



CLUB ENDO-ONCO

7/2024

LINEE GUIDA ENETS 2023 SUI TUMORI NEUROENDOCRINI PANCREATICI FUNZIONANTI: FOCUS SU INSULINOMA E GASTRINOMA

A cura di:

Roberta Modica

Dipartimento di Medicina
Clinica e Chirurgia, UOC di
Endocrinologia, Diabetologia
e Andrologia, Università degli
Studi di Napoli Federico II.



Erika Maria

Grossrubatscher
SC Endocrinologia ASST
Grande Ospedale
Metropolitano Niguarda,
Milano



Francesco Ferrà

UOC di Endocrinologia, AOU
Policlinico G. Martino,
Messina
Dipartimento di patologia
umana dell'adulto e dell'età
evolutiva, Università degli
studi di Messina



Commento a: Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, Perren A, Petrucci S, Prasad V, Ruszniewski P, Thirlwell C, Vullierme MP, Welin S, Bartsch DK. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. J Neuroendocrinol. 2023 Aug;35(8):e13318. doi: 10.1111/jne.13318. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37578384.

PREMESSE

Negli ultimi anni è stato rilevato un **aumento della prevalenza e dell'incidenza delle neoplasie neuroendocrine (NEN)** indipendentemente dal sito e dal grado di malattia(1). All'interno di questa eterogenea famiglia di neoplasie, i **tumori neuroendocrini funzionanti (F-NET)**, ovvero in grado di produrre ormoni e/o peptidi che causano un corteo sintomatologico riconosciuto in una specifica sindrome clinica, costituiscono **circa il 10%(2)**. Seppur rare, è determinante identificare e trattare precocemente tali sindromi per migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti. Recentemente è stato pubblicato un *documento della European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)* con lo scopo di fornire indicazioni pratiche ai clinici per la **diagnosi**, il **trattamento** e il **follow-up** delle **sindromi funzionali nei tumori neuroendocrini pancreatici (Pan-NET)**. Il focus è principalmente sulla gestione dei F-NET, G 1-3, con primitivo pancreatico, e per alcuni specifici sottotipi, con primitivo duodenale. L'**insulinoma** e il **gastrinoma** sono i F-NET di più frequente riscontro, per cui saranno oggetto di questo documento.

CARATTERIZZAZIONE CLINICA DELL'INSULINOMA

Un'attenta valutazione anamnestica di un paziente non diabetico che riferisce eventi di ipoglicemia dovrebbe iniziare dalla ricerca della **triade di Whipple**:

- Sintomi compatibili con ipoglicemia;
- Livelli sierici di glucosio bassi;
- Scomparsa dei sintomi in seguito ad assunzione di carboidrati.

I sintomi tipici di una **crisi ipoglicemica** includono sudorazione, stanchezza, tachicardia e fame (sintomatologia autonoma) e irritabilità, deficit cognitivi, convulsioni e coma (sintomatologia neuroglicopenica). In considerazione della clinica aspecifica, la **diagnosi biochimica di ipoglicemia iperinsulinemica endogena ha generalmente un ritardo di almeno 2-5 anni**. Frequentemente, durante questo periodo di latenza tra manifestazione della sindrome e diagnosi, i sintomi autonomici possono diminuire e/o scomparire a causa dell'alterata percezione dell'ipoglicemia.

Un paziente con sintomi tipici di ipoglicemia e **valori spontanei di glucosio sierico <2.5 mmol/L (45 mg/dL)** documentati, dovrebbe essere indirizzato ad una valutazione biochimica che includa **insulinemia, C-peptide e, possibilmente, pro-insulina e β -idrossibutirrato** sierico in corso di ipoglicemia.

Un'**accurata anamnesi** deve sempre identificare: il momento della giornata in cui compaiono le crisi ipoglicemiche (a digiuno – durante la notte o dopo i pasti), eventuali farmacoterapie effettuate dal paziente o dai familiari/conviventi (per escludere ipoglicemia factitia), incremento ponderale nell'ultimo anno, storia personale o familiare di malattie autoimmuni e pregressa chirurgia bariatrica(3).

Test di conferma

Se il **quadro è complessivamente consistente** con la diagnosi di **ipoglicemia iperinsulinemica endogena**, non è necessario alcun test da stimolo (test del digiuno o del pasto misto).

Nel paziente con **sospetta ipoglicemia a digiuno**, il test del digiuno può essere dirimente va eseguito in regime di ricovero in ambiente endocrinologico ed è necessario un protocollo meticoloso, con una corretta etichettatura delle provette, annotando i tempi del prelievo di sangue e documentando i sintomi dei pazienti, in particolare quelli neuroglicopenici.

I parametri sierici sopra menzionati vengono ripetutamente valutati durante il digiuno fino a quando non si verificano sintomi compatibili con ipoglicemia associati a un livello di glucosio ematico $<2,5$ mmol/L (45 mg/dL). La durata massima del test è **72 ore di digiuno**, in seguito alle quali in assenza di crisi ipoglicemiche è possibile escludere la diagnosi di ipoglicemia iperinsulinemica endogena.

Dati in letteratura indicano che, generalmente l'ipoglicemia insorge nelle prime 12 ore di digiuno in circa il 40% pazienti degli insulinomi, entro 24 ore nel 67% e entro 48 ore nel 95% dei casi.

Alcuni autori suggeriscono che la **somministrazione endovenosa di 1 mg di glucagone alla fine del test**, valutando la glicemia a 10, 20 e 30 minuti dopo l'iniezione, permetterebbe di trattare l'eventuale ipoglicemia e allo stesso tempo di confermare la diagnosi di ipoglicemia iperinsulinemica endogena.

Il test del pasto misto, più utile nei casi di **ipoglicemia post prandiale** (circa il 5% dei pazienti con insulinoma), prevede la somministrazione di un pasto standard preferibilmente solido (tipicamente la colazione) e di prelievi per glicemia, C-peptide e pro-insulinemia da eseguire al baseline e successivamente ogni 30 min fino alla comparsa di sintomi compatibili con ipoglicemia, un **massimo di 5 ore**. Prima della somministrazione di carboidrati per la risoluzione della crisi, un ulteriore prelievo deve essere effettuato includendo anche la valutazione di anticorpi anti insulina e dosaggio di ipoglicemizzanti orali (3).

La **diagnosi differenziale** di un paziente non diabetico con crisi ipoglicemiche comprende l'*ipoglicemia iperinsulinemica endogena associata ad insulinoma*, la *sindrome da ipoglicemia pancreatica non associata ad insulinoma (NIPHS)* dovuta a ipertrofia delle isole (insulinomatosi e nesidioblastosi), la *somministrazione esogena di secretagoghi di insulina o insulina* e la *sindrome da anticorpi anti insulina*. Il percorso diagnostico-differenziale è riassunto nella **Figura 1** (vedi fine documento), non dimenticando che i valori di insulina e C-peptide devono essere sempre interpretati in relazione al livello di glucosio nello stesso momento e non in relazione all'intervallo di normalità indicato dal laboratorio (3).

CARATTERIZZAZIONE CLINICA DEL GASTRINOMA

La diagnosi di gastrinoma, responsabile della *Sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)*, dovrebbe essere sospettata in un paziente con **sintomi da ipersecrezione gastrica acida**: malattia da ulcera peptica (PUD), grave malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e/o diarrea responsiva agli inibitori della pompa protonica (IPP).

Tuttavia, a causa della **prescrizione precoce di IPP**, i sintomi sono spesso meno pronunciati che in passato, soprattutto per la PUD complicata, e solo una minoranza di pazienti presenterà ulcere multiple. La presenza di PUD in assenza di infezione da *Helicobacter pylori*, uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), morbo di Crohn, tumore maligno, o una storia di ulcere multiple refrattarie o ulcere localizzate in aree atipiche possono far sospettare la presenza di un gastrinoma.

La diagnosi di gastrinoma richiede la **dimostrazione di livelli elevati di gastrina sierica a digiuno (FSG) 10 volte superiori alla norma** in combinazione con la presenza di un **pH del liquido gastrico ≤ 2** . La dimostrazione dell'ipersecrezione acida gastrica mediante valutazione del pH del liquido gastrico può essere ottenuta mediante sondino nasogastrico o esofagogastro-duodenoscopia (EGDS) utilizzando elettrodo, carta da filtro o valutazione biochimica dell'aspirato. Entrambi i criteri diagnostici sono fondamentali perché la **diagnosi differenziale dell'ipergastrinemia** comprende le cause più comuni di acloridria o ipocloridria, come la gastrite cronica atrofica, la terapia con IPP, l'insufficienza renale e l'infezione da *Helicobacter pylori*. Altre rare cause di livelli elevati di FSG, come l'ostruzione dell'antro gastrico, la sindrome dell'intestino corto, la sindrome dell'antro gastrico trattenuto e la poliposi gastrica giovanile, possono essere escluse tramite un'attenta anamnesi o EGDS.

La diagnosi di sindrome da gastrinoma è complicata a causa del **frequente riscontro di livelli intermedi di FSG e dell'uso diffuso di IPP**. Tra l'altro, i pazienti che presentano PUD o GERD sono spesso in trattamento con IPP, e ciò può causare un aumento dei livelli di gastrina fino a valori che si sovrappongono a quelli della sindrome da gastrinoma.

La **sospensione di IPP** nei pazienti con gastrinoma può indurre **ipersecrezione acida di rimbalzo** ed esacerbare i sintomi, causando potenzialmente ulcere, sanguinamento o perforazione. Pertanto, è necessaria particolare attenzione quando si tenta di sospendere temporaneamente l'IPP in caso di sospetto gastrinoma.

Ad ogni modo, ad oggi, l'avvento di **tecniche di imaging altamente sensibili**, ha sensibilmente modificato il percorso diagnostico del paziente con sospetto gastrinoma. Nei pazienti con sintomi suggestivi di PUD, GERD e/o diarrea responsiva agli IPP in combinazione con livelli elevati di FSG, in assenza di diagnosi alternative, si consiglia un work-up diagnostico che includa **EGDS con EUS endoscopica, TC/RM e imaging funzionale (68-GallioPET)**.

Nell'EGDS, il rilevamento di pieghe gastriche prominenti e pH gastrico ≤ 2 può essere di supporto per la diagnosi. Se con la diagnostica per immagini viene rilevato una lesione duodeno-pancreatica (DP-NET) in presenza di sintomi suggestivi ed livelli elevati di FSG, è possibile effettuare la diagnosi di gastrinoma. L'IPP deve essere quindi prescritto o aumentato di posologia e, a seconda dello stadio della malattia, deve essere intrapresa terapia chirurgica o medica. La possibilità di livelli falsamente elevati di FSG, in particolare in pazienti che utilizzano IPP, dovrebbe essere considerata nei casi di imaging negativo (4).

RUOLO DELL'IMAGING NELLA DIAGNOSTICA DEI Pan-NET FUNZIONANTI

I Pan-NET funzionanti sono generalmente identificati in una fase più precoce della malattia rispetto ai non funzionanti (NF-Pan-NET). Le lesioni sono spesso quindi più piccole, con un tipico pattern da NET che necessita una **TC con contrasto** per una adeguata caratterizzazione. La sensibilità della TC per la rilevazione di piccoli tumori funzionanti è elevata durante la fase arteriosa (83%–88%) e inferiore durante la fase venosa portale (11%–76%). Alla TC, gli insulinomi e i gastrinomi sono spesso **lesioni tondeggianti di piccole dimensioni**, con **marcato iperenhancement omogeneo** nella fase arteriosa, **non stenosanti** il dotto pancreatico principale.

I gastrinomi sono principalmente localizzati nel triangolo del gastrinoma, sia nel parenchima pancreatico che nel duodeno. Gli insulinomi sono generalmente solitari, e la sensibilità della TC in fase arteriosa a sezione sottile per la loro rilevazione è del 94%.

Con la **RM**, i Pan-NET sono di solito identificabili all'immagine pesata in diffusione, **ipointensi in T1 e moderatamente iperintensi in T2**. L'**EUS** può rilevare lesioni grandi fino a 2–5 mm e consente la **biopsia/citologia con ago sottile**, anche per la colorazione immunohistochimica degli ormoni.

È importante notare che l'**attività funzionale di lesioni di dimensioni subcentimetriche è estremamente rara al di fuori di insulinomi o gastrinomi.**

Tuttavia, le lesioni situate nella coda pancreatica possono sfuggire all'EUS, esame comunque operatore-dipendente. L'EUS e la colangiopancreatografia RM possono inoltre definire la distanza del Pan-NET rispetto al dotto pancreatico principale, informazione cruciale per la possibilità di eseguire un'enucleazione. Per quanto attiene l'**imaging funzionale**, i radioligandi che interagiscono con i recettori della somatostatina, come il 68Ga-DOTA-SSA o il 64Cu-DOTA-SSA, hanno una elevata sensibilità, ma hanno un ruolo limitato nella differenziazione tra Pan-NET funzionanti e NF-Pan-NET. I recettori del peptide simile al glucagone-1 (GLP-1R) sono sovraespressi nel 93% degli insulinomi localizzati. Diversi studi hanno dimostrato la superiorità di GLP-1R PET/TC o PET/RM per la rilevazione dell'insulinoma così come dei foci di nesidioblastosi rispetto alla TC con contrasto, alla RM e all'imaging dei recettori della somatostatina. D'altra parte, il GLP-1R è sovraespresso solo nel 36% dei pazienti con insulinoma metastatico, rendendo la PET con GLP-1R meno sensibile per la diagnosi di queste lesioni maligne. In assenza di imaging con GLP-1R, può essere utilizzato il 68Ga-DOTA-SSA o il 18F-DOPA PET, anche se il 68Ga-DOTA-SSA è superiore al 18F-DOPA.

Nei rari casi di diagnosi biochimica di insulinoma e imaging negativo, la **stimolazione arteriosa con calcio con prelievo venoso epatico** può aiutare a localizzare l'insulinoma. In una meta-analisi di 10 studi con 337 pazienti, la sensibilità e la specificità del prelievo venoso dell'insulina stimolata dal calcio erano rispettivamente del 93% e dell'86%. Queste indagini dovrebbero essere limitate ai centri specialistici (3,5).

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'INSULINOMA LOCALIZZATO

Il trattamento dell'insulinoma localizzato differisce da quello del NF-Pan-NET localizzato, principalmente a causa di un comportamento biologico più benigno e di conseguenza un rischio inferiore di metastasi linfonodali e a distanza.

A differenza dei pazienti asintomatici con Pan-NET ≤ 2 cm, la sorveglianza attiva non è appropriata per i pazienti con insulinoma a causa della presenza di sintomi funzionali.

La **resezione chirurgica** è il gold standard per gli insulinomi localizzati. Le resezioni pancreatiche con conservazione del parenchima dovrebbero essere proposte come strategia chirurgica di prima linea, quando tecnicamente fattibili. Poiché il rischio di metastasi linfonodali è basso, una linfoadenectomia standard non è eseguita di routine. La dimensione del tumore, la sua localizzazione e il rapporto con il dotto pancreatico principale dovrebbero guidare la scelta chirurgica nei pazienti con insulinomi benigni. L'**enucleazione** può essere proposta ai pazienti con insulinomi di dimensioni inferiori a 2–3 cm e localizzati a ≥ 3 mm dal dotto pancreatico principale.

La **pancreasectomia centrale** rappresenta una valida opzione per i pazienti con insulinomi localizzati nel collo pancreatico, quando l'enucleazione non è fattibile e il parenchima residuo è sufficiente a garantire una funzionalità pancreatica rilevante. Il principale vantaggio del risparmio di parenchima rispetto alle resezioni classiche è rappresentato dagli eccellenti risultati funzionali a lungo termine. D'altra parte, una sfida importante è ancora rappresentata dall'**alto tasso di morbidità**, principalmente legato al rischio di **fistola pancreatica**. Un approccio minimamente invasivo dovrebbe sempre essere considerato, quando tecnicamente fattibile.

Quando gli insulinomi non sono localizzati in fase preoperatoria è necessario ricorrere alla **chirurgia open con ecografia intraoperatoria**.

L'**ablazione con radiofrequenza EUS-guidata (EUS-RFA)** è una nuova tecnica in grado di indurre la necrosi di piccole lesioni pancreatiche. L'EUS-RFA sembra essere un'opzione terapeutica sicura ed efficace per gli insulinomi localizzati di piccole dimensioni (≤ 2 cm), specialmente nei pazienti considerati non idonei per la chirurgia. Tuttavia, sono necessari ulteriori dati in termini di sopravvivenza a lungo termine e tasso di recidiva (6).

TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL GASTRINOMA LOCALIZZATO

Il trattamento del gastrinoma localizzato che causa la ZES è diverso da quello dell'insulinoma. Anche i gastrinomi molto piccoli (< 5 mm) hanno un alto rischio di metastasi linfonodali di circa l'80% e in circa il 20%–30% dei casi sono associati a MEN1. La **resezione chirurgica** rappresenta il gold standard per i gastrinomi sporadici localizzati preoperatoriamente, sia duodenali che pancreatici, indipendentemente dalle dimensioni.

Indipendentemente dal tipo di procedura al pancreas, è **sempre obbligatorio eseguire una linfadenectomia peripancreatica** durante ogni operazione per ZES, poiché è stato dimostrato che la dissezione linfonodale riduce il tasso di persistenza della ZES e migliora la sopravvivenza. La duodenotomia con linfadenectomia è preferita rispetto alla duodenopancreasectomia parziale (DDP), poiché non c'è differenza significativa nei risultati di sopravvivenza, ma un tasso di complicanze inferiore dopo la duodenotomia.

Uno studio prospettico con follow-up a lungo termine ha rivelato che una **percentuale significativa** (30%–40%) dei pazienti con ZES sporadica, dopo un primo approccio chirurgico, **mostra malattia persistente o ricorrente resecabile**. Questi pazienti generalmente hanno una sopravvivenza prolungata dopo il reintervento e il 25% di essi può essere curato con un secondo intervento chirurgico. Pertanto, **tutti i pazienti con ZES** dovrebbero sottoporsi a **imaging postoperatorio sistematico**.

Si consiglia inoltre di **continuare la terapia con IPP per almeno 3-6 mesi dopo la resezione**, a causa del rischio di complicanze da GERD.

Nei pazienti con aumentato rischio chirurgico a causa di comorbidità rilevanti o età avanzata, la **terapia medica con IPP ad alta dose con o senza SSA** può essere un'opzione per controllare i sintomi e la crescita del gastrinoma. Diversamente dall'insulinoma, l'EUS-RFA per i gastrinomi pancreatici localizzati è stata scarsamente studiata e non dovrebbe essere eseguita nei gastrinomi duodenali a causa del rischio di perforazione.

GASTRINOMI E MEN1

Nel contesto della MEN1, i pazienti con ZES hanno generalmente piccoli gastrinomi duodenali e quasi mai gastrinomi pancreatici e in circa l'85% dei casi sono già metastatici alla diagnosi, nonostante le piccole dimensioni. Infine, si dovrebbe considerare l'**effetto migliorativo della paratiroidectomia** nei casi con concomitante iperparatiroidismo primario, poiché il calcio stimola il rilascio di gastrina. Attualmente, il procedimento più comune per la ZES correlato al MEN1 è la duodenotomia con escissione dei tumori della parete duodenale, enucleazione delle lesioni della testa pancreatico, linfadenectomia sistemica con o senza pancreasectomia distale in base alla presenza di altri Pan-NET nel corpo/coda.

Queste procedure forniscono una guarigione biochimica solo nel 30% dei casi dopo 5 anni rispetto alle resezioni PPD, con possibilità di guarigione biochimica del 60%–80% dopo 10 anni. Il problema principale della PPD è rappresentato dalla potenziale morbilità perioperatoria e a lungo termine, per cui è fondamentale rivolgersi a centri specializzati (7).

MANAGEMENT DEI PAZIENTI CON INSULINOMA E GASTRINOMA AVANZATI

Nei pazienti con malattia avanzata, cioè non resecabile o metastatica, è necessario un **approccio multimodale**. Le strategie che portano a una riduzione del volume tumorale generalmente riducono significativamente anche i sintomi ormonali del paziente. La **chirurgia citoriduttiva** dovrebbe essere presa in considerazione con l'obiettivo di *ridurre il carico tumorale*, permettendo così un migliore controllo dei sintomi con il trattamento medico. Prima del trattamento locale delle metastasi epatiche da NET, è consigliata una RMN epatica, con sequenze pesate in diffusione e contrasto epato-specifico, essendole strumento più sensibile per individuare lesioni. In generale, la chirurgia citoriduttiva può essere considerata in pazienti con tumori funzionanti *quando può essere asportato ≥70%–90% della malattia visibile e la funzione epatica residua è adeguata*.

Nel **controllo dell'ipoglicemia** correlata all'insulinoma, trova indicazione la **dieta frazionata con carboidrati complessi ad assorbimento lento**. Assunzione di carboidrati semplici e/o l'infusione di glucosio sono richiesti durante gli episodi ipoglicemici. La terapia medica di prima linea per l'insulinoma avanzato consiste nel **diazossido** (50–600 mg al giorno). Nei casi di **ipoglicemia refrattaria**, è stato anche descritto il possibile impiego di **glucocorticoidi**, **verapamil** e **difenilidantoina**.

Un **sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGMS)** potrebbe essere uno strumento molto utile nei pazienti con insulinoma per riconoscere precocemente un evento ipoglicemico e prevenire gravi complicazioni.

Inoltre, è anche possibile collegare una **pompa per infusione** che somministra automaticamente glucosio secondo necessità. Questo è particolarmente rilevante quando mancano sintomi autonomici.

Per gestire gli **episodi acuti di ipoglicemia**, la terapia con **glucagone** è ora disponibile in diverse formulazioni (intramuscolare, sottocutanea, intranasale).

La formulazione spray intranasale è facilmente somministrabile ed efficace rapidamente nei pazienti con ipoglicemia. Gli **analoghi della somatostatina (SSA)** possono ridurre i livelli di insulina e prevenire episodi ipoglicemici nei pazienti con insulinomi avanzati. Inoltre, gli SSA sono la scelta di prima linea per il controllo antiproliferativo nei Pan-NET con indice Ki67 inferiore al 10% e volume tumorale limitato. Nei casi di insulinoma avanzato con ipoglicemia refrattaria a octreotide o lanreotide, può essere provato off-label il pasireotide. Sia la terapia con **radioligandi (RLT)** con ^{177}Lu -DOTATATE che l'**everolimus** possono essere considerati nei casi di insulinoma avanzato con ipoglicemia refrattaria agli SSA, specialmente nei casi di malattia progressiva. La **streptozotocina**, nota per i suoi effetti diabetogenici, può essere un'alternativa per insulinomi di alto grado o clinicamente aggressivi. La **radioembolizzazione** insieme alla **chemioembolizzazione** si è recentemente dimostrata altamente efficace nel controllo dell'ipoglicemia in una serie di sette pazienti con insulinoma maligno, con un tasso di successo clinico iniziale del 100% e un tasso di successo clinico complessivo dell'85%(3).

Il **controllo dell'ipersecrezione acida gastrica** nel gastrinoma è ottenuto utilizzando gli IPP.

Gli **IPP a lunga durata d'azione** come l'omeprazolo 60 mg al giorno o dosi equivalenti di lansoprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, dexpanoprazolo, una o due volte al giorno, sono efficaci nel lungo termine nei pazienti con gastrinoma sporadico senza evidenza di tachifilassi. I pazienti con gastrinoma correlato a MEN1 possono richiedere una dose giornaliera di 80-120 mg di omeprazolo. La *carezza di vitamina B12, l'ipomagnesemia e il rischio di fratture ossee* dovrebbero essere monitorati nei pazienti in trattamento a lungo termine con IPP. Gli **antagonisti dei recettori H2** sono anche efficaci, ma molto meno impiegati a causa della loro minore attività e della necessità di dosi molto elevate.

Anche gli **SSA** sono efficaci nel controllo dell'ipersecrezione di gastrina e dell'ipersecrezione acida gastrica conseguente, ma in generale non vengono utilizzati a questo scopo se non è richiesta un'attività antitumorale, a causa dell'alta efficacia degli IPP. Nei pazienti con gastrinoma trattati con solo **90Y-DOTATOC** o in combinazione con **^{177}Lu -DOTATATE**, sono state osservate risposte cliniche e tassi di risposta obiettivi nel 16% e nel 30% dei casi, rispettivamente.

Tra i pazienti con Pan-NET funzionante sottoposti a RLT con ^{177}Lu -DOTATATE, due su tre con gastrinoma sintomatico hanno sperimentato una diminuzione di pirosi o diarrea. Il controllo sintomatico è stato parallelo a quello dello shrinkage del tumore e alla diminuzione della secrezione ormonale, ma è stato osservato anche in alcuni pazienti con malattia stabile o progressiva. La tempistica di risposta della RLT è stata anche favorevole, poiché la risposta sintomatica ha preceduto la risposta tumorale, persistendo spesso dopo la progressione del tumore. È importante notare che nei Pan-NET funzionanti, il deterioramento dei sintomi funzionali dovuto al rilascio di ormoni durante RLT o immediatamente dopo si è verificato nel 9% dei pazienti e richiede un attento monitoraggio del paziente e strategie di gestione preventive. Si consiglia di interrompere gli SSA prima dell'inizio della RLT per il tempo più breve possibile, con una reintroduzione sicura degli SSA un'ora dopo l'infusione di ^{177}Lu -DOTATATE(3).

FOLLOW UP DELL'INSULINOMA E DEL GASTRINOMA

L'insulinoma, se localizzato, radicalmente operato, necessita solo di un unico follow-up dopo 3–6 mesi. In assenza di sintomatologia non è necessario ulteriore follow-up, anche se il paziente dovrebbe essere edotto a cercare assistenza medica in caso di recidiva dei sintomi di ipoglicemia. Per altre sindromi da F-NET hanno con maggiore potenziale di malignità, la frequenza del follow-up è ogni 3/6-12 mesi in ragione del grado del tumore, del volume e dal tasso di crescita, così come della terapia in corso. In generale, qualsiasi evidenza di recidiva o peggioramento dei sintomi da eccesso ormonale dovrebbe indurre a una rivalutazione clinica e biochimica immediata(3).

COMMENTO FINALE

La **gestione** dei pazienti con sindrome da Pan-NET funzionante è **complessa** a causa della **presentazione eterogenea** e delle **ricadute sistemiche**. Di conseguenza, l'approccio diagnostico e il trattamento di una sindrome funzionante dovrebbero preferibilmente essere eseguiti in un **contesto multidisciplinare**. Queste linee guida definiscono e aggiornano gli aspetti diagnostici e terapeutici, proponendo algoritmi che semplificano il percorso diagnostico e migliorano la gestione terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* 2021 Mar 14;23(4):43.
2. Modica R, Liccardi A, Minotta R, Cannavale G, Benevento E, Colao A. Current understanding of pathogenetic mechanisms in neuroendocrine neoplasms. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(1):49–61.
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709–28.
4. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine.* 2000 Nov;79(6):379–411.
5. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 21;18(39):5495–503.
6. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert OpinPharmacother.* 2016 Nov;17(16):2191–205.
7. Lopez CL, Falconi M, Waldmann J, Boninsegna L, Fendrich V, Goretzki PK, et al. Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg.* 2013 Feb;257(2):308–14.

Figura 1: diagnosi differenziale dell'ipoglicemia

