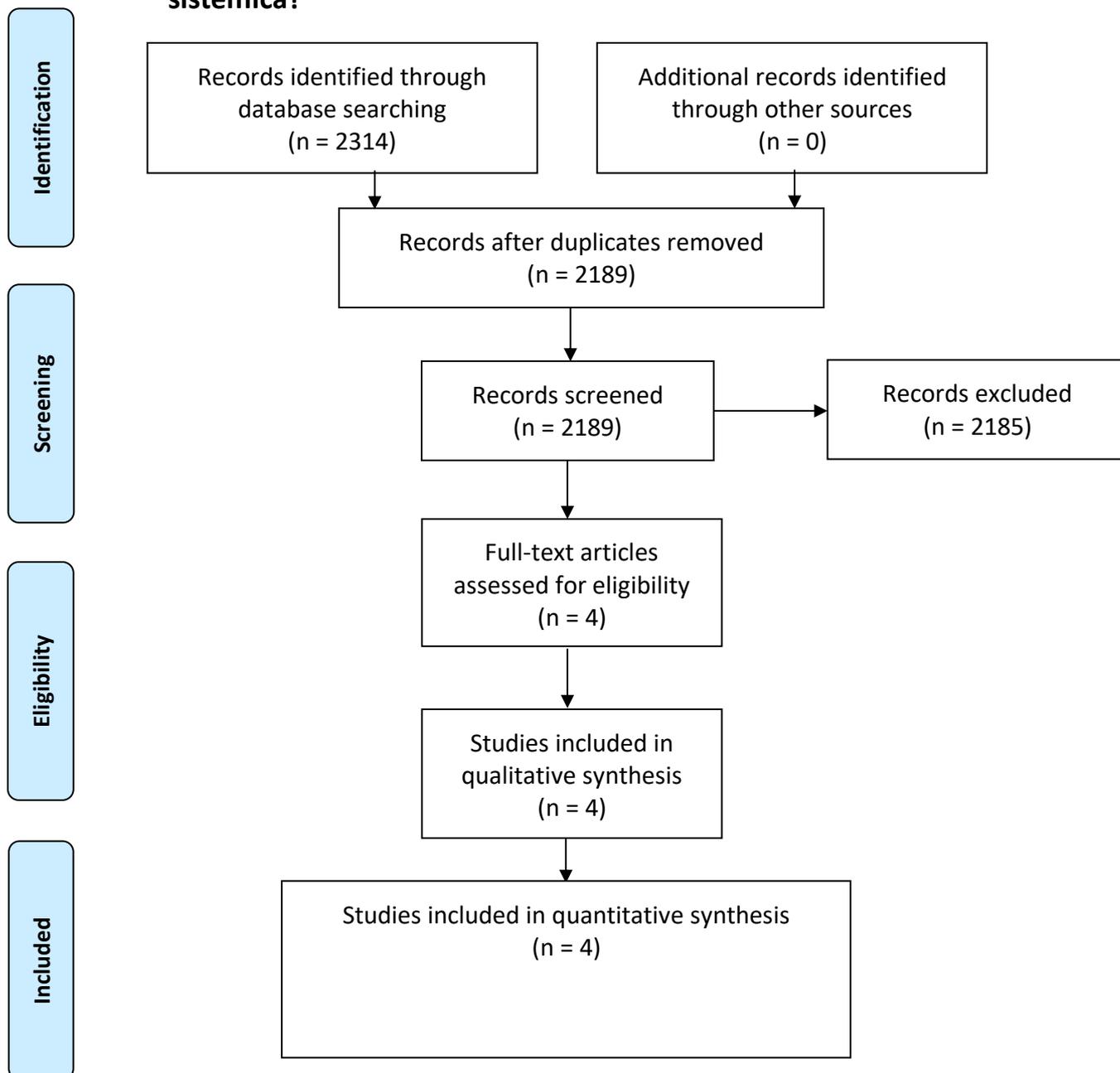


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22 - Q27



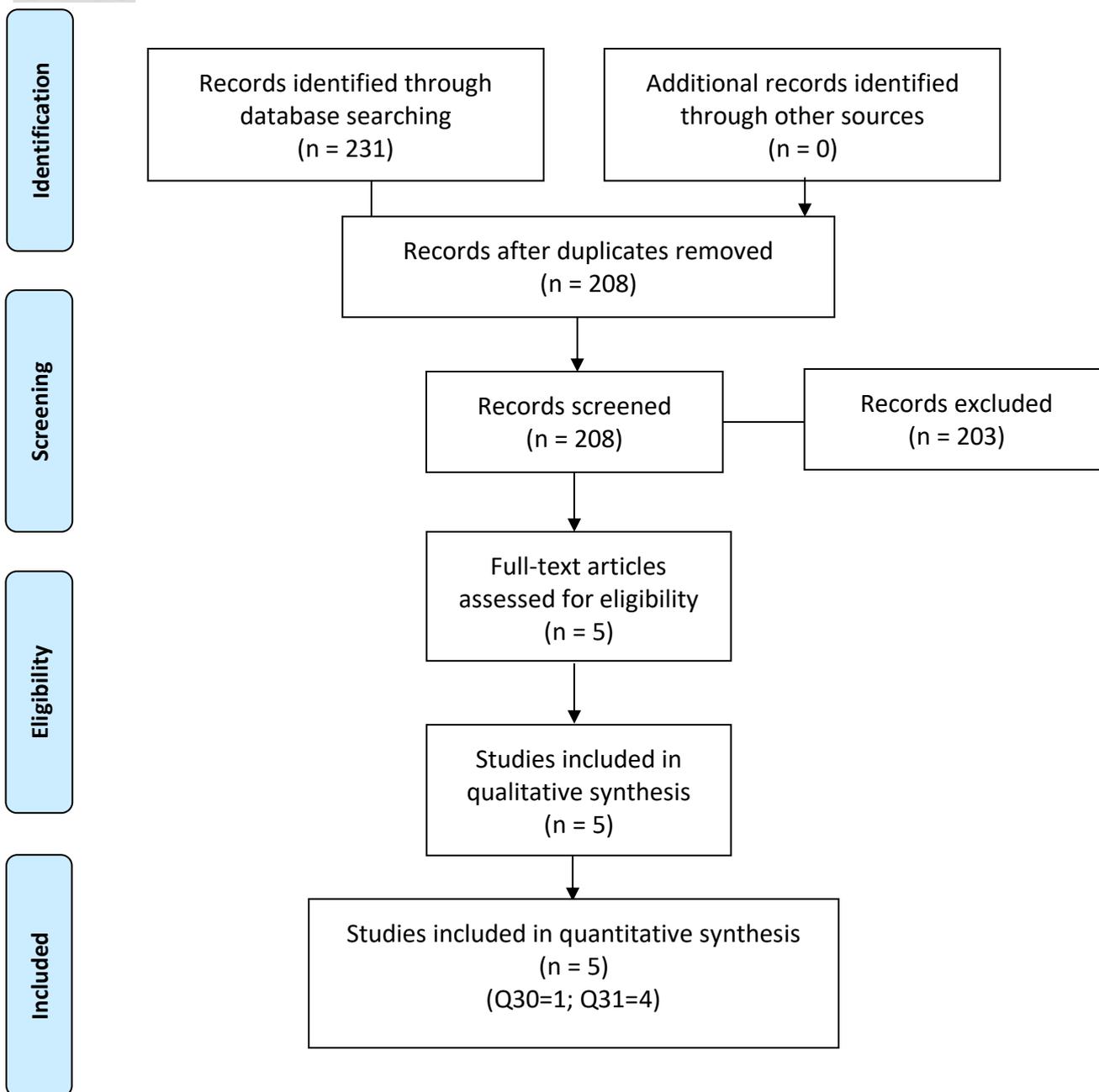


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28 Nei pazienti con NET G1-2 del piccolo intestino e malattia metastatica non resecabile è indicata la resezione del tumore primitivo oltre alla terapia sistemica verso la sola terapia sistemica?



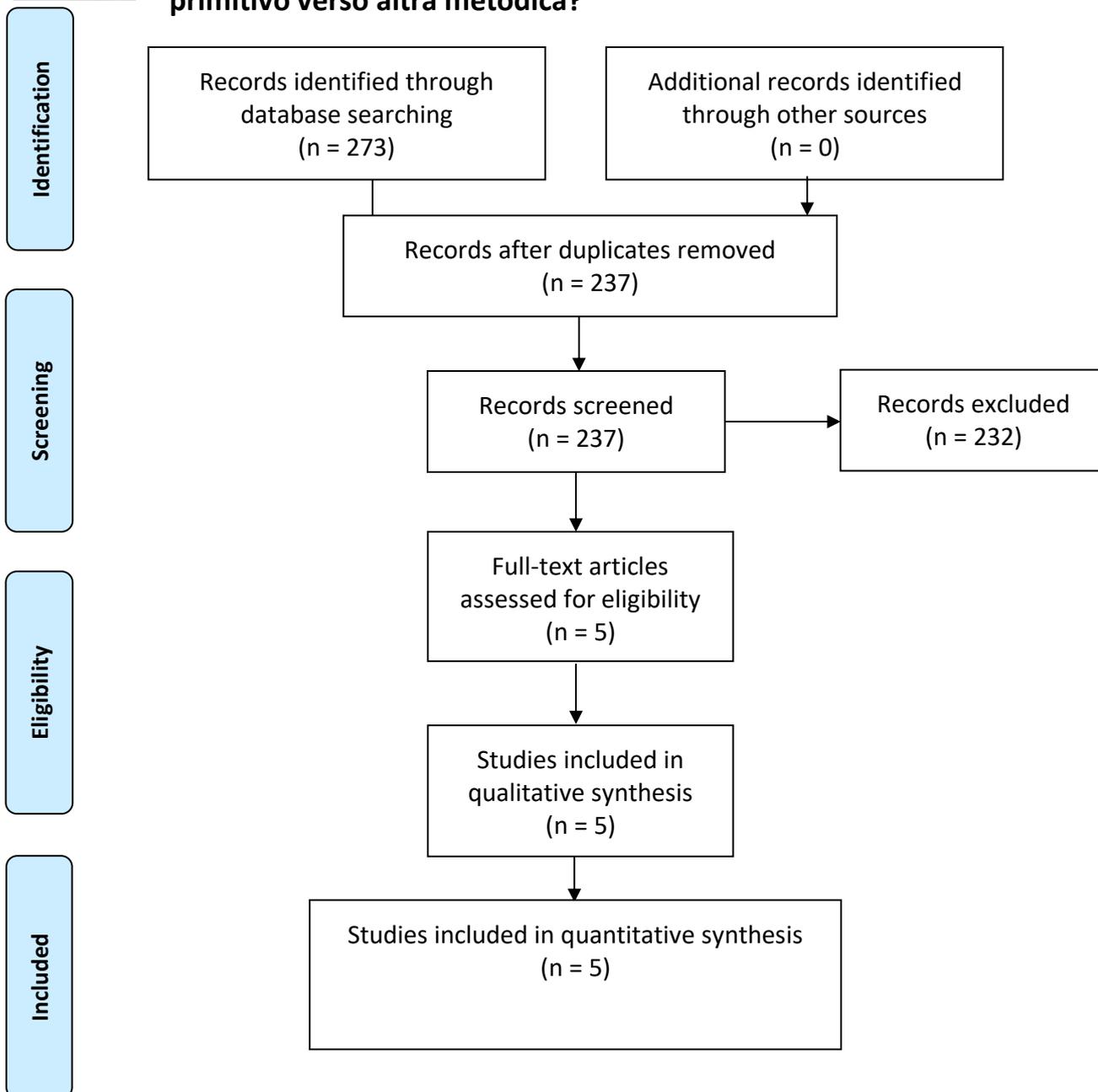


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q29 – Q30



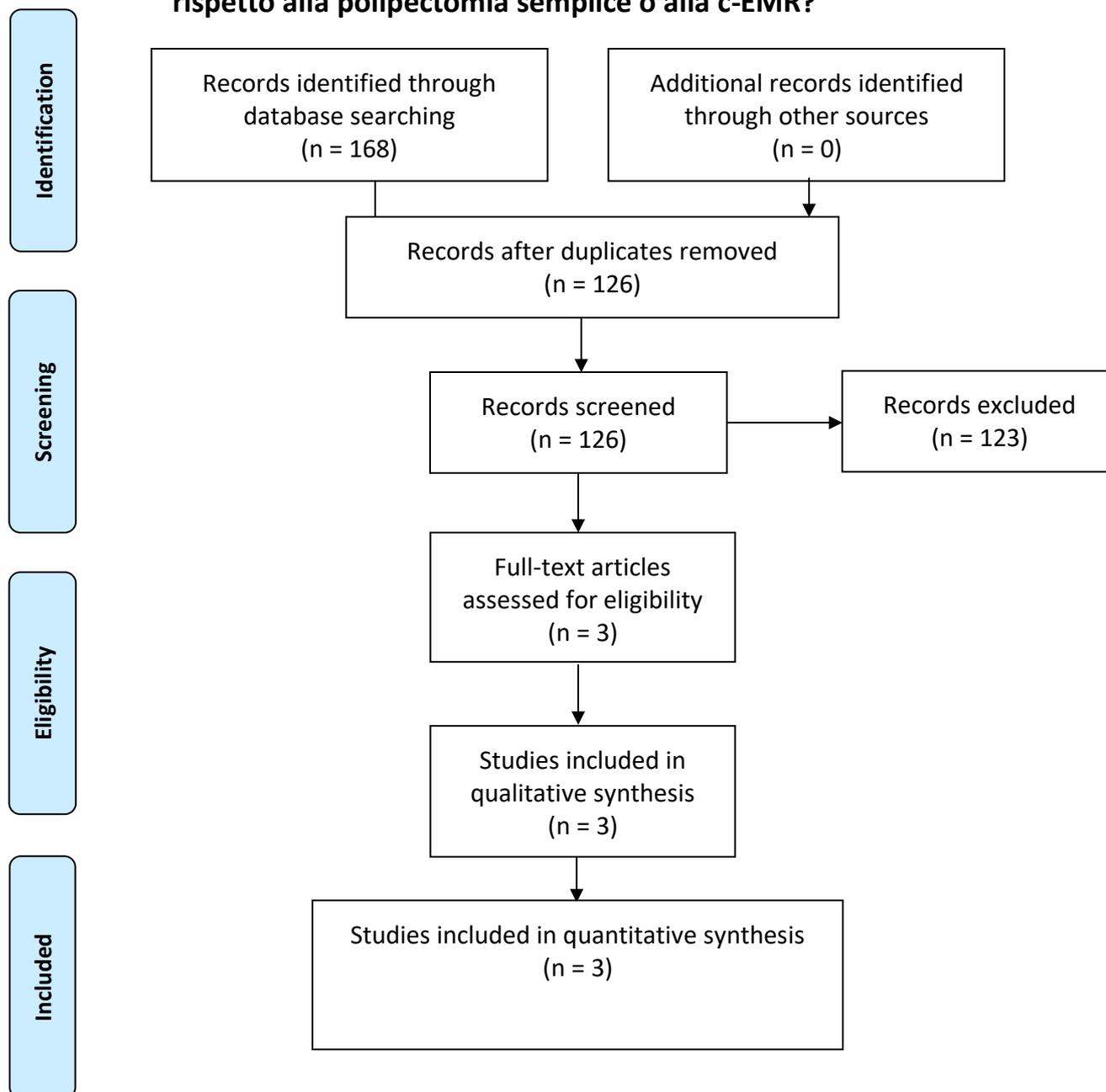


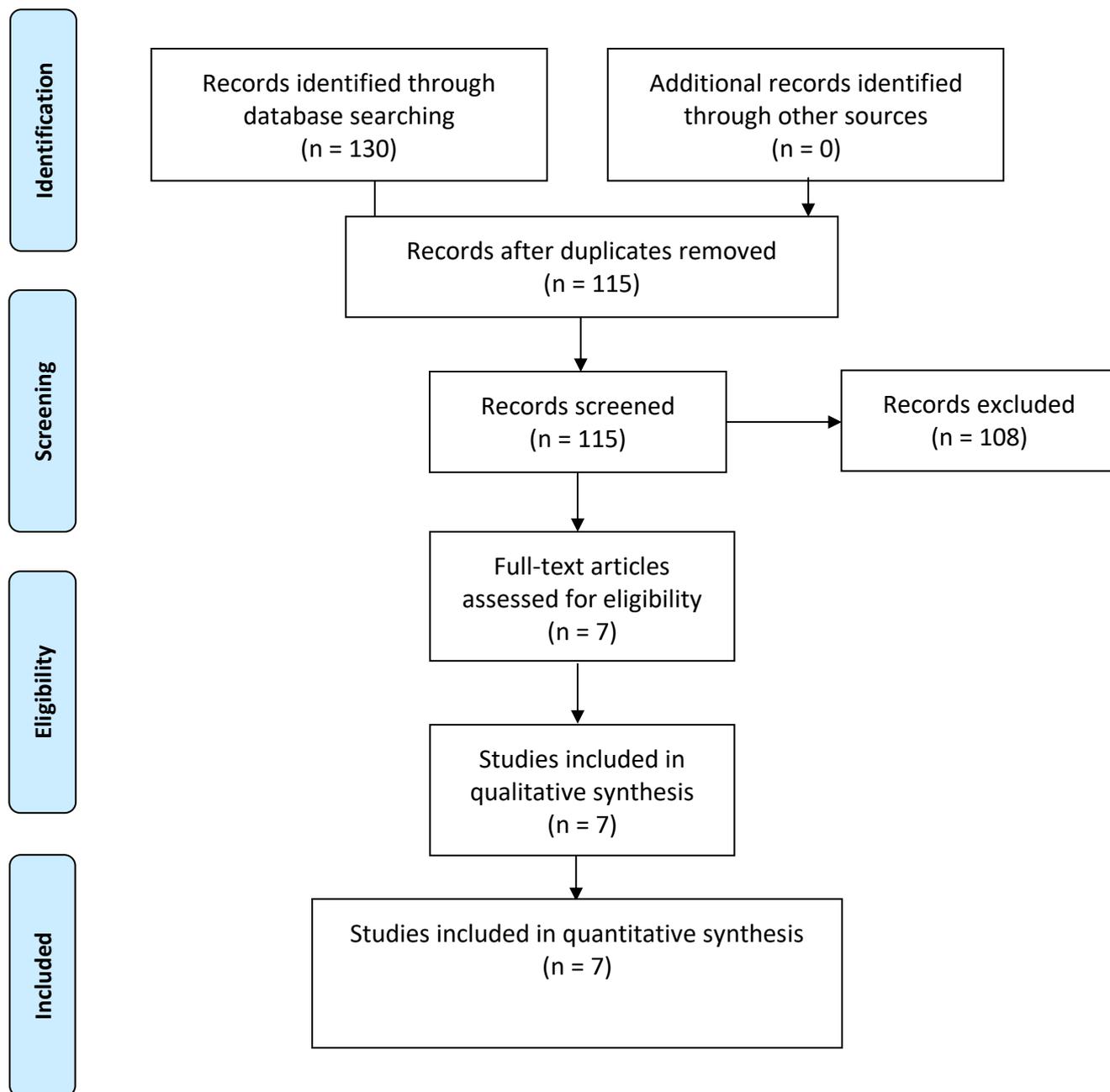
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q31 Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata la entero-TC / entero-RM nella ricerca del tumore primitivo verso altra metodica?





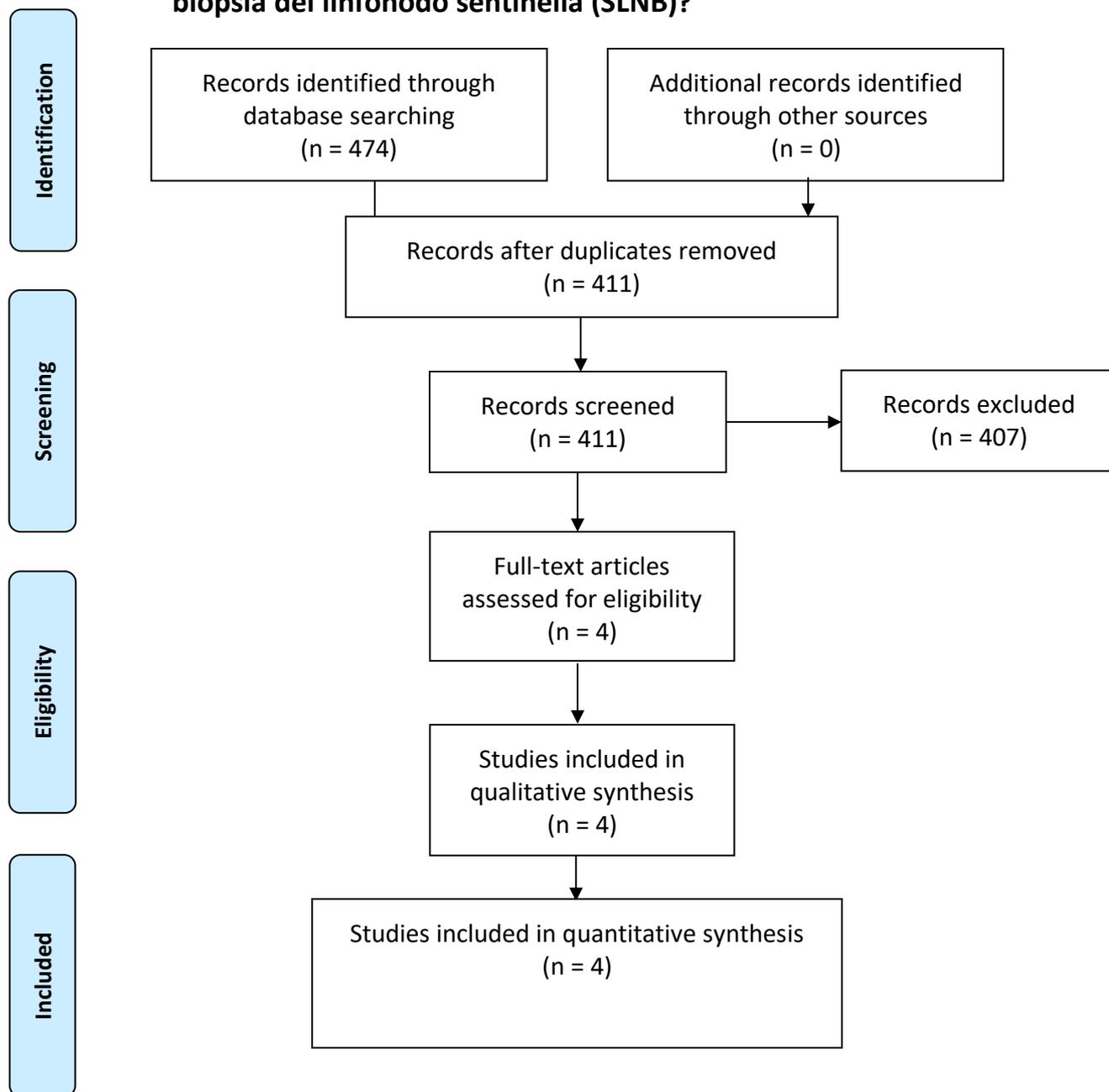
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32 Nei pazienti con NET G1-2 del retto < 2 cm, la resezione endoscopica R0 mediante ESD o m-EMR è indicata rispetto alla polipectomia semplice o alla c-EMR?



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q33 Nei NET dell'appendice > 2 cm o con margini positivi è indicata l'emicolecctomia destra verso il follow up?**

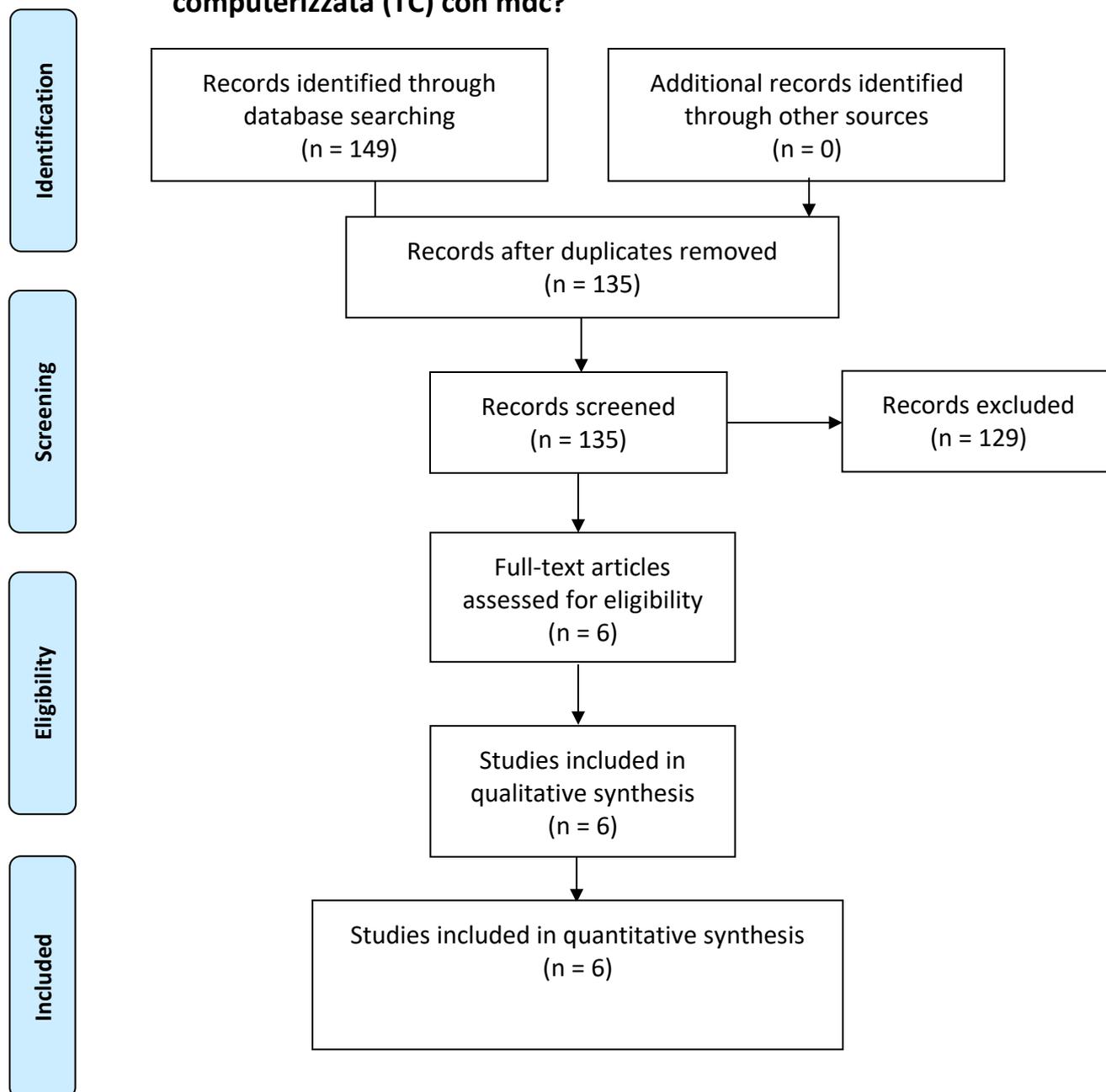


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q34 Nella stadiazione di pazienti con MCC con linfonodi locoregionali non clinicamente patologici, è indicata la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB)?



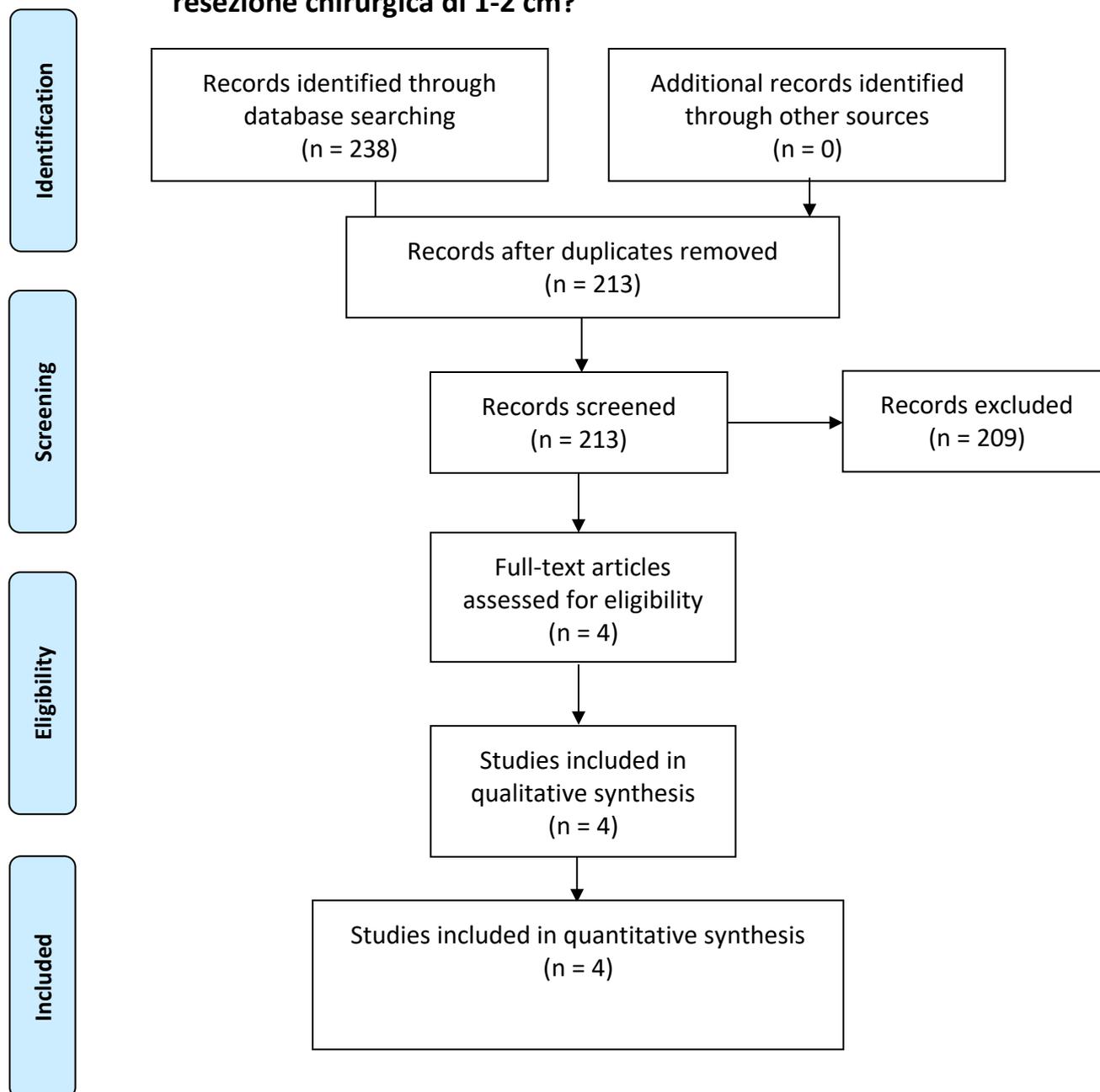


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35 Nella stadiazione di pazienti con MCC, è indicata l'esecuzione della PET-FDG verso la sola tomografia computerizzata (TC) con mdc?



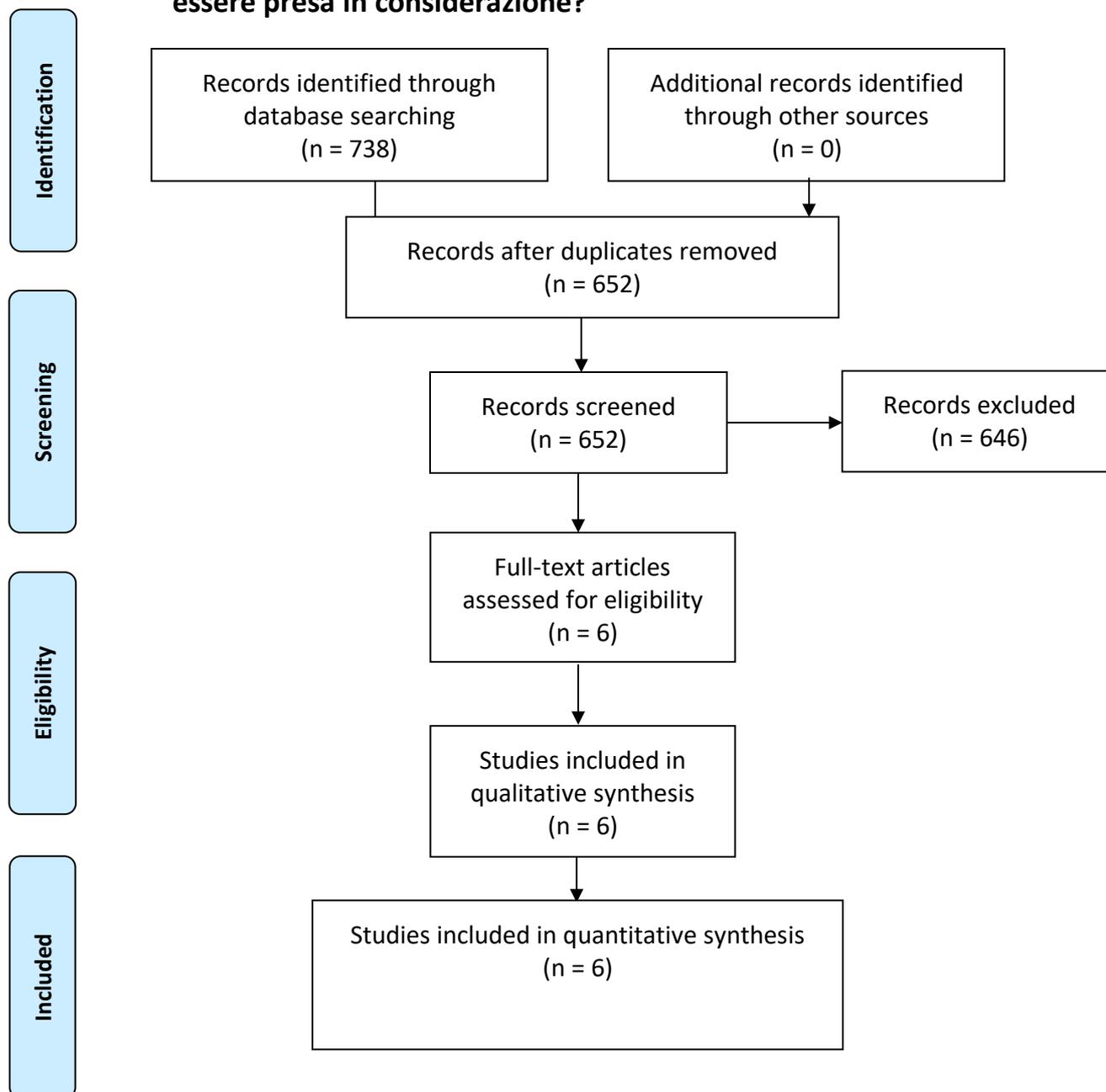


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q36 Nel carcinoma a cellule di Merkel in stadio localizzato, il trattamento locale prevede un margine di resezione chirurgica di 1-2 cm?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q37 Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione?





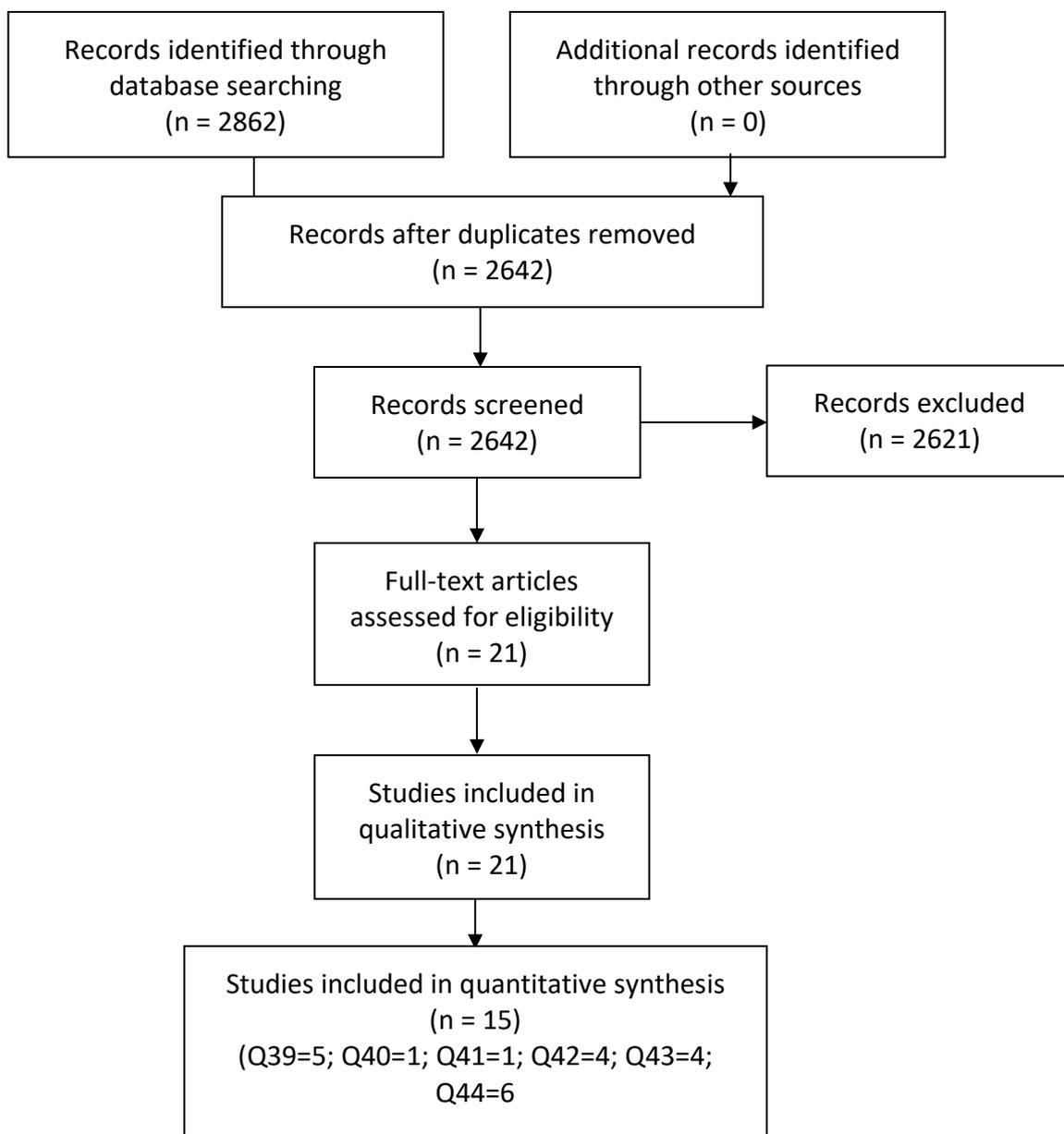
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q38 – Q43

Identification

Screening

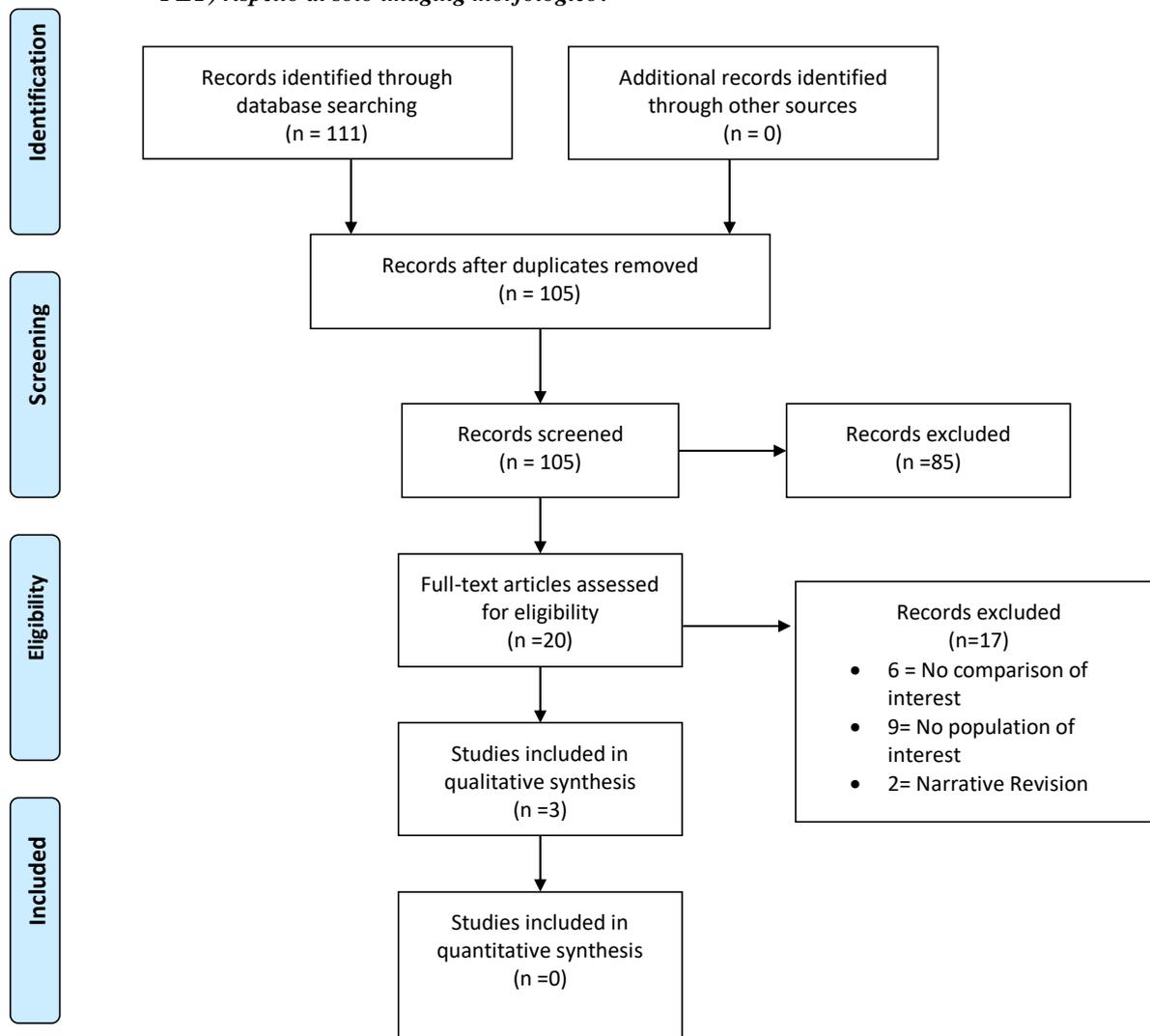
Eligibility

Included



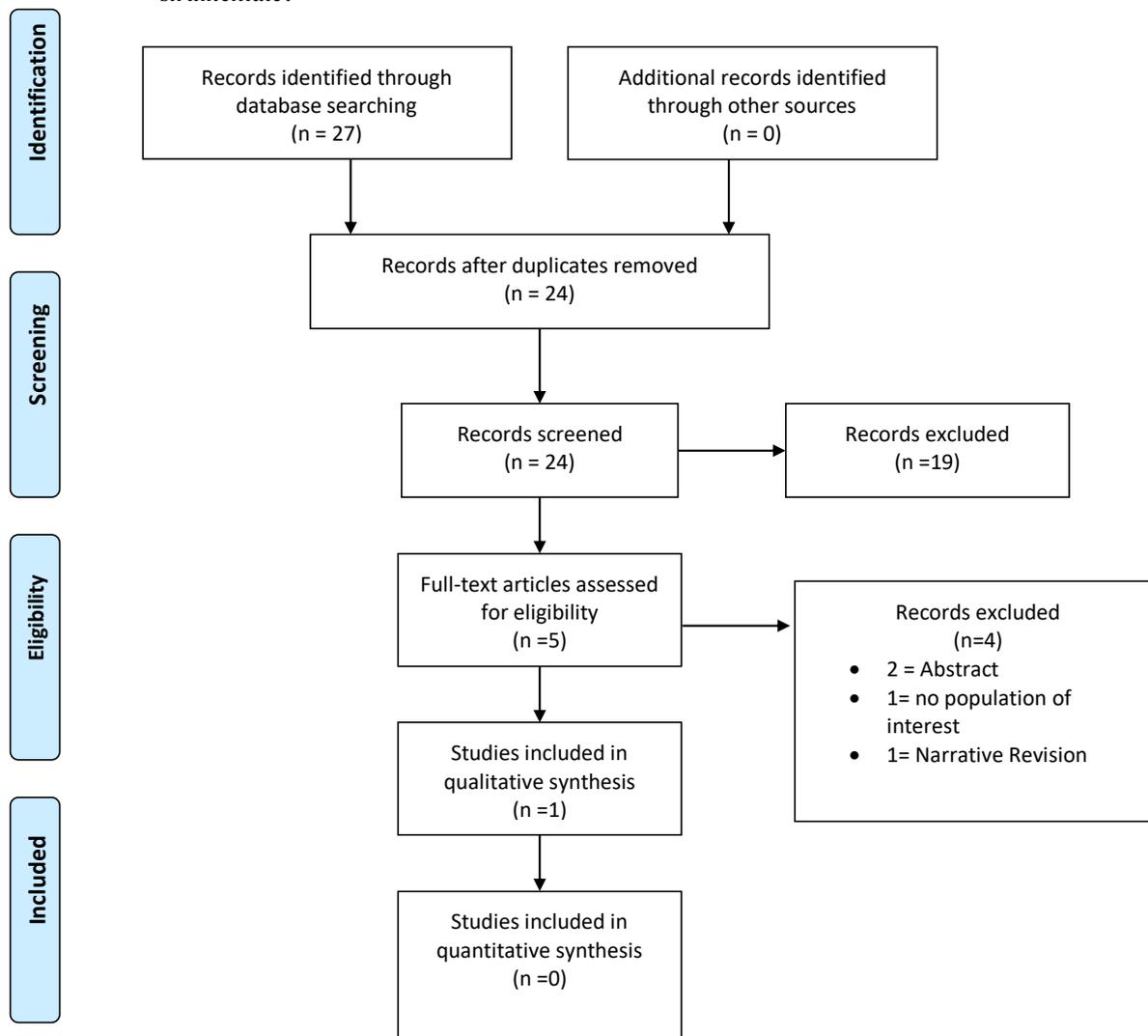


PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nella stadiazione delle NEN polmonari di basso grado è raccomandabile l'utilizzo di metodiche di imaging nucleare (68Ga-DOTA-PET e FDG-PET) rispetto al solo imaging morfologico?*



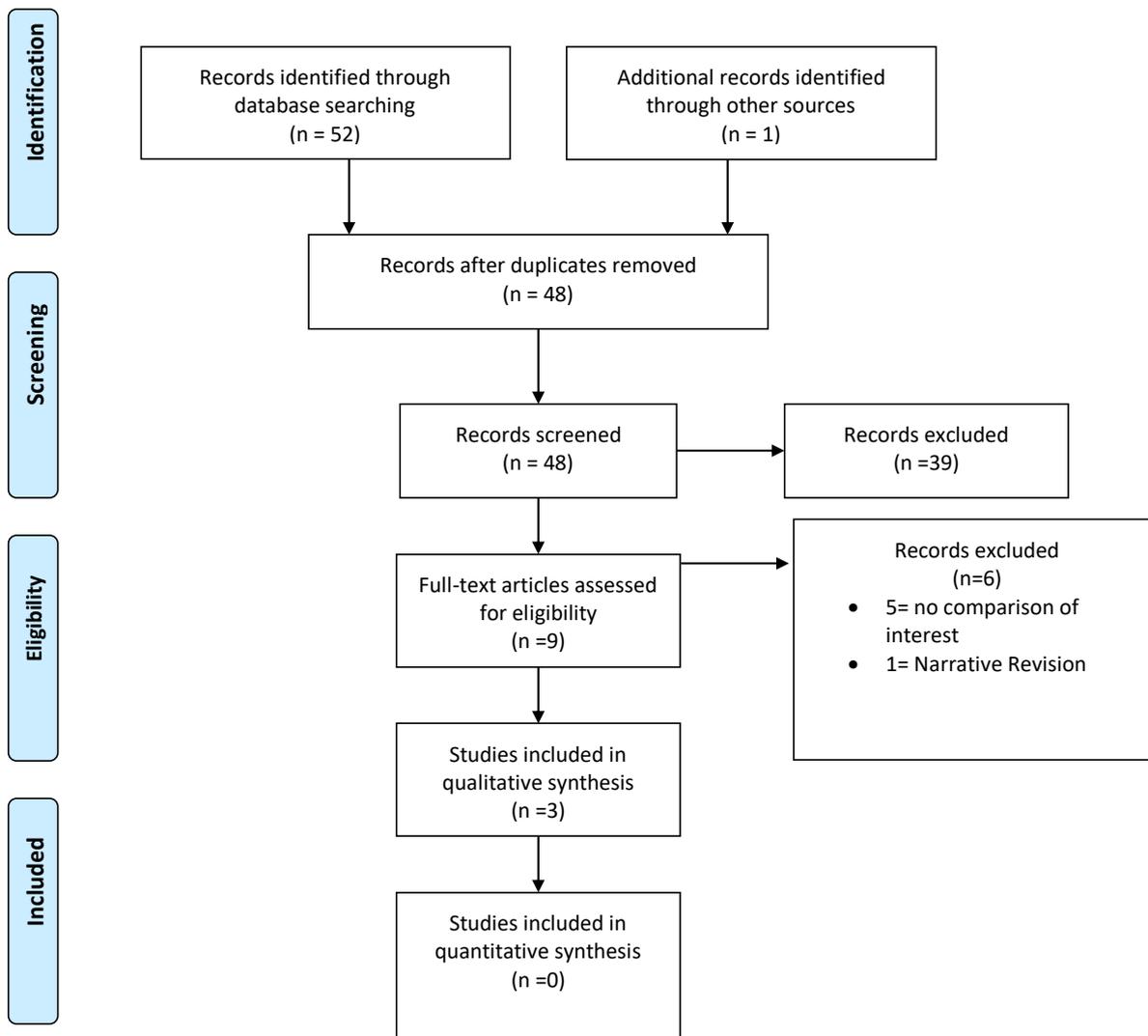


PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nelle NEN polmonari di basso grado radicalmente resecate è indicato un trattamento adiuvante rispetto al solo follow up clinico-strumentale?*



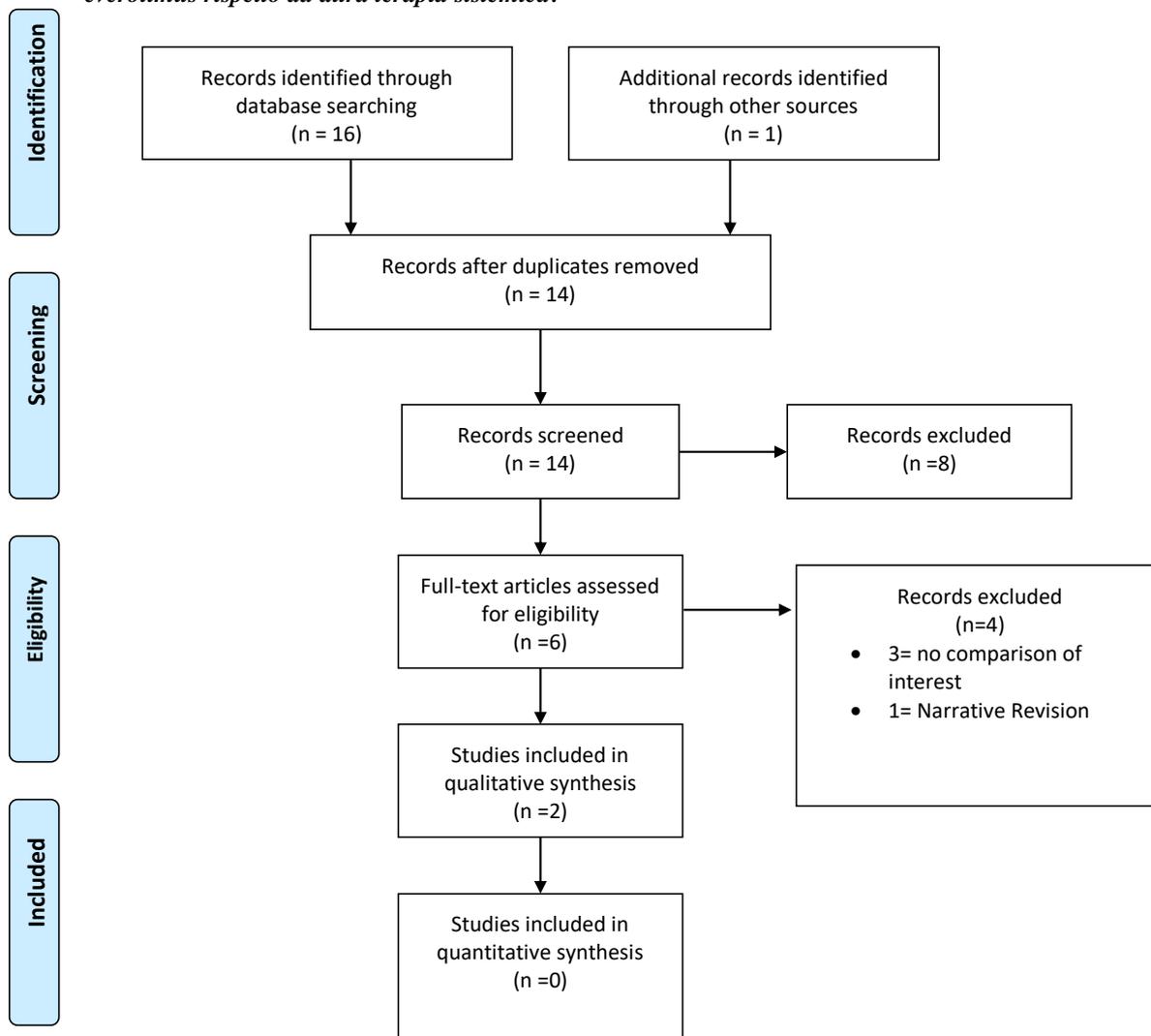


PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nelle NEN polmonari di basso grado avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche), non rapidamente progressive, con basso Ki-67 ed esperimenti i recettori della somatostatina è indicato il trattamento con analoghi “freddi” della somatostatina rispetto al “wait and see”?*



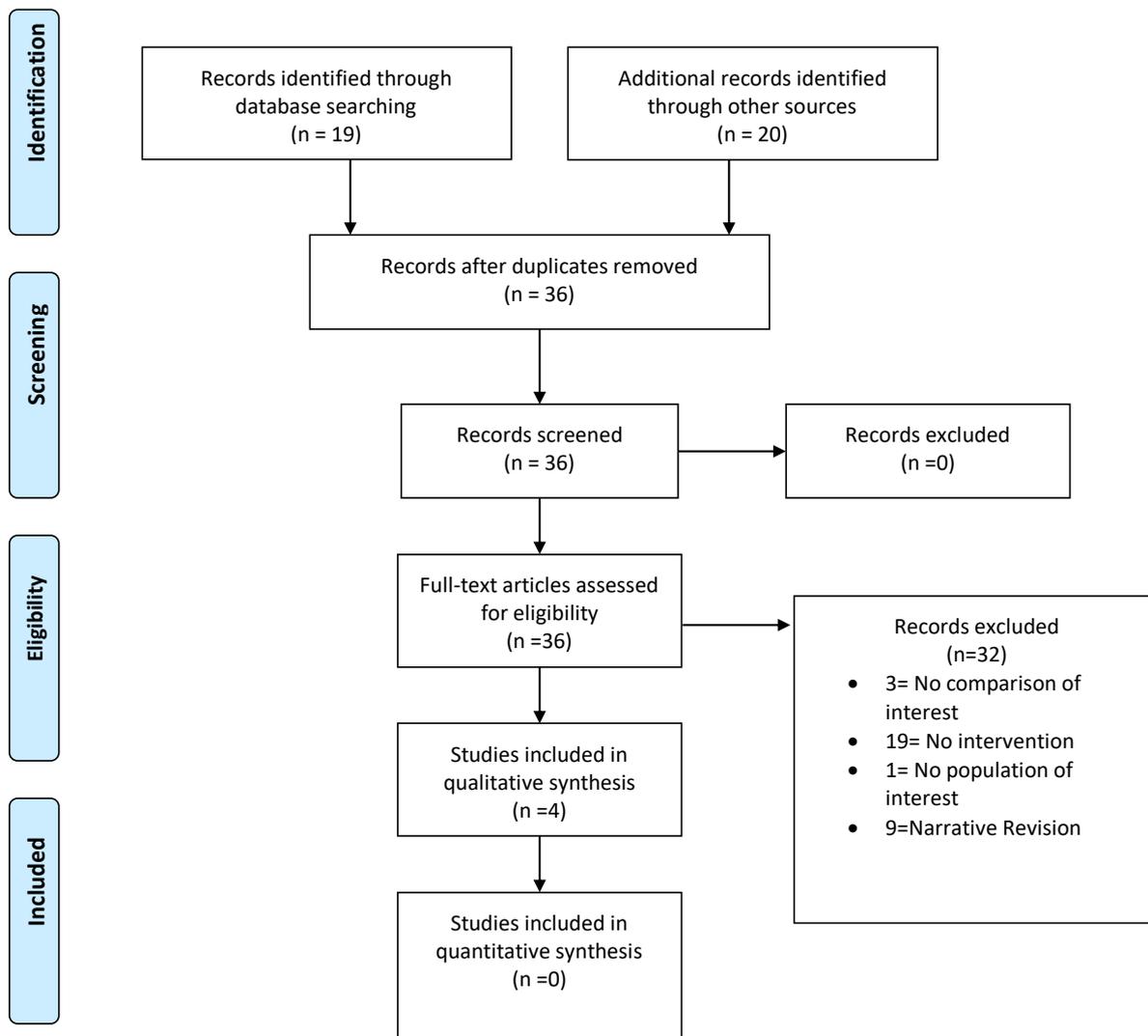


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) di basso grado, non funzionanti, è raccomandabile l'utilizzo di everolimus rispetto ad altra terapia sistemica?



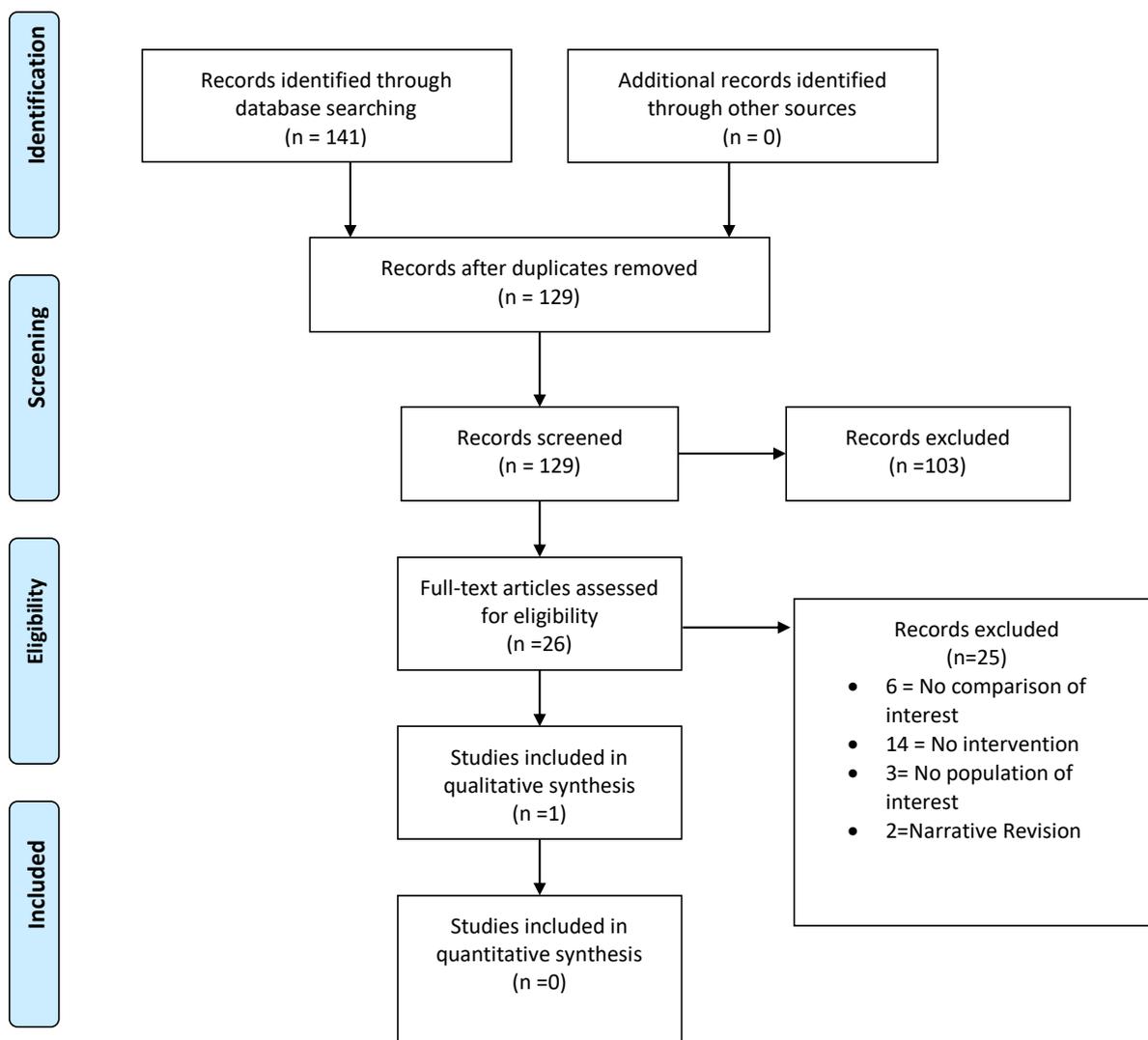


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzati non resecabili o metastatiche) di basso grado e non funzionanti è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia a base di temozolomide (TMZ) rispetto ad altra terapia sistemica?



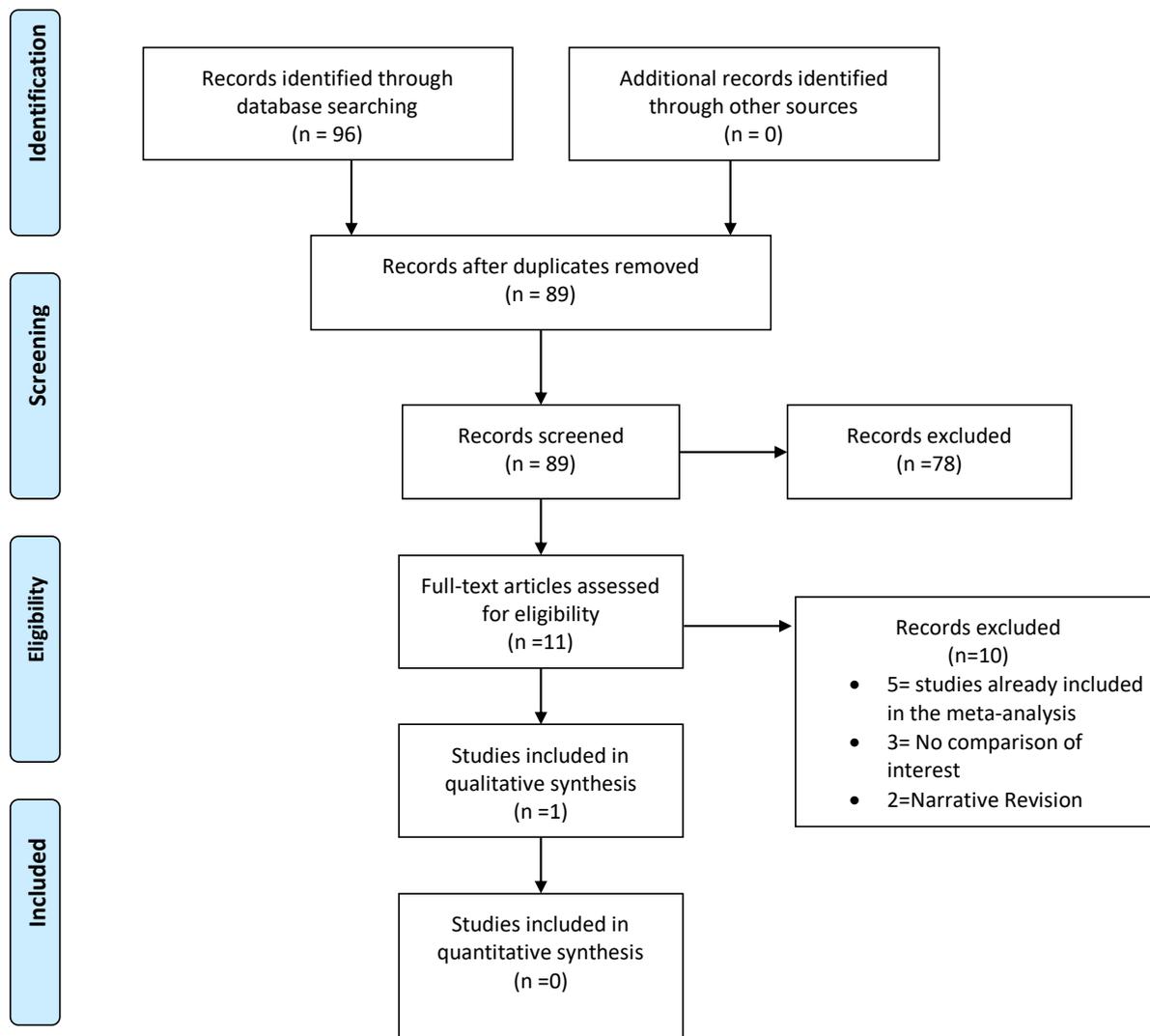


PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nel trattamento della sindrome da carcinoide resistente a dosi standard di analoghi della somatostatina (SSA) è indicato il trattamento con SSA ad “alte dosi” (aumento dose SSA ad intervallo standard o riduzione intervalli di somministrazione della dose standard)?*



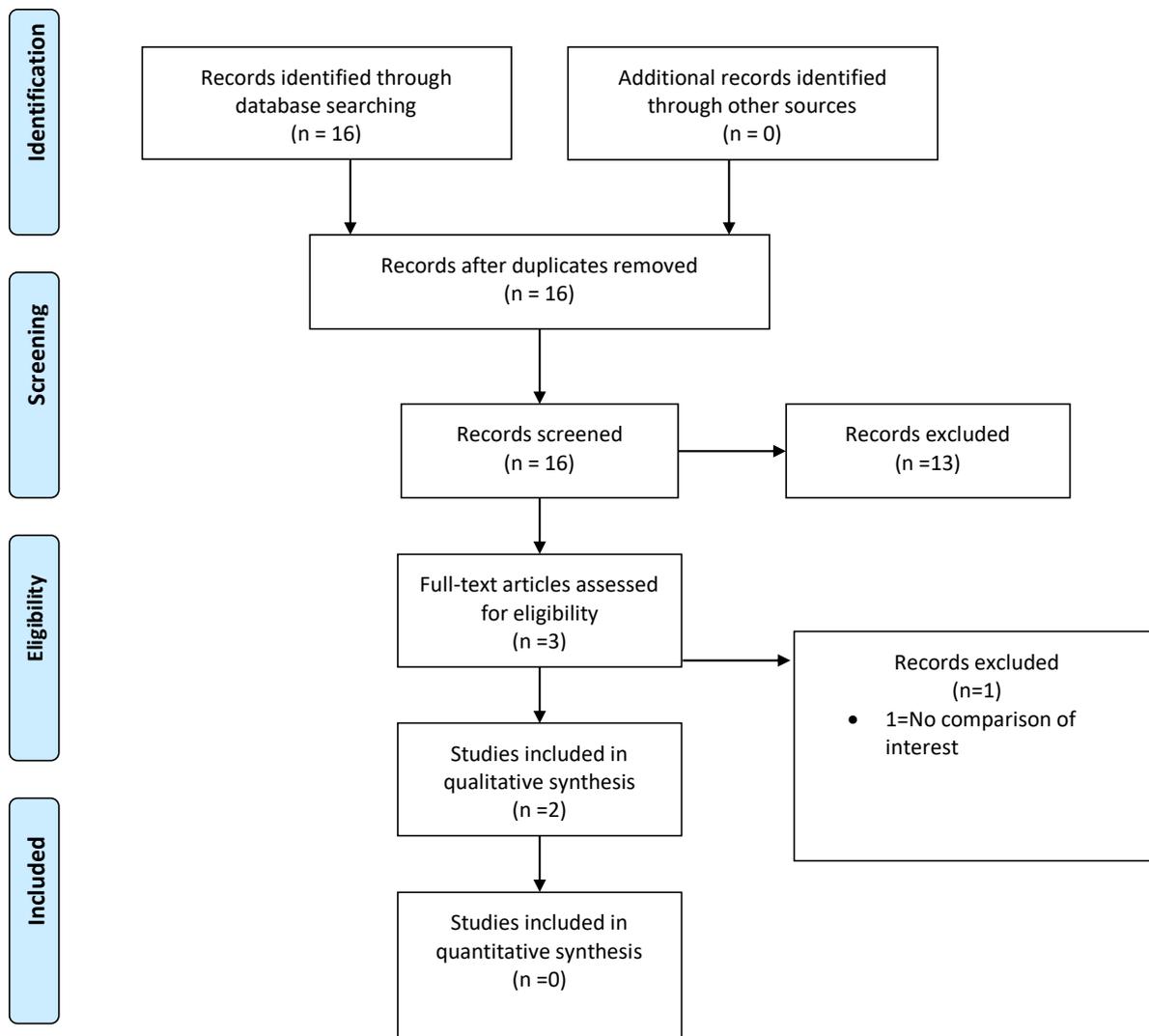


PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo MEN-1-associato è raccomandabile la paratiroidectomia totale rispetto all'asportazione singola o subtotale delle paratiroidi?*



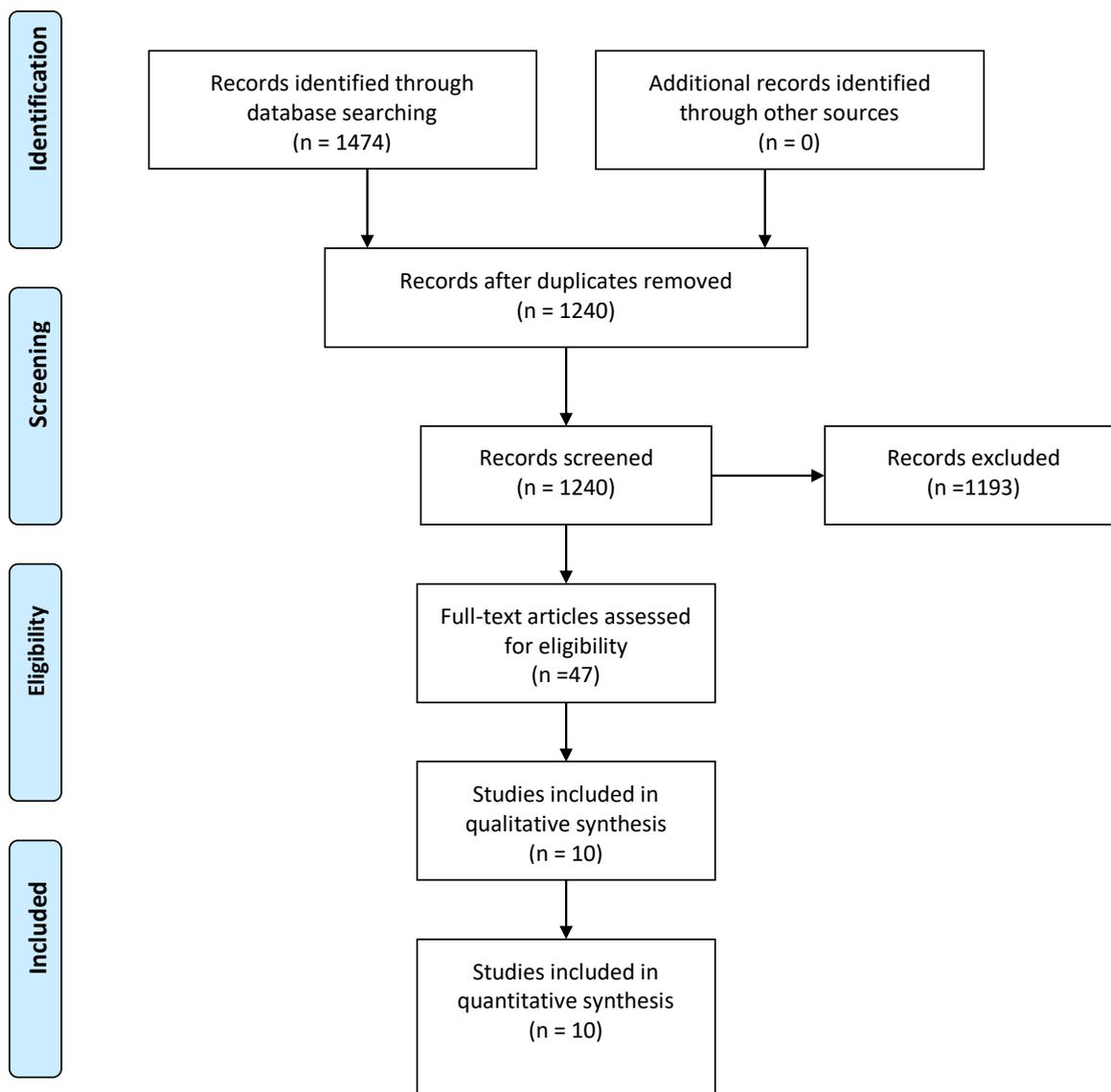


PRISMA 2009 Flow Diagram: *Nei pazienti con forme lievi di iperparatiroidismo primitivo MEN1-associato o inoperabili è raccomandabile la terapia medica con cinacalcet?*



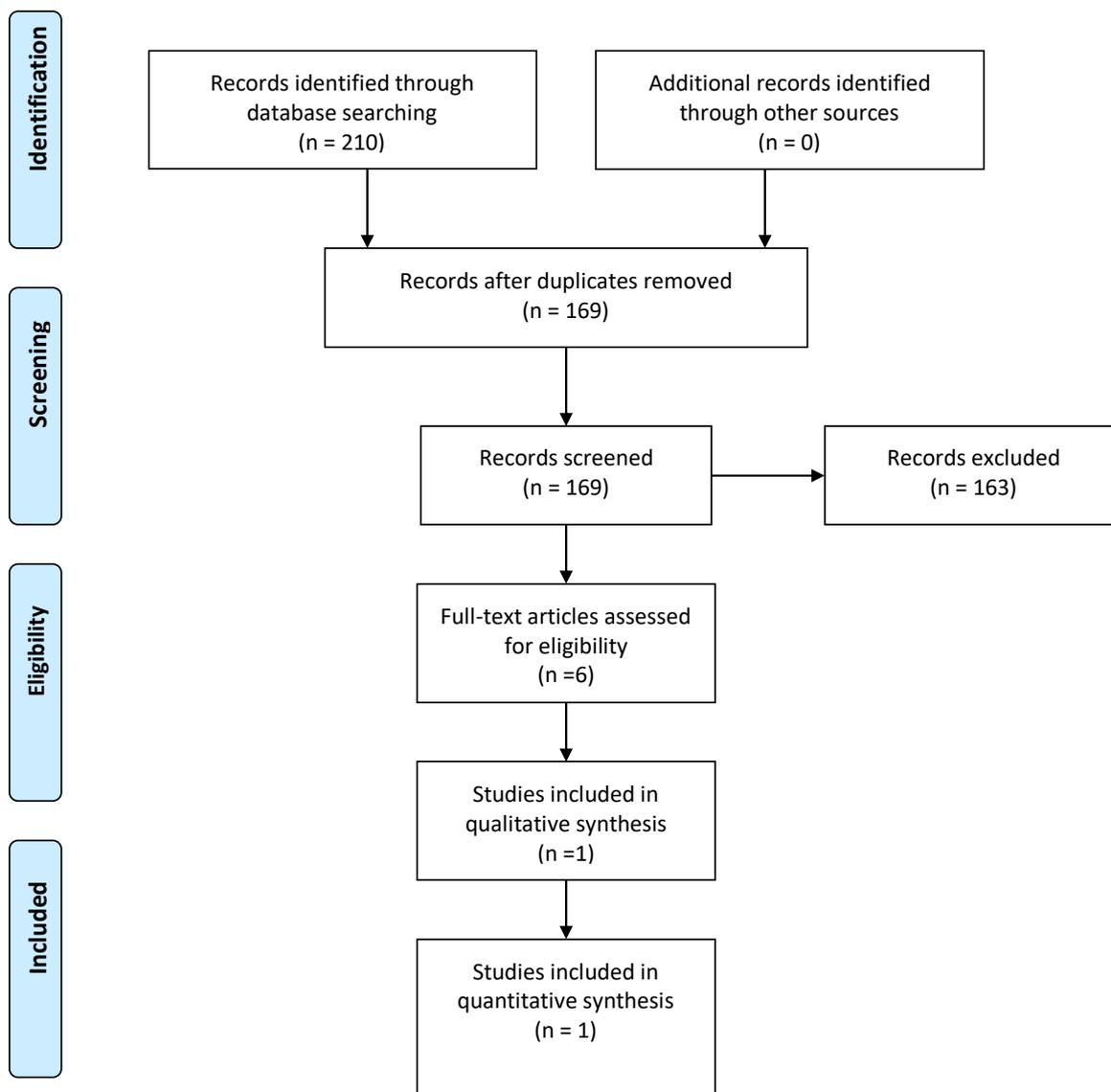


PRISMA 2009 Flow Diagram: Nei pazienti con PanNET G1-2 localizzati e sporadici (incidentalomi pancreatici), < 2 cm è raccomandabile una strategia di follow up clinico-strumentale rispetto alla sola chirurgia?





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





Associazione Italiana Oncologia Medica

LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	291
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	291
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	291
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	291
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	292
C. METODOLOGIA	292
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	297
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	297
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	297
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	298
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	298
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	298
4. BIBLIOGRAFIA	300
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	302
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	302
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	302
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	302
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	303
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	304
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	304
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	305
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	307
Qualità dell'evidenza (GRADE)	308
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	311
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	312
3. Raccomandazioni cliniche.....	312
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	314
3.2. GRADE-Adolopment	317
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	317
5. CRITICAL APPRAISAL.....	318
6. Voci bibliografiche.....	321

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:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. 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) 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 basa 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, etc.
- 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
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può 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)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve 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)

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 in Tabella 3.

Tabella . 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) 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.

The image shows a screenshot of the AIOM website. At the top, it says 'Linee Guida AIOM' and 'Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica'. Below this, three projects are highlighted with green boxes: RIGHT-1, RIGHT-2, and RIGHT-3. Each project has a corresponding article preview. The date 'Milano, 15 gennaio 2018' is visible at the bottom of the screenshot.

Figura 2. 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), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. 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, etc.) 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, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita 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 3. 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	√
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- 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.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
- 3- 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.
- 4- 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 in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
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, etc. 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)¹. 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, etc.).

¹ 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.

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”. 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.

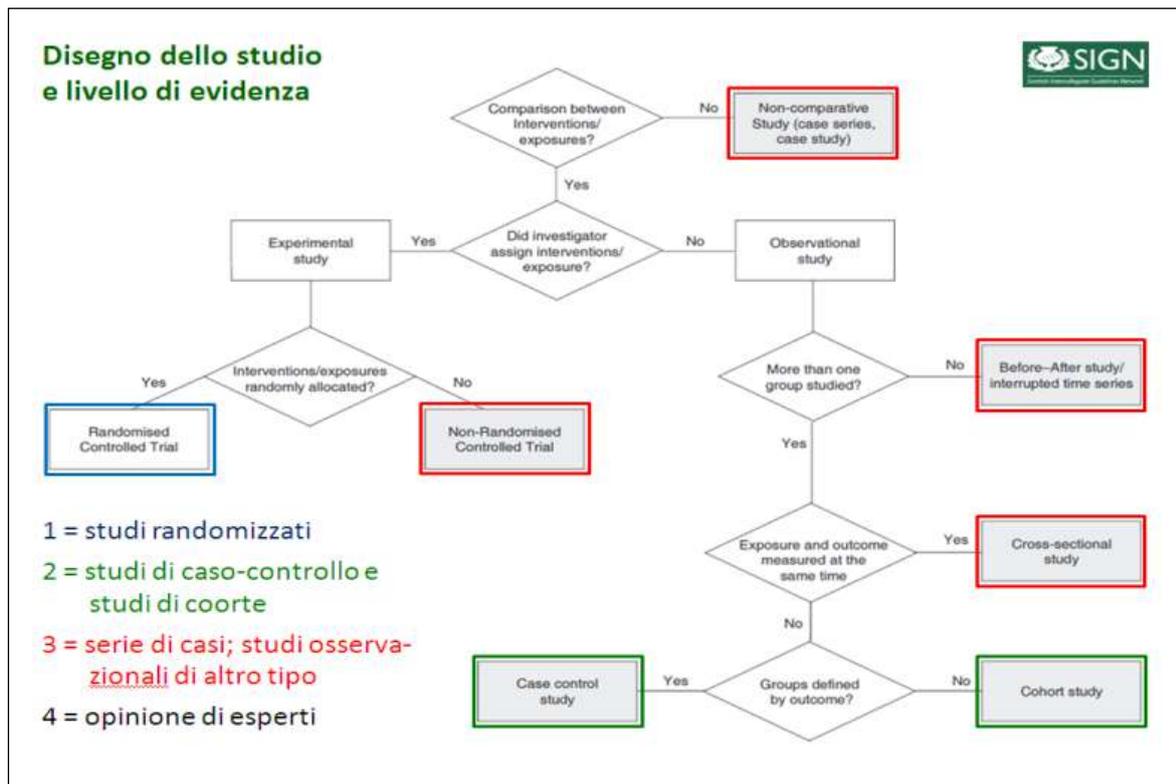


Fig.1

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-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
----------	--

	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	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+
C	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++
D	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, etc.
- d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e) differenze di etnia
- f) etc

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 **A²** a **B³**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

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
 - 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).

In **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 in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 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. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 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 cliniche⁴

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**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può 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
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve 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	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) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	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.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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:
Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

COI:

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

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 in **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)

RECLUTAMENTO: 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
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: 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.
FOLLOW-UP: 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.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: 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.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	

QUALITA' STUDI INCLUSI: 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.
SINTESI DEI RISULTATI: 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
ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: 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 ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, 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	
RECLUTAMENTO	
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
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
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)
FOLLOW-UP	

Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
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
ASSOCIAZIONE	
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.

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 revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Dr. Nicola Fazio	<p>a) Sugerirei di trattare i seguenti ulteriori punti: 1) Definizione di “progressione” basale per PRRT nei GEP NET, che essendo un criterio regolatorio è potenzialmente vincolante nella pratica clinica se interpretato male; 2) Carcinomi a cellule di Merkel con localizzazione esclusivamente linfonodale regionale, primitivo ignoto e senza metastasi a distanza; 3) NET gastrici di tipo 3. 4) Negli algoritmi manca un chiaro riferimento alla gestione multidisciplinare dedicata in strutture di riferimento. Sarebbe utile che si spiegasse il concetto di “centro di riferimento” (es. centri certificati da ENETS, centri certificati da ERN, centri con riconoscimento nazionale, eventuali criteri ITANET)</p> <p>b) In alcuni punti (es. quesito 3 o anche in alcuni quesiti del Merkel) si utilizza il termine “operabile” nel senso di “resecabile”, o almeno così si intende dal testo; consiglio di utilizzare “resecabile” per intendere la resecabilità del tumore dal punto di vista chirurgico ed “operabile” per intendere l’operabilità del paziente dal punto di vista anestesiologicalo. Può evitare fraintendimenti nella interpretazione del testo.</p> <p>c) Raccomandazione relativa al quesito 3: “condizionata a sfavore” – A sfavore del testo della raccomandazione o a sfavore dell’uso dell’analogo? Sugerirei di chiarire onde evitare fraintesi</p> <p>d) Quesito 5 e relativa raccomandazione: Il quesito non è chiaro: cosa vuol dire fare analogo della somatostatina in GEP NET in progressione ad analogo della</p>	<p>a) revisione non accettata in questa edizione. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione 2022 delle LG sulle NEN.</p> <p>b) revisione accettata</p> <p>c) revisione accettata</p> <p>d) revisione accettata</p>

	<p>somatostatina? Va chiarito. Circa la raccomandazione, non è la risposta al quesito – “La PRRT dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione - Vuol dire prima di ogni altra terapia sistemica? Quindi la raccomandazione è: pensare a PRRT come seconda linea in tutti i casi di GEP NET progressivi ad analogo se PET-gallio positiva? Questo andrebbe corredato di evidenza e argomentato nel testo. Io suggerirei di limitarsi a rispondere al quesito: la PRRT è indicata in GEP NET G1-2 in PD ad analogo se PET-gallio positiva? → Sì.</p> <p>e) Quesito 6 e relativa raccomandazione: la raccomandazione non è attinente al quesito. La domanda è se platino/etoposide vada preferito ad altro tipo di chemio; la raccomandazione è che platino/etoposide può essere considerato come prima linea – scriverei “prima linea” piuttosto che “prima intenzione”. Suggerirei di limitarsi a platino/etoposide ed eviterei confronti, visto il basso livello di evidenza.</p> <p>f) Quesito 7 e relativa raccomandazione. La raccomandazione parla di “regimi alternativi” mentre il quesito parla di “regime a base di temozolomide”. Nella raccomandazione mi atterrei al quesito.</p> <p>g) Quesito 9 e relativa raccomandazione. Eliminarei “altra” dal quesito e mi atterrei alla raccomandazione – E’ giusto pensare di operare se si prevede di resecare almeno il 90% ? → Sì. Eviterei di porla come confronto tra approcci terapeutici.</p> <p>h) Idem per il quesito 10.</p>	<p>e) revisione accettata</p> <p>f) revisione accettata</p> <p>g) revisione accettata</p>
--	---	---

	<p>i) Quesito 11 e relativa raccomandazione: il quesito pone un confronto, la raccomandazione si riferisce solo a RM con mdc epatospecifico. Dal quesito e dal testo ci si sarebbe attesa una raccomandazione del tipo “quando preferire il mdc epatospecifico a quello tradizionale”</p> <p>l) Quesito 12: toglierei “altra”.</p> <p>m) Quesito 16 e relativa raccomandazione. E’ ripetitivo rispetto al quesito 6 su platino/etoposide nei GEP NEC. Inoltre nel testo sembra ci si riferisca alle NEN gastriche di tipo 3 intendendo solo gli scarsamente differenziati, mentre includono anche i NET G3. Sinceramente eliminerei questo quesito , che dà l’impressione che si confondano le NEN gastriche di tipo 3 con i NEC, mentre il tipo 3 può essere anche NET G1, G2, G3.</p> <p>n) Quesito 20 – Raccomandazione: “può” sembra un po’ poco. Ci si aspetterebbe “deve”</p> <p>o) Raccomandazioni del quesito 23 e 24 (EVE e SUN) vanno in contraddizione con la raccomandazione del quesito 5 (PRRT)</p> <p>p) Quesito 29 – E’ simile al quesito 22 (panNET), ma solo nel 29 si stressa il concetto dei “casi selezionati e discussione multidisciplinare”. Credo che ciò vada incluso soprattutto nel 22, trattandosi di pancreas.</p> <p>q) Quesito 32 e relativa raccomandazione → entero-TC ed entero-RM sono ritenute quindi equivalenti?</p> <p>r) Quesito 38 (Merkel) – La raccomandazione parla di RT mentre il quesito di chirurgia.</p>	<p>h) revisione accettata</p> <p>i) revisione accettata</p> <p>l) revisione accettata</p> <p>m) revisione accettata</p> <p>n) revisione non accettata</p> <p>o) revisione parzialmente accettata</p> <p>p) revisione accettata</p> <p>q) revisione accettata</p>
--	--	--

	<p>Chiarirei onde evitare misinterpretazioni</p> <p>s) Quesito 46 – Polmone adjuvante – Testo un po' scarno, non si parla dei pN+, in particolare dei pN2, e del grado intermedio, es. atipici, dove altre linee-guida indicano adjuvante caso per caso previa discussione multid.</p> <p>t) Fig. 1 e 2: chiarirei nel testo perché e quando è indicata la PET-FDG nella NEN scarsamente differenziata; così com'è adesso sembra una indicazione assoluta sempre, ma ad es. di fronte a malattia chiaramente metastatica con l'imaging radiologico non c'è una utilità clinico-pratica assoluta nel fare routinariamente la PET-FDG.</p> <p>u) Fig. 3: non chiaro diagnosi di sindrome da carcinoide quando HIAA urinario negativo.</p> <p>v) Fig. 5: manca riferimento a citologico (es. EBUS-TBNA)</p> <p>z) Pag. 24: Stadiazione – C'è scritto che si segue la 7° edizione, in realtà quella più recente è la 8°.</p>	<p>r) revisione accettata,</p> <p>s) revisione non accettata in questa edizione. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione 2022 delle LG sulle NEN.</p> <p>t) revisione accettata</p> <p>u) revisione accettata</p> <p>v) revisione accettata</p> <p>z) revisione accettata</p>
Dr. Antongiulio Faggiano	<p>a) Inserimento voci bibliografiche</p> <p>b) Modifiche stilistiche ed editoriali</p> <p>c) Trattazione del ruolo dei peptidi natriuretici all'interno del quesito 4</p> <p>d) Modifica raccomandazione clinica Q4</p> <p>e) Modifica forza della raccomandazione Q4</p> <p>f) Modifica formulazione Q5</p> <p>g) Modifica formulazione Q7</p> <p>h) Modifica testo, qualità delle prove,</p>	<p>a) revisione non accettata</p> <p>b) revisione accettata</p> <p>c) revisione non accettata. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione 2022 delle LG sulle NEN</p> <p>d) revisione non accettata</p> <p>e) revisione non accettata</p> <p>f) revisione accettata</p> <p>g) revisione non accettata</p>

	<p>raccomandazione clinica e forza della raccomandazione Q9</p> <p>i) Concordo su tutti i punti sollevati da Fazio tranne “in merito punto Fig. 1 e 2: chiarirei nel testo perché e quando è indicata la PET-FDG nella NEN scarsamente differenziata” condivido il senso delle Fig 1-2 che la PET-FDG in questo setting è sempre indicata.</p> <p>l) Includerei i seguenti argomenti: -Tra le sindromi endocrine sarebbe importante aggiungere un quesito sulla terapia antitumorale nei pz con la sindrome di Cushing, la più importante tra le sindromi paraneoplastiche e la più frequente nei NET bronchiali. Sarebbe utile una raccomandazione sul come gestire la sindrome di Cushing nei pazienti con malattia avanzata, in quanto è necessario ridurre il più rapidamente possibile la cortisolemia che è ad altissimo rischio (ipokalemia, arresto cardiaco, sepsi) e utilizzare farmaci ipocortisolemizzanti che non interferiscano con gli antitumorali (ad esempio ketoconazolo vs temozolamide e everolimus ecc).</p> <p>m) Nella figura 1, l’indicazione alla PET FDG nei NET è un po' vaga. Una sicura indicazione da esprimere nell’algoritmo è in presenza di lesioni PET gallio negative.</p> <p>n) Analogamente nella figura 5 per i NET polmonari esprimerei in maniera differenziale l’indicazione a fare la PET FDG. Più evidente (freccia più grande) nei NET PET Ga – e meno evidente nei PET Ga +</p> <p>o) 1.1.3 Diagnostica di laboratorio: Il NETest è stato proposto per</p>	<p>h) revisione accettata</p> <p>i) revisione non accettata</p> <p>l) revisione non accettata. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione 2022 delle LG sulle NEN</p> <p>m) revisione non accettata</p> <p>n) revisione non accettata</p>
--	--	--

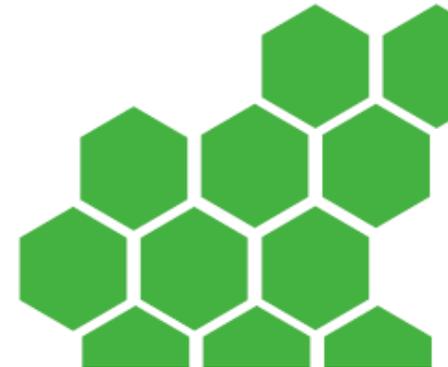
	<p>predire la recidiva postoperatoria e la progressione di malattia. Sebbene il dato necessiti di validazione definitiva, tale biomarker dovrebbe essere almeno menzionato</p>	<p>o) revisione non accettata. Si ringrazia il revisore per gli argomenti suggeriti che verranno affrontati nella edizione 2022 delle LG sulle NEN</p>
Dr.ssa Di Muzio Nadia	<p>a) Quesito 38: Nel MCC in stadio III un'ampia resezione chirurgica con margini negativi + linfadenectomia dovrebbe essere presa in considerazione in associazione a RT adiuvante Confermo che la RT adiuvante va integrata nel percorso terapeutico e quindi rimane parte della risposta al quesito</p> <p>b) Quesito 40. Nei pazienti con MCC sottoposti a chirurgia radicale la RT adiuvante sul primitivo è indicata verso follow-up? Nella risposta metterei che la RT dovrebbe essere presa in considerazione</p> <p>c) Nelle NEN polmonari avanzate (localmente avanzate non resecabili o metastatiche) dovrebbe essere presa in considerazione anche la RT sia sulla sede di T che quella di M in caso di progressione che induce anche sintomaticità anche se non abbiamo dati sufficienti per suffragare la qualità globale delle evidenze e la Forza della raccomandazione e quindi le decisioni sono da valutare nella discussione multidisciplinare caso per caso</p>	<p>a) revisione accettata</p> <p>b) revisione parzialmente accettata</p> <p>c) revisione non accettata</p>
Prof.ssa Maria Antonietta Mazzei	<p>1. Scopo ed obiettivi della LG: precisazione sugli argomenti trattati in questa LG</p>	Revisione accettata
	<p>2. Stadiazione delle NEN (pag 24.)</p> <p><i>“La stadiazione delle NEN sottoposte a intervento chirurgico</i></p>	Revisione accettata

	<p><i>radicale segue lo schema del sistema TNM pubblicato dalla UICC/AJCC (7° edizione) per le singole sedi “. La classificazione è relativa all’edizione 8°</i></p>	
	<p>3. Diagnostica strumentale (pag. 30)</p> <p>Riflessione/proposta: La revisione saliente è legata all’assenza, nella valutazione locoregionale, di un riferimento alle NEN multicentriche a livello del piccolo intestino (fino al 40% dei casi), dato questo che implica l’utilizzo di una metodica di indagine differente: entero-TC o entero-RM. Seppur riportato più avanti un quesito specifico, considerando la loro importanza fondamentale nelle NENs del piccolo intestino appare opportuno un cenno anche in questo paragrafo di diagnostica strumentale introduttivo.</p>	Revisione accettata
	<p>4. Diagnostica medico-nucleare (pag. 31)</p> <p>Non condivido l’affermazione “con accuratezza diagnostica superiore alle metodiche di diagnostica per immagini morfologiche”. Mi fermerei al vantaggio della caratterizzazione funzionale...Le due metodiche, morfologica e funzionale, sono entrambe necessarie e complementari</p>	Revisione accettata
	<p>5. Diagnostica medico-nucleare (pag. 32).</p> <p>Precisazione sull’indicazione all’imaging medico-nucleare</p>	Revisione accettata
	<p>6. Diagnostica medico-nucleare (pag. 32).</p> <p>Precisazione semantica (sugli acronimi “SPECT/TC o PET/TC con traccianti... “)</p>	Revisione accettata

	<p>7. Quesito 11. (pag. 68)</p> <p><i>Nei pazienti con metastasi epatiche da NET è indicata la RM addome superiore con mdc epatospecifico verso la RM / TC addome con mdc?</i></p> <p>Richieste correzioni semantiche e di update di contenuto ed update della bibliografia.</p>	<p>Revisioni parzialmente accettate.</p> <p>Le revisioni di wording sono state accettate nella LG corrente. Le revisioni di update di contenuto verranno integrate nella edizione successiva della LG.</p>
	<p>8. Pag 125- Quesito 31. <i>Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata la entero-TC / entero-RM nella ricerca del tumore primitivo verso altra metodica?</i></p> <p>Riflessione/proposta: Manca nel paragrafo qualche riga introduttiva che sottolinei l'importanza di questa indagine nelle NEN del piccolo intestino.</p>	<p>Revisione accettata</p>
	<p>9. Precisazione del bilancio beneficio/danno del quesito 31:</p> <p><i>Nei pazienti con NEN del piccolo intestino è indicata la entero-TC / entero-RM nella ricerca del tumore primitivo verso altra metodica?</i></p>	<p>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 ONCOLOGO MEDICO

Ente di appartenenza ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA, 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);

NEGATIVO

- 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.

NEGATIVO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

AFFERMATIVO (ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS; NOVARTIS; IPSEN)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NEGATIVO

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

GRANT IPSEN PER STUDIO PRECLINICO (DESTINATARIA: DIVISIONE DI ONCOLOGIA GASTROINTESTINALE E NEUROENDOCRINI, ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA, IRCCS, MILANO)

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

IPSEN: ADVISOR BOARD (ASCO 2018)

PUBLIC SPEAKING: IPSEN, NOVARTIS, PFIZER, ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS, MERCK

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:

NEGATIVO

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 Data... 04/10/2021...





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FAGIS

Cognome DELSANTIS

Qualifica DIRETTORE GENERALE

Ente di appartenenza AZIENDA FARMACICA 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.

RELAZIONE A CONGRESSO PER CONTI DI BILI LILLY

PARTICIPAZIONE ADVISORY BOARD AISCN

.....

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:

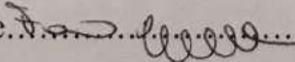
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- 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... 1.6.2013...



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MASSIMO.....

Cognome FALCONI

Qualifica Professore Ordinario di Chirurgia/Primario Chirurgia del Pancreas

Ente di appartenenza UNISR/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);

...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
Prof. Massimo Falconi

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Massimo Falconi". The signature is written in a cursive, somewhat stylized script.

Data 5/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Guido.....

Cognome... Bonomo.....

Qualifica... Medico- Radiologo.....

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...29/1/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Riccardo Casadei

Qualifica: Professore Associato di Chirurgia Generale

Ente di appartenenza: Divisione di Chirurgia Pancreatica, IRCCS, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna; Dipartimento di Medicina Interna e Chirurgia (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi Hospital, Italia.

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

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

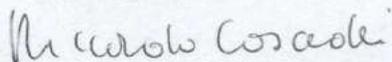
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

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

Riccardo Casadei

01/02/2021





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..... CINGARLINI

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza..... 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.

.....
.....
.....
.....

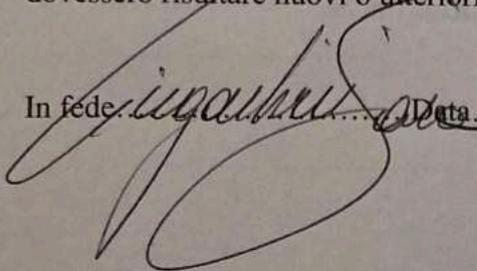
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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.....



13/3/21



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 di Endocrinologia.

Ente di appartenenza...Dipartimento di Medicina, Policlinico GB Rossi 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..... 12/3/21.....



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..... UNIVERSITA' 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.

SCIENTIFIC BOARD: GSK-TESSARO, MACLEODS, ASTELLAS
PHARMA, ROCHE
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

REGIONE DEL VENETO
AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITA' PADOVA
U.O.C. DI ANATOMIA PATOLOGICA
Prof. Matteo FASSAN
PD 11583

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

..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.

..RESEARCH GRANT DA ① ASTELLAS PHARMA e
② QED THERAPEUTICS.....
.....
.....

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.....Data...12/03/2021.....

REGIONE DEL VENETO
AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITA' PADOVA
U.O.C. DI ANATOMIA PATOLOGICA
Prof. Matteo FASSAN
PD 11583



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Angelina

Cognome Filice

Qualifica Dirigente Medico

Ente di appartenenza servizio di Medicina Nucleare, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

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:

Novartis; Advanced Accelerator Applications

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nessuna

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.

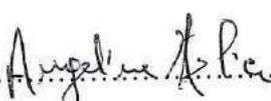
Novartis; Advanced Accelerator Applications; Bayer; AstraZeneca

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... 03 / 05 / 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....VINCIENZA.....
Cognome.....GRANATA.....
Qualifica.....DIAGNOSTICO MEDICO RADIOLOGO.....
Ente di appartenenza.....INT., IRCCS, FONDAZIONE PASCALE (NA).....

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.

.....
.....
.....

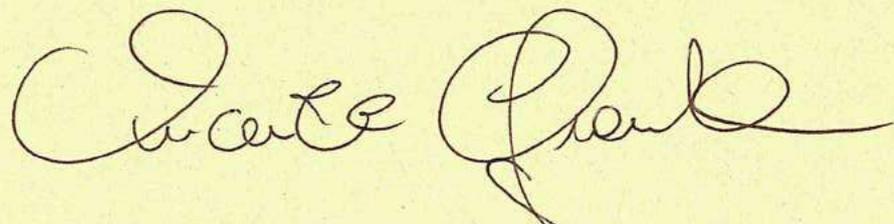
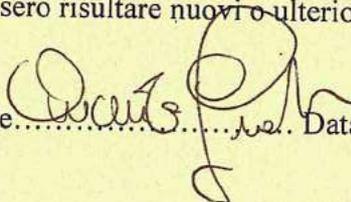
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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... 29.01.2021





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 Specialista in Endocrinologia – Ricercatore a tempo determinato tipo A

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.

Ipsen travel grant

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 14.01.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIOVANNA
Cognome..... NIERO
Qualifica..... PAZIENTE
Ente di appartenenza..... ASSOCIAZIONE AIMATE

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..... *[Signature]* Data..... *12.03.2021*



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..... PANZUTO
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA 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);

.....
.....
.....

- 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: Franco Per Data: 28-1-21



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..... PIMPINELLI
Qualifica..... PROF. ORDINARIO DERMATOLOGIA
Ente di appartenenza..... UNIV. FIRENZE

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 ~~SI~~ NO

NOVARTIS

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

finanziamento di ASSISTENZA di RICERCA BANDITO DA UNIV. FIRENZE

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..... *M. Pimpinelli* Data..... 05/10/2021

UNIVERSITA' DI FIRENZE DSS
AZIENDA USL TOSCANA CENTRO
SS CC DERMATOLOGIA
Prof. NICOLA PIMPINELLI



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.....PROFESSORE ASSOCIATO

Ente di appartenenza...CLINICA DERMATOLOGICA, AOU CITTA' DELLA SALUTE E DELLA SCIENZA 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);

.....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:

.....partecipazione a advisory board

Merck.....

.....

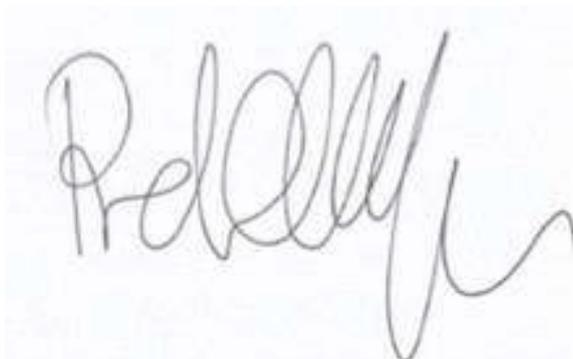
.....

.....

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 3 aprile 2021..... Data.....

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. Belli', written on a light blue background.



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, 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

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:

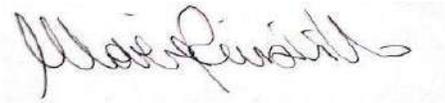
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria: NO
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica: NO

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. P. Rossi', is written over a light grey rectangular background.

Data 30/01/2021



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 ELISA

Cognome..... ROSSI

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO - GASTROENTEROLOGO

Ente di appartenenza..... C.D.T.F. - CHIRURGIA TRAPIANTO FEGATO, ISTITUTO NAZIONALE DEL TUMORE, MILANO (CENTRO DI ECCELLENZA ENEIS)

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..... 23.01.21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: SALVATORE

Cognome: TAFUTO

Qualifica: DIRETTORE *f.f.* S.C. SARCOMI E TUMORI RARI

Ente di appartenenza: ISTITUTO NAZIONALE TUMORI IRCCS FONDAZIONE G.PASCALE DI 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);

.....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.....

.....

....

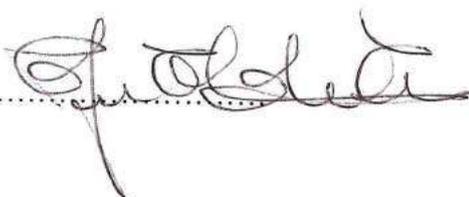
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....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.

Data 15.02.2021

In fede.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... D. ARI O
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..... 25/2/2021



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 ANTONCO

Cognome..... ASCIERTO

Qualifica..... DIRETTORE V.C.

Ente di appartenenza..... I.N.T. Fondazione "G. PAFERLE"

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..... 02-03-2021





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 ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... IEO - 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.

AAA, NOVARTIS, MERCK SERONO, IPSEN, MSD, SANOFI-AVENTIS

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:

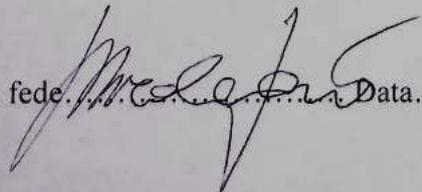
NO

.....
.....
.....

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.....

18-05-2021



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..... SIVERRA
Qualifica..... DIRETTORE UOC ONC. T&D.
Ente di appartenenza..... IST. ONC. MEDITERRANEO

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.

.....
SI: PFIZER-IPSEN-MERCK
.....
.....

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..... 18.01.2021

Dr. DARIO GIUFFRIDA
ENDOCRINOLOGO - ONCOLOGO
Cod. ENPAM 30006818-4f
Ord. Medici CT 7262



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..... QUEIROLO
Qualifica..... DIRETTORE SC
Ente di appartenenza..... LEO 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.

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.

ADVISORY BOARD • ROCHE, NOVARTIS, PIERRE FABRE)
BMS, MSD, MERCK, SANOFI, SUN PHARMA

.....

.....

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 4/8/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Renato.....

Cognome.....Cannizzaro.....

Qualifica...Direttore SOC Gastroenterologia Oncologica Sperimentale

Ente di appartenenza ..Centro di Riferimento Oncologico Istituto Nazionale Tumori IRCCS

Aviano.....

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: ...NO.....

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.

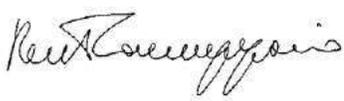
.....NO.....
.....
.....
.....

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...28/01/2021



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.....Medico Chirurgo – Direttore UO Servizio di Radioterapia.....

Ente di appartenenza...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.....01/03/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Marco**

Cognome **Maccauro**

Qualifica **Responsabile Struttura di Terapia Medico Nucleare ed Endocrinologia**

Ente di appartenenza **IRCCS Fondazione Istituto Nazionale Tumori 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.

Consulenza scientifica al fine di realizzare protocolli sulla Radioembolizzazione per Boston Scientific

.....
.....
.....

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.

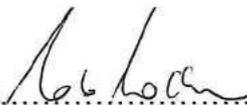
.....
.....
.....
.....

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 02/02/2021



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 di Onco-Ematologia

Ente di appartenenza...AORN "S.G. Moscati"- Avellino

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.
Onorari come relatore a congressi o partecipazione ad Advisory Board o consulenze per:
BMS, MSD, Roche, Astra Zeneca, Novartis, Amgen, Menarini.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nessuna

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:

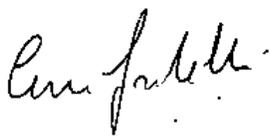
.....Nessuno

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 28-01-2021





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... DIRETTORE SOC. ENDOCRINOLOGIA, MALATTIE DEL METABOLISMO e NU. TRIF. CLINICA

Ente di appartenenza... AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA FRIULI CENTRALE - PRESIDIO OSPEDALIERO "S. MARIA della MISERICORDIA" - 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);

.....
.....
.....

- 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.
PARTICIPAZIONE A EVENTI CONGRESSUALI
PARTICIPAZIONE OCCASIONALE AD ADVISOR BOARD PER LE AZIENDE FARMACEUTICHE
IPSEN - NOVARTIS - ADVANCE ACCELERATOR APPLICATIONS -
IPSA - Eisai - PFIZER

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..... UDINE 30.01.2021



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..... DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO

Ente di appartenenza..... CHIRURGIA DEL PANCREAS - AZIENDA OSPEDALIERA 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);

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.

NESSUNA

- 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.....23/09/2021.....



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..... MAZZE.....
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO DI RADIOLOGIA.....
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI SIENA.....

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 Mr. Mani Data 23/09/2021



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 ORDINARIO.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' LA SAPIENZA, 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.....

.....

.....

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

SI:

Finanziamento di assegno di ricerca Leo-Pharma

Finanziamento di Ricercatore tipo A (Abbvie)

- 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.

In fede...  Data 8/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ANTONIGIULLO.....
Cognome.....FAGGIANO.....
Qualifica.....PROFESSORE ASSOCIATO DI ENDOCRINOLOGIA.....
Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' 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.

SUPPORTO ALLA RICERCA PER PROGETTI SUL NBT,
ORGANIZZAZIONE CONGRESSI e PARTECIPAZIONE
A INCONTRI SCIENTIFICI (IPSEN, NOVARTIS, TRIPLE AAA,
ITALFARMAco).

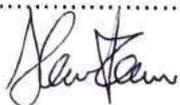
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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.....



16/2/22



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 di Endocrinologia (MED/13) convenzionato con il SSN*

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.

Partecipazione ad Advisory Boards per Novartis, Genzyme, Eli-Lilly

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: *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.

Donazione liberale da parte della ditta SAVIO

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 16/02/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIUSEPPE
Cognome..... PEZOLI
Qualifica..... MEDICO-CHIRURGO- PROFESSORE DI ANATOMIA PATOLOGICA
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO CEICA

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 *[Signature]* Data 6/10/2021

[Signature]



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..... DIRETTORE CHIRURGIA PANCREATICA
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..... *Alvaro Zub* Data..... *4/3/21*.....



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.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri 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);

.....
.....
.....

- 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...07/01/2020..





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 GARMELO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NESSI

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:

.. 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. *Antoine C. Trif* Data. 6/9/21



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 MONTEFORTE
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 Paolo Lauricforte Data 07/09/2021



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, 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 completamento 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

Dr. Saverio Cinieri
Presidente AIOM