



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di laurea

**Imaging SPECT/CT in pazienti trattati con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE per  
neoplasie neuroendocrine ben differenziate: predire la risposta con  
la dosimetria**

**Relatore:**

Prof. Matteo Bauckneht

**Correlatrice:**

Prof.ssa Michela Piergentili

**Candidata:**  
Marta Gallotti

*Anno accademico 2025/2026*

*A mia nonna Ninni.*

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE: Neoplasie neuroendocrine (NEN)</b> .....	1
1.1 DEFINIZIONE .....	1
1.2 CLASSIFICAZIONE .....	2
1.3 EPIDEMIOLOGIA .....	2
1.4 CLINICA.....	4
1.5 DIAGNOSI.....	7
1.5.1 Diagnostica anatomo-patologica .....	7
1.5.2 Diagnostica di laboratorio .....	12
1.5.3 Diagnostica strumentale radiologica .....	15
1.5.4 Diagnostica nucleare .....	16
1.5.5 Diagnostica endoscopica.....	20
1.6 TERAPIA .....	21
1.6.1 Chirurgia .....	23
1.6.2 Analoghi della somatostatina .....	25
1.6.3 Terapia con radioligandi .....	27
1.6.4 Terapia a bersaglio molecolare.....	30
1.6.5 Chemioterapia.....	37
1.7 LA TERANOSTICA NELLE NEN.....	38
1.7.1 Imaging PET/CT nelle NEN: PET dotatoc e FDG.....	39
1.7.2 Terapia con radioligandi nelle NEN: il <sup>177</sup> Lu-DOTATATE .....	40
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	46
2.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO .....	46
2.2 SCHEDULA DI TRATTAMENTO CON [ <sup>177</sup> Lu] Lu-DOTATATE.....	46
2.3 TIMELINE E MODALITÀ DI ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI PET/CT e SPECT/CT....	46
2.4 SELEZIONE E ANALISI DELLE LESIONI TARGET.....	47
2.5 ANALISI DELLE IMMAGINI PET/CT .....	47
2.6 DOSIMETRIA SPECT/CT .....	48
2.7 VARIABILI DI OUTCOME E INDICATORI DOSIMETRICI .....	49
2.8 ANALISI STATISTICA.....	50
<b>3. RISULTATI</b> .....	51
3.1 STATISTICHE DESCRITTIVE .....	51
3.2 CORRELAZIONE TRA PARAMETRI PET BASALI E DOSE ASSORBITA .....	53
3.3 ANALISI DOSE-RISPOSTA .....	54
3.3.1 Risposta recettoriale ( $\Delta$ SUVmax, $\Delta$ SUVmean).....	54
3.3.2 Risposta volumetrica ( $\Delta$ MTV, $\Delta$ TLG).....	55
3.3.3 Analisi dei confondenti.....	56

3.4 DINAMICA DOSIMETRICA CICLO-SU-CICLO .....	58
3.4.1 Andamento della dose per ciclo .....	58
3.4.2 Predittori del calo di dose .....	58
3.4.3 Dose retention come biomarcatore di risposta .....	59
4. <b>DISCUSSIONE</b> .....	61
4.1 L'UPTAKE RECETTORIALE BASALE PREDICE LA DOSE MA NON LA RISPOSTA.....	61
4.2 IL PARADOSSO VOLUMETRICO: LA PSEUDOPROGRESSIONE POST-ATTINICA.....	61
4.3 IL CALO DI DOSE AL 4° CICLO: UN MARCATORE DI EFFICACIA.....	62
4.4 DISSOCIAZIONE TRA RISPOSTA RECETTORIALE E VOLUMETRICA .....	63
4.5 CONFRONTO CON LA LETTERATURA .....	63
4.6 LIMITAZIONI .....	64
5. <b>CONCLUSIONI</b> .....	65
6. <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	66
7. <b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	74

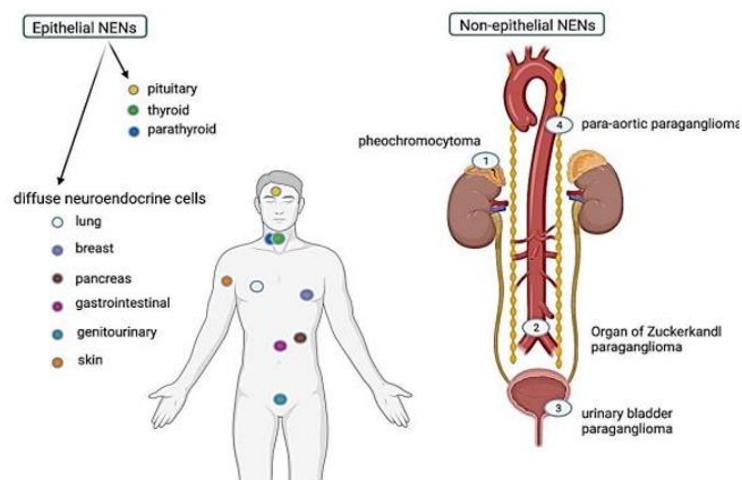
# 1. INTRODUZIONE: Neoplasie neuroendocrine (NEN)

## 1.1 DEFINIZIONE

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].

I tumori neuroendocrini (NET) derivano dalle cellule del sistema neuroendocrino e comprendono uno spettro eterogeneo di tumori che si differenziano per le caratteristiche morfo-funzionali, il comportamento biologico e la prognosi.

Il sistema neuroendocrino (NE), che secreta ormoni, è formato da cellule neuroendocrine che si trovano sparse in tutto il corpo o organizzate in cluster oppure da organi con funzioni endocrine specifiche. Le cellule neuroendocrine sono classificate in base alla loro origine embrionale in epiteliali e non epiteliali, che sono di origine neuroectodermica (**Fig.1**). Le cellule non epiteliali si trovano nei paragangli, associati al sistema nervoso simpatico e parasimpatico, mentre le cellule epiteliali sono presenti sia nel sistema NE diffuso (come nel tratto gastroenteropancreatico, nell'apparato respiratorio, nell'apparato genito-urinario, nella cute e nelle mammelle), sia in organi endocrini (come l'adenoipofisi, le paratiroidi e la tiroide). I NET di origine neuroectodermica comprendono i feocromocitomi, i paragangliomi e i neuroblastomi. I tumori derivanti dalle cellule epiteliali sono più vari e, nella letteratura, sono stati denominati in modi differenti, tra cui carcinoidi, neoplasie neuroendocrini (NEN), carcinomi neuroendocrini (NEC), carcinoma midollare della tiroide (MTC), carcinoma a cellule di Merkel (MCC), carcinoma a piccole cellule, tumore dell'insula pancreatica, APUDoma e argentaffinomi.



**Figura 1** Classificazione delle NEN di origine epiteliale e non epiteliale sulla base della derivazione embrionologica

## 1.2 CLASSIFICAZIONE

I NET sono anche classificati in base alla localizzazione del tumore primitivo. I più comuni sono quelli del tratto gastroenteropancreatico (GEP-NET), che rappresentano circa il 70% dei casi, seguiti dai NET broncopolmonari (25% dei casi) [2].

Inoltre, i NET si distinguono in funzionanti, quando vi è un'ipersecrezione ormonale che porta a una sindrome clinica correlata, e in non funzionanti, che sono più frequenti. I NET non funzionanti non sono associati a sintomi clinici specifici, poiché producono peptidi o ammine non bioattive o non secernono ormoni in eccesso.

Infine, la maggior parte delle neoplasie neuroendocrine insorge in maniera sporadica. Tuttavia, nel 5% dei casi le NEN si sviluppano nel contesto di sindromi genetiche come MEN1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1), MEN4 (Multiple Endocrine Neoplasia 4), VHL (sindrome di Von Hippel-Lindau), TSC (sclerosi tuberosa) o NF-1 (neurofibromatosi 1). Altre sindromi ereditarie più rare comprendono la CGHN (Glucagon Cell Hyperplasia Neoplasia), i tumori neuroendocrini familiari dell'intestino tenue e l'insulinomatosi familiare [3].

Vi è anche una classificazione patologica, che è importante nella diagnosi dei NET. Le strategie terapeutiche devono essere selezionate in base allo stato di differenziazione e malignità, determinando con precisione se la neoplasia è funzionante o non funzionante, il grado di progressione della malattia e la presenza di metastasi.

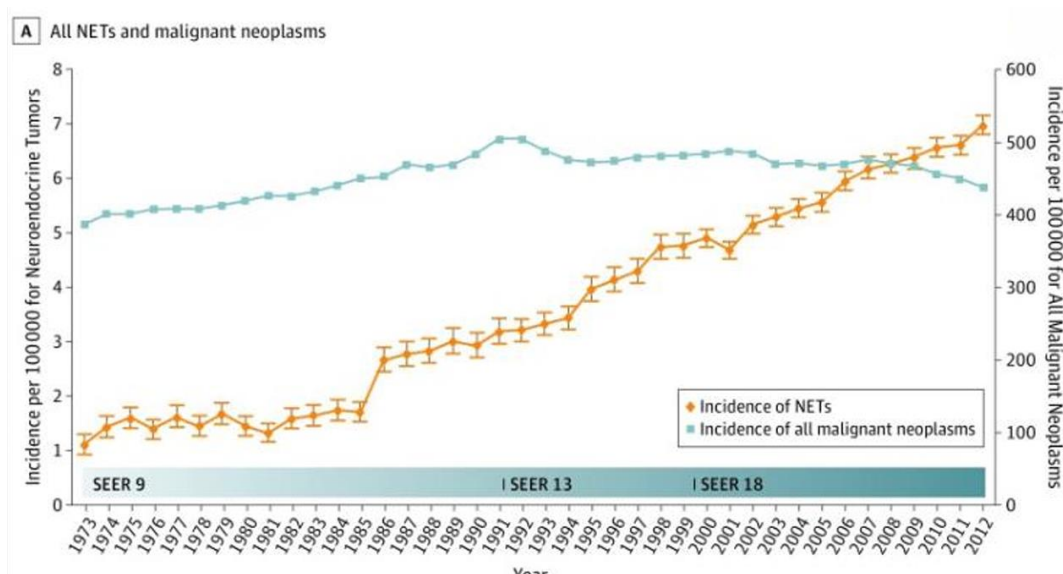
## 1.3 EPIDEMIOLOGIA

I dati epidemiologici riguardo alle neoplasie neuroendocrine sono eterogenei, e derivano prevalentemente da studi retrospettivi di popolazione e registri nazionali. Secondo l'ultimo aggiornamento del programma di sorveglianza ed epidemiologia SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) l'incidenza globale delle NEN è aumentata progressivamente passando da 1.09 per 100.000 abitanti/anno nel 1973 a 6.98 per 100.000 abitanti/anno nel 2012. **(Fig.2)** L'incremento più rilevante è stato documentato per la fascia di età superiore ai 65 anni, per le NEN localizzate e le NEN di grado 1. L'aumento di incidenza, inoltre, è stato osservato per tutte le neoplasie neuroendocrine variando da un incremento di 15 volte per la localizzazione gastrica ad un incremento di 2 volte per il cieco. Considerando il progressivo incremento dell'incidenza e il decorso indolente delle NEN, la prevalenza nell'arco di 20 anni è aumentata significativamente passando da 0.006% nel 1993 a 0.048% nel 2012. Il tasso di prevalenza risultava più alto nel

sottogruppo di NEN G1, ed in relazione alla sede del tumore primitivo era superiore nel retto, seguito dal polmone e intestino tenue [4].

Secondo uno studio del 2021 i tassi di incidenza dei GEP-NETs sono in aumento costante in Nord America, Asia ed Europa, sebbene questo aumento sembri essere più marcato in Nord America. La distribuzione dei GEP-NET varia a livello regionale: in Nord America, i NET del piccolo intestino e del retto sono i più prevalenti, in Asia, i NET del retto e del pancreas sono i più comuni, mentre in Europa i NET del piccolo intestino e del pancreas sono i più prevalenti. La sopravvivenza complessiva per i pazienti con GEP-NET sembra migliorare nel tempo. Parte dell'aumento globale dell'incidenza dei GEP-NETs può essere spiegato dall'aumento dell'utilizzo dei servizi sanitari. Tuttavia, questo fattore da solo non spiega completamente l'incremento. Sono necessari studi basati sulla popolazione che utilizzino strumenti di raccolta dati uniformi e un sistema di classificazione patologica standardizzato per identificare altri fattori che potrebbero contribuire a questo fenomeno.

I NETs hanno la stessa incidenza di quella del cancro testicolare, del cancro cervicale, del mieloma multiplo, del linfoma di Hodgkin e dei tumori del sistema nervoso centrale. Inoltre, la prevalenza dei GEP-NETs è più alta di quella della maggior parte dei tumori gastrointestinali, tra cui i carcinomi pancreatico, gastrico, esofageo e epatobiliare, e viene superata solo dalla neoplasia del colon-retto. I GEP-NETs non sono benigni, anche se in molti casi mostrano un decorso più indolente rispetto all'adenocarcinoma. I GEP-NETs scarsamente differenziati si comportano in modo molto aggressivo, e la sopravvivenza può essere misurata in mesi [1], [5].

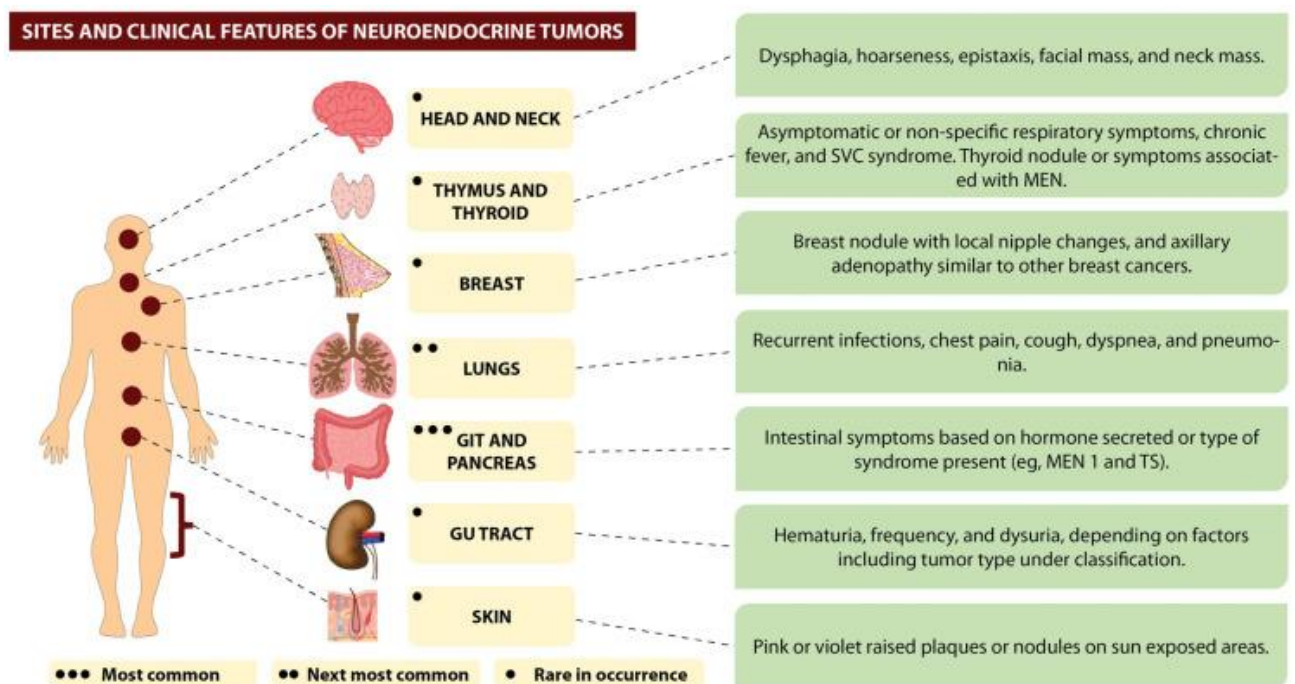


**Figura 2** Trend di incidenza dei NET dal 1973 al 2012 (Dasari 2017)

## 1.4 CLINICA

A seconda della localizzazione, presenza o meno di sindrome ormono-correlata, grado di differenziazione, ed estensione di malattia, le NEN possono presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche. Possono essere asintomatiche, e diagnosticate in maniera incidentale, oppure presentarsi con sintomi locali e sistemici, aspecifici o specifici a seconda degli ormoni secreti in eccesso [6].

La classificazione delle NEN sulla base della sede del primitivo e le principali manifestazioni cliniche associate sono presentate in **Fig.3**.



**Figura 3** Classificazione delle NEN sulla base della sede del primitivo e sintomatologia clinica associata (Sultana 2023)

Circa il 30-40% dei pazienti con tumori neuroendocrini ben differenziati presentano la sindrome carcinoide, una sindrome paraneoplastica associata alla secrezione di diversi fattori umorali. La sindrome carcinoide influisce significativamente e negativamente sulla qualità della vita dei pazienti; aumenta i costi rispetto ai tumori neuroendocrini non funzionanti e provoca cambiamenti nello stile di vita dei pazienti, come nella dieta, nel lavoro, nell'attività fisica e nella vita sociale. Sono state identificate più di 40 sostanze potenzialmente correlate alla sindrome carcinoide; tuttavia, il loro contributo individuale nell'innescare i diversi sintomi o complicazioni della sindrome, come la malattia cardiaca carcinoide, rimane poco chiaro. Queste sostanze includono la

serotonina (5-HT), che sembra essere il marcatore principale associato alla sindrome, nonché istamina, calcicreina, prostaglandine e tachichinine [7].

**La sindrome da carcinoide** colpisce con maggiore frequenza pazienti con età maggiore di 65 anni e costituiscono dal 2 al 17% delle neoplasie funzionanti. Il 50-70% di queste neoplasie ha sede nel piccolo intestino, il 10% in stomaco, duodeno e polmone, il 2-3% in cieco e appendice, il 10% nel retto, il 14% è occulto (spesso già metastatico; non si è in grado di trovare una sede, ma nell'80% è ileale e nella minore parte è bronchiale). La clinica è caratterizzata da una forma tipica (diarrea 78%, crampi addominali, broncocostrizione, flushing a volto e torace senza sudorazione soprattutto dopo pasti con alcool, pomodoro e formaggi) e una atipica (flushing con durata maggiore rispetto al precedente e di colore più violaceo, cefalea, lacrimazione broncocostrizione). In molti pazienti con sindrome da carcinoide, nonostante non ci siano sintomi cardiologici, si riscontra un danno severo alla valvola tricuspide (si è visto correlata alla maggiore quantità di 5-idrossi-indolacetico nelle urine) e alla valvola polmonare. La serotonina viene metabolizzata dal fegato, di conseguenza i sintomi compaiono solo quando vi è la presenza di metastasi epatiche, poiché impedendone la metabolizzazione fanno sì che l'ormone sia attivo e il quadro clinico sia sintomatico. Nel 96% dei casi il paziente con sindrome da carcinoide è già metastatico al fegato, ma vi è un restante 4 % in cui è presente un drenaggio venoso che permette di saltare la circolazione epatica e arrivare direttamente a quella generale (solitamente originano da ovaio e testicolo, bronchi, peritoneo).

Un'altra sindrome è data dall'**insulinoma**: è una sindrome caratterizzata da un aumento dell'insulina con conseguente ipoglicemia che può portare fino al coma. Gli insulinomi, la causa più comune di ipoglicemia correlata a iperinsulinismo endogeno, si verificano in 1-4 persone per milione della popolazione generale. Clinicamente si ha il quadro della "triade di Whipple" con glicemia ematica < 40 mg/dl, insulina ematica > 6 U/l e peptide C > 1 ng/ml. La glicemia si considera sospetta già a valori inferiori a 55 mg/dl con insulina >5 U/l e peptide C > 0,6 ng/ml, in quest'ultimo caso si esegue il test del digiuno con il paziente a digiuno per 72 ore con prelievo ematico ogni 4 ore al fine di valutare la glicemia, se questa scende sotto i 55 mg/dl si dosano anche l'insulina e il peptide C. I sintomi autonomici comuni degli insulinomi includono sudorazione, tremore e palpitazioni, mentre i sintomi neuroglicopenici comprendono confusione, cambiamenti comportamentali, cambiamenti della personalità, disturbi visivi, convulsioni e coma. La diagnosi dei casi sospetti si basa su test endocrini standard, in particolare il test del digiuno prolungato. Prima di fare diagnosi dobbiamo valutare attentamente il paziente e i farmaci, in particolare le sulfaniluree e altri ipoglicemizzanti orali [8].

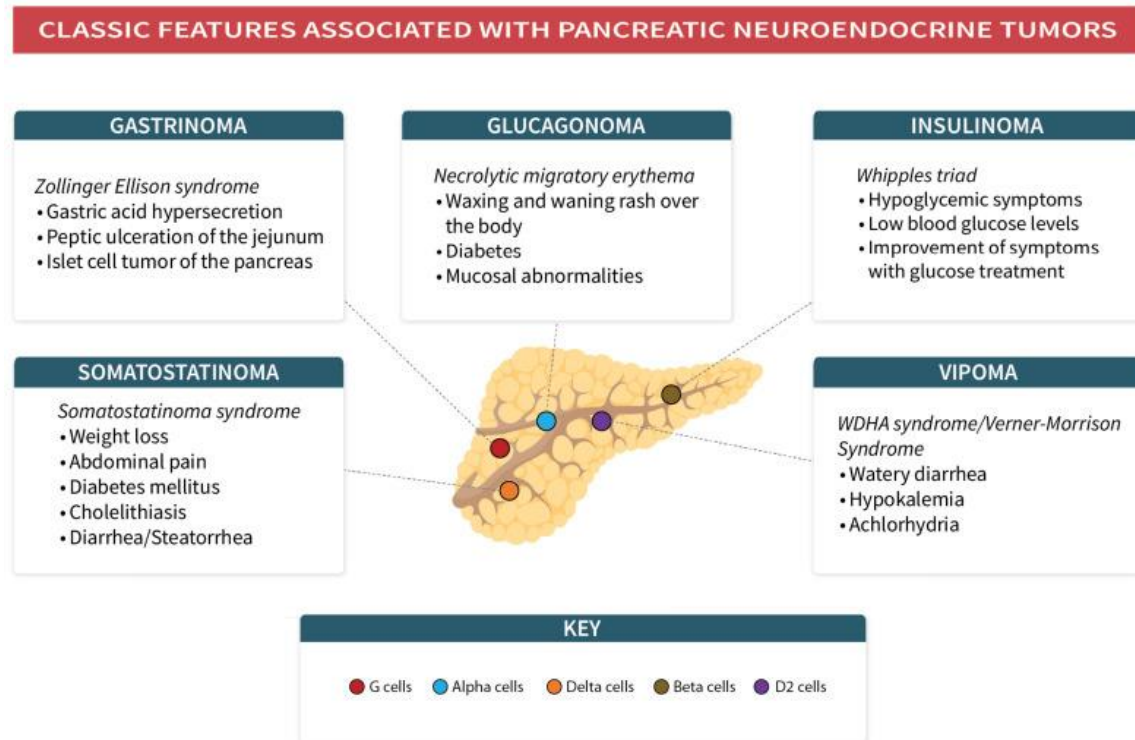
La **sindrome di Zollinger-Ellison (ZES)** è una sindrome clinica caratterizzata da ipersecrezione acida gastrica dovuta alla secrezione ectopica di gastrina da parte di un gastrinoma, un tumore neuroendocrino (NET) che si sviluppa principalmente nel duodeno e nel pancreas, con conseguente aumento della secrezione acida da parte delle cellule parietali dello stomaco, diminuzione del tono del piloro e aumento della secrezione del pepsinogeno. Il quadro clinico è caratterizzato da: ulcere, malassorbimento e diarrea che portano ad un calo ponderale, flogosi cronica e atrofia intestinale. Questi sintomi possono portare a complicanza quali perforazioni, emorragia, stenosi pilorica [9].

Il **VIPoma** è una neoplasia neuroendocrina che secreta il peptide vasoattivo intestinale (VIP), solitamente manifestandosi con diarrea acquosa secretoria severa, che può portare a ipokalemia e acidosi metabolica, e con vampate di calore. I pazienti con VIPoma possono anche presentare ipocloridria, stimolazione della glicogenolisi e ipercalcemia. I livelli plasmatici di VIP sono elevati in tutti i pazienti con la sindrome VIPoma, nota anche come “sindrome della diarrea acquosa, ipokalemia, acloridria (sindrome WDHA)”, o “sindrome di Verner-Morrison”. La maggior parte dei VIPomi è localizzata nel pancreas (75%), e i pazienti (solitamente giovani) possono presentare neuroblastoma VIP-produttore, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, feocromocitoma e paraganglioma, o neoplasie del retroperitoneo e del mediastino. Il primo obiettivo del trattamento di un paziente con VIPoma è correggere i deficit di liquidi ed elettroliti. La somministrazione di un analogo della somatostatina (SSA) può ridurre le vampate di calore e la diarrea, favorendo ulteriormente il ripristino degli squilibri di liquidi ed elettroliti [10].

La **sindrome da glucagonoma** è caratterizzata da un'eruzione necrolitica migratoria eritematosa, stomatite angolare, glossite dolorosa, anemia normocromica normocitica, diabete mellito lieve, perdita di peso, tendenza alla trombosi e disturbi neuropsichiatrici. La diagnosi si basa sull'individuazione di una concentrazione elevata di glucagone plasmatico in assenza di altre cause, come insufficienza renale o stress grave. Un tumore delle cellule alfa pancreatiche può essere identificato e colorato tramite immunoistochimica con anticorpi contro il glucagone. Il trattamento ottimale è la resezione chirurgica, ma circa il 50% dei tumori è metastatizzato al momento della diagnosi. Poiché il tumore cresce lentamente, la remissione può essere ottenuta mediante embolizzazione dell'arteria epatica per ridurre le metastasi epatiche, o per riduzione, in circa il 10% dei pazienti, con la combinazione chemioterapica di 5-fluorouracile e streptozotocina. L'eruzione cutanea risponde frequentemente alla somministrazione di zinco, una dieta ricca di proteine e al controllo del diabete con insulina. Accanto alla cellula alfa nelle isole di Langerhans, si trova la cellula D, che produce somatostatina e potrebbe agire fisiologicamente come un inibitore

paracrina del rilascio di glucagone [11].

Le principali NEN funzionanti e le sindromi cliniche correlate sono presentate in **Fig.4**.



**Figura 4** Le principali NEN funzionanti e le sindromi cliniche correlate (Sultana 2023)

## 1.5 DIAGNOSI

### 1.5.1 Diagnostica anatomo-patologica

La valutazione isto-citopatologica, che comprende la caratterizzazione morfologica e immunoistochimica su materiale chirurgico oppure su campioni biotici citologici e/o istologici, è fondamentale per la conferma diagnostica delle neoplasie neuroendocrine.

Secondo l'ultima classificazione WHO (*World Health Organization*) del 2022, in maniera analoga alle precedenti edizioni, le GEP-NEN si differenziano sulla base della sede del tumore primitivo, grading tumorale (NET G1, NET G2, NET G3, NEC), grado di differenziazione morfologica (ben differenziato o scarsamente differenziato) e stadio clinico di malattia TNM [12].

La classificazione WHO delle neoplasie neuroendocrine (2022), includendo nello specifico GEP NET e NET toraciche, è rappresentata nella **Fig. 5**.

Neuroendocrine neoplasm	Classification	Diagnostic criteria
<b>Gastrointestinal and pancreatobiliary tract</b>		
Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET)	NET, grade 1	< 2 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 < 3%
	NET, grade 2	2–20 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 3–20%
	NET, grade 3	> 20 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 > 20%
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC)	Small cell NEC	> 20 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 > 20% (often > 70%), and small cell cytomorphology
	Large cell NEC	> 20 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 > 20% (often > 70%), and large cell cytomorphology
<b>Upper aerodigestive tract and salivary glands</b>		
Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET)	NET, grade 1	< 2 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and no necrosis, and Ki67 < 20%
	NET, grade 2	2–10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or necrosis, and Ki67 < 20%
	NET, grade 3	> 10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 > 20%
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC)	Small cell NEC	> 10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 > 20% (often > 70%) and small cell cytomorphology
	Large cell NEC	> 10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or Ki67 > 20% (often > 55%) and large cell cytomorphology
<b>Lung and thymus</b>		
Well-differentiated neuroendocrine tumor (NET)	Typical carcinoid/NET, grade 1	< 2 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and no necrosis
	Atypical carcinoid/NET, grade 2	2–10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and/or necrosis (usually punctate)
	Carcinoids/NETs with elevated mitotic counts and/or Ki67 proliferation index	Atypical carcinoid morphology and a higher (> 10 mitoses per 2 mm <sup>2</sup> ) mitotic count and/or a higher (> 30%) Ki67
Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC)	Small cell (lung) carcinoma	> 10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> , often necrosis and small cell cytomorphology
	Large cell NEC	> 10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> , virtually always necrosis and large cell cytomorphology
<b>Thyroid</b>		
Medullary thyroid carcinomas (MTC)	Low-grade MTC	< 5 mitoses/2 mm <sup>2</sup> and no necrosis and Ki67 < 5%
	High-grade MTC	At least <i>one</i> of the following 3 features: ≥ 5 mitoses/2 mm <sup>2</sup> Necrosis Ki67 ≥ 5%

**Figura 5.** Classificazione WHO 2022 delle neoplasie neuroendocrine (Rindi 2022)

In base al grado di differenziazione e all'attività proliferativa, valutata tramite l'indice mitotico e il Ki-67, i GEP-NET sono distinti in tumori neuroendocrini (NET) e carcinomi neuroendocrini (NEC). I NET presentano un profilo morfologico ben differenziato, di tipo organoide (a nidi, trabecolari o solido), con rarissime atipie citologiche. Al contrario, i NEC si caratterizzano per un pattern scarsamente differenziato, con crescita solida e diffusa, necrosi estesa e plurime atipie cellulari. In base agli aspetti citomorfologici, i NEC vengono ulteriormente distinti in NEC a piccole cellule e NEC a grandi cellule [12].

Le neoplasie miste MiNEN (*Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasm*) sono definite dalla presenza combinata di una componente neuroendocrina e non-neuroendocrina, ognuna delle quali rappresenta almeno il 30% delle cellule neoplastiche. In passato, il termine MiNEN includeva sia i MANET che i MANEC, due entità differenti anche per comportamento

biologico e prognosi, oltre che per la tipizzazione morfo-istopatologica. In particolare, i MANET, che sono meno comuni, sono caratterizzati dalla presenza di NET (G1, G2 o G3), mentre i MANEC presentano NEC [13].

Il *grading tumorale* (G) è un parametro fondamentale nella classificazione anatomico-patologica delle GEP-NEN, definito sulla base dell'attività proliferativa della neoplasia, misurata tramite Ki-67 e/o l'indice mitotico. Il Ki-67, valutato tramite analisi immunohistochimica, esprime la percentuale di cellule tumorali con positività nucleare per l'anticorpo MIB-1 su un campione di 500-2000 cellule nell'area di marcatura nucleare più intensa, nota anche come *hot-spot* tumorale. L'indice mitotico è definito dal numero di mitosi osservate su 10 campi a alto ingrandimento (con ingrandimento minimo 40X) [13].

La classificazione prognostica dei NET si basa sull'analisi combinata del *grading* tumorale e del *pattern morfologico* (ben differenziato vs. scarsamente differenziato). I GEP-NET, che condividono lo stesso profilo morfologico, sono suddivisi in tre categorie: G1, G2 o G3, a seconda del Ki-67 e/o della conta mitotica. In caso di discrepanza tra il Ki-67 e l'indice mitotico, la categoria prognostica viene assegnata in base al valore più alto dei due. I GEP-NEC sono tumori neuroendocrini con morfologia scarsamente differenziata, indipendentemente dal valore di Ki-67, che deve essere comunque superiore al 20% per definizione. Numerosi studi in letteratura supportano la caratterizzazione prognostica e la previsione della risposta alla chemioterapia (CHT) dei NEC sulla base del valore di Ki-67. In particolare, i NEC con  $Ki-67 \geq 55\%$ , rispetto a quelli con  $Ki-67 < 55\%$ , presentano una prognosi più sfavorevole, con una sopravvivenza media inferiore, ma una maggiore risposta ai regimi chemioterapici a base di platino [13].

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, Islet1, TTF1
Prognostico (per il <i>grading</i> )	Ki-67
“Predittivo” (per terapia con analoghi della somatostatina)	Recettore somatostatina sottotipo 2A (SST-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 **Figura 6.** Marcatori per la caratterizzazione delle GEP NEN

La definizione immunoistochimica (IHC) del fenotipo neuroendocrino si basa sull'identificazione di marcatori specifici, come la cromogranina A (**CgA**), la sinaptofisina (**SIN**), e il biomarker relativamente nuovo **INSM1** (Insulinoma-Associated Protein 1). I più sensibili sono la SIN e l'INSM1, in grado di identificare potenzialmente tutte le NEN, ma possono risultare positivi anche in altre lesioni. In particolare, INSM1 è espresso in una limitata proporzione di carcinomi toracici non neuroendocrini e sarcomi, mentre la SIN è normalmente presente nella corteccia surrenalica e può essere rilevata anche nelle neoplasie pseudopapillari solide o nelle neoplasie a cellule acinari del pancreas. L'immunoreazione per la CgA e i recettori per la somatostatina (**SSTR**) è generalmente fortemente positiva nei NET, mentre è focalmente positiva, debole o assente nella maggior parte dei NEC [5], [13].

Altri marcatori, come la **NSE** (enolasi neurone-specifica) o il **CD56 (N-CAM)**, sono spesso positivi nelle GEP-NEN, ma a causa della loro bassa specificità e riproducibilità, la loro valutazione routinaria non è obbligatoria [5].

Pertanto, a differenza dei NET, il profilo IHC dei NEC è generalmente caratterizzato da una positività conservata per la SIN e una ridotta positività per la CgA, e in casi rari, può anche mancare completamente l'espressione di entrambi i marcatori. Nei casi dubbi, a causa della somiglianza morfo-immunoistochimica con i tumori solidi a piccole cellule blu, è necessario integrare nell'iter diagnostico le tecniche FISH e PCR per una corretta definizione del fenotipo neoplastico [11], [12], [13].

L'indagine immunoistochimica (IHC) del profilo ormonale (insulina, gastrina, glucagone, somatostatina, VIP - polipeptide intestinale vasoattivo, serotonina, calcitonina) può essere eseguita in caso di sospetta sindrome ormono-correlata. Tuttavia, poiché la sintesi degli ormoni peptidici o aminici può verificarsi senza che vi sia secrezione effettiva di questi ultimi, o con secrezione di composti non bioattivi, la positività per questi ormoni non rappresenta necessariamente una prova della funzionalità delle NEN [5], [13].

L'analisi immunoistochimica delle NEN a primitività occulta implica lo studio di ulteriori fattori trascrizionali utili per identificare l'origine della neoplasia, oltre ai marcatori del fenotipo neuroendocrino (CgA, SIN o INSM1). La specificità di questi marcatori addizionali, come **CDX-2** (*Caudal Type Homeobox 2*), **ISL1** (*Islet 1*) o **TTF-1** (*Thyroid Transcription Factor-1*), è inversamente proporzionale al grado di differenziazione della NEN; quindi, è fondamentale integrare le informazioni ottenute con la valutazione morfologica, la storia clinica e le indagini radiologiche e nucleari in un approccio multidisciplinare [12].

Il CDX-2 è un fattore di trascrizione associato alle NEN di origine intestinale, ma può essere espresso anche nelle NEN pancreatiche con positività per la gastrina e nell'adenocarcinoma del colon-retto, in quanto coinvolto nella differenziazione gastrointestinale [5].

La positività IHC per serotonina, combinata con CDX-2 e SATB2 (*Special AT rich Sequence Binding Protein 2*), può essere utile nell'identificazione di neoplasie originanti dalle cellule enterocromaffini (EC) dell'ileo o dell'appendice. Inoltre, CDX-2, SATB2 e GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) possono essere espressi anche nelle NEN del colon-retto. ISL1 (*Islet-1*) è utile per distinguere le neoplasie neuroendocrine di origine pancreatica [12], [14].

Infine, la stadiazione TNM e il *grading* tumorale rappresentano i due principali fattori prognostici indipendenti per le GEP-NEN. La stadiazione dei GEP-NET trattati chirurgicamente segue il sistema TNM pubblicato dalla UICC (*Union for International Cancer Control*) / AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) (8° edizione) per le singole sedi (stomaco, ileo, appendice, colon-retto, pancreas) [5], [13].

La Società Europea delle Neoplasie Neuroendocrine (*ENETS*) ha sviluppato un sistema di stadiazione che differisce dall'UICC per quanto riguarda i NET pancreatici, gastrici e appendicolari. La sede della neoplasia primaria ha un ruolo prognostico: i pazienti con panNET o NET del colon-retto generalmente hanno una prognosi meno favorevole rispetto a quelli con NET dell'intestino tenue. Al momento, si raccomanda l'implementazione di entrambi gli schemi, in mancanza di studi clinici che dimostrino la superiorità di un sistema di stadiazione per la prognosi dei NET. Per tutti i NEC, si applica il sistema di stadiazione utilizzato per gli adenocarcinomi [5].

### **1.5.2 Diagnostica di laboratorio**

Il ruolo delle indagini biochimiche nella diagnosi delle Neoplasie Neuroendocrine (NEN) è evoluto nel tempo, soprattutto a causa delle limitazioni relative all'accuratezza diagnostica di alcuni marker tumorali.

La **Cromogranina A (CgA)** è il biomarcatore principale per le NEN. Questa glicoproteina si trova nei granuli citoplasmatici delle cellule neuroendocrine e la sua presenza è legata alla presenza di metastasi e alla progressione della malattia. La sensibilità della CgA varia tra il 70% e il 90%, mentre la specificità dipende da fattori clinici come gastrite cronica atrofica, infezioni da *Helicobacter pylori*, ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca, renale ed epatica, e alcuni trattamenti farmacologici come gli inibitori della pompa protonica. Sebbene non sia indicata per lo screening, la CgA è utile nel monitoraggio della malattia e nella valutazione della risposta ai trattamenti [12], [15].

Il **polipeptide pancreatico (PP)** è prodotto dalle cellule PP del pancreas e dalla mucosa intestinale, ed è un biomarcatore generico per la differenziazione neuroendocrina. La sua sensibilità nelle neoplasie funzionanti è del 54%, mentre nelle neoplasie non funzionanti arriva al 57%. Per le panNEN e i GINET, la sensibilità è rispettivamente del 63% e del 53%. La specificità del PP può ridursi in caso di età avanzata, insufficienza renale cronica e disturbi gastrointestinali. La combinazione del PP con la CgA potrebbe migliorare l'accuratezza diagnostica, arrivando a quasi il 95%, ma la disponibilità limitata dei test per il dosaggio del PP ne riduce l'utilizzo clinico [15], [16].

L'**enolasi neurone-specifica (NSE)** è un marker presente nelle cellule neuroendocrine e nei neuroni, ma la sua sensibilità e specificità sono limitate e non offre vantaggi rispetto alla CgA, rendendo il dosaggio dell'NSE non raccomandato nella pratica clinica [5].

L'**Acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA)** è utilizzato per identificare la sindrome da carcinoide nei pazienti con diagnosi confermata di NEN, 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. 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%. Sebbene non sia indicato per lo screening in pazienti con sospetta sindrome da carcinoide, il test è utile nel follow-up per monitorare la progressione della malattia [13].

L'**insulina** è un marker specifico per il sospetto di insulinoma. Livelli elevati di insulina ( $\geq 3,0$   $\mu\text{U/ml}$  o  $18$   $\text{pmol/l}$ ) associati a ipoglicemia ( $< 55$   $\text{mg/dL}$ ), insieme a valori alti di C-peptide e proinsulina, supportano la diagnosi dopo aver escluso la presenza di Ab-anti-insulina circolanti (sindrome di Hirata) e l'assunzione di sulfaniluree. L'esecuzione del test del digiuno aumenta l'accuratezza diagnostica [11].

La **gastrina** viene utilizzata per diagnosticare la sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) associata al gastrinoma. Nei pazienti con ZES, la gastrinemia basale è elevata nel 98-99% dei casi. Un aumento della gastrinemia superiore a dieci volte il normale è osservato nel 40% dei pazienti. Per migliorare l'accuratezza diagnostica, si utilizza il test alla secretina, che misura la gastrinemia dopo stimolo con secretina. Un incremento maggiore di  $120$   $\text{pg/mL}$  dopo il test ha una sensibilità del 94% e una specificità del 100% [13], [15].

Il **glucagone** viene impiegato per diagnosticare il glucagonoma. Livelli elevati di glucagone ( $> 500-1000$   $\text{pg/mL}$ ) associati a iperglicemia suggeriscono la presenza di un glucagonoma. Livelli più bassi possono essere riscontrati in condizioni come cirrosi, pancreatite, diabete mellito e insufficienza renale [13].

La **somatostatina**, secreta dalle cellule delta del pancreas e da altre cellule neuroendocrine, viene dosata nel sospetto di somatostatinoma (associato a diarrea, steatorrea, colelitiasi e iperglicemia). Valori almeno tre volte superiori al limite massimo normale (oltre  $25$   $\text{pmol/L}$  o  $60$   $\text{pg/mL}$ ) supportano la diagnosi [15], [16].

Il **Peptide intestinale vasoattivo (VIP)** è un neurotrasmettitore sintetizzato in vari organi, tra cui pancreas e intestino. La sindrome da VIP-oma è rara, ma in caso di sospetto (diarrea severa con ipopotassiemia e acidosi metabolica), il dosaggio sierico di VIP è raccomandato. Valori superiori a  $60$   $\text{pmol/L}$  hanno una specificità del 100% per la diagnosi di VIP-oma [15], [17].

In sintesi, i biomarcatori specifici rivestono un ruolo cruciale nel sospetto e nel follow-up delle NEN funzionanti, ma devono essere utilizzati con attenzione per evitare falsi positivi o errori

diagnostici. Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata sull'identificazione di nuovi marcatori molecolari genomici e proteomici, che potrebbero migliorare la sensibilità e la specificità diagnostica, nonché influenzare la decisione terapeutica nelle NEN. La possibilità di rilevare questi marcatori nel sangue periferico tramite la biopsia liquida sta aprendo nuove prospettive nella diagnosi e nel follow-up delle NEN.

I biomarcatori molecolari includono: CTCs (*Circulating Tumoral Cells*); ctDNAs (*Circulating Tumor DNA*); MiRs (*MicroRNAs*); biomarcatori proteomici, come citochine o recettori di membrana misurabili nel sangue periferico. Tuttavia, nonostante l'interesse, la standardizzazione, i costi elevati e la limitata disponibilità di queste tecniche sono ancora ostacoli significativi alla loro implementazione nella pratica clinica [15], [16], [18], [19].

**Il NETest** è una biopsia liquida multianalitica che esamina la presenza di mRNA proveniente da neoplasie neuroendocrine nel sangue. Utilizzando la real-time PCR (*rt-PCR*), il test quantifica l'espressione di 51 geni coinvolti nella tumorigenesi delle NEN e nei relativi meccanismi biologici. Questi geni appartengono a vari "omi", tra cui SSTRoma, proliferoma, metaboloma, secretoma, epigenoma e apoptoma. Il risultato del NETest viene espresso come un punteggio, il NETest score, che varia da un valore di 0-40% (bassa attività) a  $\geq 80\%$  (alta attività), con valori intermedi che indicano un'attività moderata della malattia. Il test è standardizzato e riproducibile, e non è influenzato da fattori come età, sesso, etnia, dieta o l'uso di farmaci. Il NETest ha dimostrato una sensibilità del 93,2% e una specificità del 98,4%, con un'accuratezza diagnostica complessiva del 95,6%. [15], [20], [21]

Inoltre, il NETest ha mostrato un potere predittivo superiore rispetto ai biomarcatori tradizionali, correlandosi meglio con l'indice Ki-67, il grading tumorale, il carico tumorale, l'attività della malattia e i risultati delle tecniche di imaging. Alcuni studi suggeriscono che il NETest possa rilevare la malattia residua, la recidiva e lo sviluppo di metastasi circa sei mesi prima rispetto ai marcatori tradizionali e agli esami radiologici

In sintesi, il NETest rappresenta un significativo progresso diagnostico, prognostico e predittivo per le NEN, con applicazioni che vanno dai GEP-NET (tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici) alle NEN broncopolmonari, e anche ai paragangliomi e feocromocitomi, offrendo nuove opportunità per il monitoraggio e la gestione personalizzata dei pazienti.

### **1.5.3 Diagnostica strumentale radiologica**

La diagnostica strumentale presenta un ruolo fondamentale per la diagnosi, stadiazione e follow-up del paziente affetto da neoplasia neuroendocrina.

**La tomografia assiale computerizzata (TC)** multifasica rappresenta il metodo radiologico di base per lo studio delle NEN grazie alla tecnica standardizzata e riproducibile, alla sua ampia disponibilità ed accuratezza diagnostica. Mediante scansioni del tratto torace-addome-pelvi con somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto (MdC), la TC consente di acquisire in pochi secondi l'intero volume corporeo per identificare la lesione primitiva ed eventuali localizzazioni secondarie di malattia. La metodica presenta una sensibilità variabile tra il 61% e il 93%, ed una specificità tra il 71% e il 100% nell'identificare le neoplasie neuroendocrine [5], [13].

Tuttavia, i piccoli linfonodi metastatici (<1cm) e le piccole metastasi peritoneali possono non essere visualizzate. Il tasso di rilevamento delle metastasi ossee mediante la TC non è elevato (61%, range 46%-80%), mentre aumenta per le metastasi epatiche (79%, 73%-94%). Riguardo alle lesioni secondarie dei tessuti molli extra-addominali la TC presenta una sensibilità del 70% (60%-100%) e una specificità del 96% (87%-100%) [12], [13].

**La risonanza magnetica (RM)** con somministrazione e.v. di Md.C è una metodica radiologica alternativa alla TC e vantaggiosa nello studio loco-regionale delle NEN intra-addominali, in particolare a livello pancreatico ed epatico. Nella maggior parte dei casi le neoplasie neuroendocrine si presentano ipervascolari nella fase arteriosa tardiva. Nella caratterizzazione delle lesioni non ipervascolari ed atipiche, la RM potrebbe essere superiore rispetto alla TC considerando la sua più elevata accuratezza diagnostica e risoluzione di contrasto utilizzando protocolli con sequenze pesate in diffusione (DWI, Diffusion Weighted Imaging) [13].

La sensibilità della RM nel rilevare i panNET risulta del 79% (54%-100%) con tasso di rilevamento pari a 76% (61%-95%). La RM è più vantaggiosa rispetto alla TC nell'identificazione delle localizzazioni epatiche (sensibilità media del 91%, range 82%-98%), ossee e cerebrali. Al contrario, per le neoplasie neuroendocrine broncopulmonari, specie se di piccole dimensioni, è preferibile la TC considerando la migliore risoluzione spaziale [5]. In entrambe le metodiche TC e RM con MdC, le NEN generalmente si presentano come lesioni nodulari ipervascolari, ben definite, capsulate e con potenziamento eterogeneo dopo somministrazione del MdC, oppure più raramente anche come lesioni cistiche [13].

Riguardo alle NEN dell'intestino tenue, in considerazione della loro potenziale multifocalità, **l'entero-TC o enteroclisi-TC** rappresenta l'indagine di scelta, in quanto la distensione liquida delle anse intestinali ottenuta mediante questa metodica consente di migliorare la stadiazione loco regionale. In particolare, l'enteroclisi-TC può identificare i piccoli NET ipervascolari con una sensibilità del 100% e specificità del 96%. Inoltre, la rilevazione delle piccole lesioni intestinali multicentriche può essere ulteriormente ottimizzata con l'implementazione della tecnologia di Doppia Energia (DE) in TC. L'entero-RM risulta meno vantaggiosa rispetto alla TC per il maggior rischio di artefatti, principalmente da respiro, la lunga durata della procedura, e la versatilità inferiore nelle ricostruzioni multiplanari utili per la valutazione chirurgica [13].

L'utilizzo dell'ecografia nel contesto intraoperatorio potrebbe facilitare la localizzazione delle lesioni pancreatiche ed epatiche, ed è raccomandabile prima della resezione delle NEN pancreatiche nei pazienti affetti da sindrome MEN1 [5].

L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) rappresenta una metodica alternativa in grado di offrire una migliore caratterizzazione delle lesioni epatiche, che risultano dubbie alla TC e/o RM. [5].

#### **1.5.4 Diagnostica nucleare**

##### **Imaging recettoriale**

L'imaging recettoriale, ovvero con radiofarmaci che legano i recettori per la somatostatina (SSTR), riveste un ruolo fondamentale nella stadiazione iniziale dei NET (localizzazione del primitivo e delle lesioni metastatiche), nella ricerca della neoplasia primitiva occulta nei pazienti con metastasi neuroendocrine, nell'algoritmo decisionale terapeutico (eleggibilità al trattamento con analoghi della somatostatina "freddi" o "caldi") e nella ri-stadiazione della malattia dopo il trattamento mirato.

- **Scintigrafia con recettori della somatostatina (SRS)**

La prima indagine medico-nucleare impiegata con successo nell'ambito delle neoplasie neuroendocrine è stata la scintigrafia con  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide o OctreoScan, che ad oggi, tuttavia, non rappresenta la metodica di prima scelta considerando la sua accuratezza diagnostica considerevolmente inferiore rispetto alla PET/TC  $^{68}\text{Ga}$ -SSA [13].

Qualora la PET/TC non sia disponibile, ai fini diagnostici, stadiativi e terapeutici è raccomandato effettuare la scintigrafia con recettori della somatostatina (SRS, Somatostatin Receptor

Scintigraphy), che dovrebbe includere l'imaging trasversale tramite tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) combinata con la TC (SPECT-TC) [5].

Nell'indagine scintigrafica la captazione fisiologica del radiofarmaco si osserva a livello splenico, epatico e renale, con variabile visualizzazione a livello ipofisario, tiroideo, intestinale e vescicale. La falsa positività potrebbe essere ascrivibile a processi flogistici attivi, esiti di trattamento radiante o chirurgico, mentre la falsa negatività a lesioni sub-centimetriche (soprattutto in assenza di acquisizione SPECT/TC), a lesioni in sedi di fisiologica distribuzione (soprattutto a livello intestinale ed epatico) e a neoplasie con ridotta espressione di SSTR (NEN scarsamente differenziate, insulinoma, neuroblastoma, feocromocitoma)

- **PET/TC 68Ga-SSA**

La tomografia ad emissione di positroni (PET) con analoghi della somatostatina (SSA) radiomarcata con 68Ga-DOTA-peptidi combinata alla TC (PET/TC) attualmente rappresenta la metodica standard per lo studio e la gestione delle NEN ben differenziate.

La PET/TC con 68Ga-SSA offre diversi vantaggi rispetto alla scintigrafia convenzionale:

- 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/TC 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 [13].

I <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi sono radiofarmaci (marcati con <sup>68</sup>Gallio) β-emittenti analoghi della somatostatina (<sup>68</sup>Ga-SSA). I tre analoghi più frequentemente impiegati nella pratica clinica comprendono:

- l'octreotide (<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC)
- <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotate (<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE)
- <sup>68</sup>Ga-DOTA-Nal3-octreotide (<sup>68</sup>Ga-DOTANOC).

I tre radiofarmaci (soprattutto il DOTA-TATE) presentano una buona affinità per il recettore della somatostatina di tipo 2 (SSTR-2), mentre il DOTA-NOC presenta un'affinità anche per SSTR3 e -5. L'utilizzo di questa metodica si basa sulla possibilità di visualizzare in vivo i SSTR che le cellule neuroendocrine, in particolare nelle forme ben differenziate, esprimono sulla superficie (soprattutto il sottotipo -2, SSTR2). Nella pratica clinica l'utilizzo dei tre radiofarmaci avviene in maniera indifferente, non essendoci state dimostrate differenze cliniche associate alla diversa affinità recettoriale. Tuttavia, i livelli di SUVmax (*Maximum Standardised Uptake Value*) risultano direttamente confrontabili se ottenuti con lo stesso radiofarmaco [13], [22], [23], [24].

La sensibilità e la specificità dell'imaging recettoriale nell'identificazione dei NET sono elevate, e risultano rispettivamente del 92% (range 64%-100%) e del 95% (83%-100%). In particolare, la sensibilità per i NET pancreatici e duodenali è del 92%, mentre la specificità è del 83%. Inoltre, la PET/TC è caratterizzata da un alto tasso di rilevamento delle lesioni linfonodali, ossee (sensibilità 97-100% e specificità 92%-100%) e peritoneali[5]

Diversi studi in letteratura hanno dimostrato un'accuratezza diagnostica della PET/TC con <sup>68</sup>Ga-DOTA-SSA superiore rispetto alle metodiche convenzionali (TC o scintigrafia con <sup>111</sup>Inpentetotide, in particolare per le localizzazioni neuroendocrine a livello linfonodale, scheletrico e quelle in sedi atipiche come mammella, utero e prostata [5], [13].

Ai fini di un'adeguata interpretazione della PET/TC con <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptidi è fondamentale tenere in considerazione le sedi di fisiologica captazione del tracciante e le condizioni che potrebbero comportare falsa positività o negatività. Una fisiologica distribuzione dei <sup>68</sup>Ga-DOTA-SA caratterizza l'ipofisi, il fegato, i reni, le vie escrettrici, la milza, i surreni. Una captazione di lieve entità si può riscontrare con frequenza variabile a seconda del radiofarmaco utilizzato anche a livello del processo uncinato del pancreas, tiroide e intestino.

Le principali cause di falsa positività includono i processi infiammatori o infettivi (le cellule linfoidi attivate esprimono SSTR), l'iperplasia pancreatica e le condizioni parafisiologiche come la presenza di milza accessoria.

I falsi negativi, invece, possono essere dovuti alle dimensioni della lesione neuroendocrina quando inferiori al potere di risoluzione della PET/TC (5 mm), o a lesioni con ridotta o variabile espressione di SSTR come neoplasie neuroendocrine scarsamente differenziate, carcinoma midollare della tiroide, o neuroblastomi [13].

Riguardo alla possibile interferenza della terapia con SSA freddi con la captazione dei <sup>68</sup>Ga-SSA da parte delle lesioni neuroendocrine, ad oggi non vi è un consensus internazionale sull'eventuale sospensione dell'analogo della somatostatina. In accordo con le linee guida internazionali, in diversi centri è prevista l'interruzione transitoria del trattamento (3-4 settimane per SSA a lunga emivita, mentre 1 giorno per SSA a breve emivita) oppure la sostituzione con analoghi a più breve emivita. In altri centri, invece, non è richiesta alcuna sospensione della terapia e/o si programma l'esecuzione della TC/PET subito prima della somministrazione mensile di SSA [13].

Oltre all'elevata accuratezza diagnostica, un altro vantaggio notevole dell'imaging recettoriale è la possibilità di essere utilizzato nell'ambito della teranostica, un approccio innovativo che consiste nella combinazione delle tecniche diagnostiche con l'intervento terapeutico al fine di impostare un trattamento personalizzato ed ottimizzarne l'efficacia. L'impiego di isotopi in grado di emettere una radiazione citotossica (<sup>177</sup>Lu, <sup>90</sup>Y) consente di usufruire del DOTATOC e DOTATATE per il trattamento delle neoplasie neuroendocrine [25].

- **PET/TC con <sup>68</sup>Ga-antagonisti (<sup>68</sup>Ga-SST-antagonisti)**

Lo studio di altri radiofarmaci PET/TC quali gli antagonisti della somatostatina (*SANT*) marcati con <sup>68</sup>Ga (<sup>68</sup>Ga-SANT) potrebbe presentare un impatto significativo per l'efficacia del trattamento con radioligandi (RLT), e per la valutazione delle NEN con scarsa o variabile espressione di SSTR. Le evidenze preliminari in vitro ed in vivo hanno documentato un'affinità superiore dei SANT rispetto agli SSA per i recettori della somatostatina [13].

- **PET/TC con [<sup>68</sup>Ga]Ga-exendin**

Il <sup>68</sup>Ga-exendin è un altro radiofarmaco emergente, in grado di legarsi al recettore di GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*), potenzialmente utile nella diagnosi dell'insulinoma (circa il 20% esprime i SSTR). Studi preliminari hanno riportato una sensibilità fino a 97.7% del nuovo radiofarmaco nella rilevazione dell'insulinoma occulto [13].

## **Imaging metabolico**

Per lo studio delle neoplasie neuroendocrine possono essere utilizzati anche radiofarmaci in grado di marcare il metabolismo delle cellule neuroendocrine come 18F-FDG, la cui distribuzione riflette il metabolismo glucidico cellulare, o 18F-DOPA, la cui distribuzione corrisponde al metabolismo delle amine biogene.

- **PET con 18F-FDG**

La PET con [18F] fluoro-desossiglucosio (FDG) è consigliabile come indagine complementare all'imaging recettoriale per i NET di grado G2 alto e G3, i quali sono caratterizzati da una minore espressione di SSTR e un metabolismo glucidico più elevato rispetto ai NET G1 o G2 basso. Pertanto, la PET con 18F-FDG può fornire informazioni prognostiche nell'ambito delle NEN, e nello specifico considerando la capacità di questa metodica di individuare potenziali cloni cellulari scarsamente differenziati, la positività alla PET 18F-FDG è suggestiva di una prognosi meno favorevole [5], [13].

- **PET con 18F-DOPA**

Considerando la documentata inferiorità della PET con 18F-DOPA ([18F]-dihydroxyphenylalanine) rispetto alla PET/TC con 68Ga-SSA nella valutazione dei NET, l'utilizzo di PET con 18F-DOPA può essere indicato per la valutazione delle NEN con ridotta o variabile espressione di SSTR come feocromocitomi, carcinoma midollare della tiroide o neuroblastomi. La fisiologica biodistribuzione di 18F-DOPA nel pancreas limita ulteriormente la possibilità di impiego di questa metodica nello studio dei NET in questa sede [13].

### **1.5.5 Diagnostica endoscopica**

Nell'ambito delle GEP-NEN l'impiego diagnostico delle indagini endoscopiche del tratto digerente superiore (EGDS, esofagogastroduodenoscopia) e inferiore (colonscopia/retto-colonscopia) è finalizzato alla ricerca della neoplasia neuroendocrina primitiva. Qualora la procedura endoscopica non risulti ottimale per le esigue dimensioni della lesione (< 1 cm), l'ecoendoscopia (EUS) può rappresentare una valida alternativa. Grazie all'uso di frequenze ultrasoniche elevate l'EUS permette di rilevare lesioni millimetriche (anche di 2-3 mm), oltre che individuare accuratamente la profondità di invasione della parete gastrointestinale (stadio T) e coinvolgimento linfonodale locoregionale (stadio N) [26], [27].

## 1.6 TERAPIA

Gli scopi terapeutici nelle NEN comprendono l'asportazione completa del tumore, il monitoraggio della progressione della malattia e la gestione dei sintomi nelle NEN che producono ormoni. Esistono diverse strategie terapeutiche per affrontare questi tumori.

L'**intervento chirurgico**, qualora sia possibile, rappresenta il principale e l'unico approccio curativo per i NET ben/moderatamente differenziati e localizzati. In caso di malattia metastatica esistono farmaci in grado di contrastare sia i sintomi sia di ridurre le dimensioni.

Per alcune sindromi funzionanti, gli **SSAs** a lunga durata d'azione rappresentano la terapia farmacologica di prima scelta nei NEN funzionanti, nel caso in cui l'intervento chirurgico non sia praticabile. La somatostatina (SST) è un ormone composto da 14 amminoacidi che svolge un ruolo inibitorio nella regolazione di diverse funzioni fisiologiche, tra cui la secrezione di ormoni da parte dell'ipofisi, del sistema gastrointestinale e del pancreas. I suoi effetti sono mediati da cinque recettori specifici accoppiati a proteine G presenti nei tessuti di destinazione, i recettori della somatostatina (SSTR1-5), la cui funzione di inibizione della secrezione è regolata attraverso l'inibizione dell'adenilato ciclasi e la gestione dei canali del calcio e del potassio. Gli analoghi della somatostatina (SSA) o i ligandi dei recettori della somatostatina (SRL) si legano ai cinque sottotipi di SSTR con differenti livelli di affinità, impedendo il rilascio di peptidi e ammine. L'octreotide (OCT) è stato il primo analogo stabile della somatostatina a essere sintetizzato, legandosi con alta, bassa e moderata affinità a SSTR2, SSTR3 e SSTR5, rispettivamente. Il lanreotide (LAN) è un altro analogo della somatostatina con stabilità metabolica che ha mostrato un profilo di legame simile a quello dell'octreotide [28].

In effetti, questi farmaci riducono la necessità di trattamenti di emergenza con octreotide e alleviano rossore e diarrea nel 70-80% dei pazienti. Nelle forme avanzate o metastatiche della malattia, gli SSAs costituiscono il trattamento standard per la sindrome carcinoide. Possono anche prevenire gli episodi ipoglicemici nei pazienti con insulinomi avanzati e avere un effetto antiproliferativo. Se octreotide e lanreotide non risultano efficaci, si può ricorrere al pasireotide, anche se non approvato per questa indicazione. Gli SSAs sono utili anche per controllare l'ipersecrezione di gastrina nei gastrinomi, ma di solito non vengono impiegati se non è necessaria un'azione antitumorale, dato che gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono molto efficaci. Questi farmaci sono essenziali nel trattamento dei sintomi di glucagonoma, VIPoma e GHRHoma (che si manifestano con acromegalia) nelle fasi avanzate della malattia. Nella sindrome di Cushing

causata da un pan-NET che secernono ACTH, gli SSAs possono essere considerati come opzione di seconda linea. Gli SSAs sono anche la terapia di prima linea per i NET metastatici SSTR-positivi del colon destro e possono essere impiegati nei NET coloretali provenienti dal retto, se le lesioni tumorali sono SSTR-positive e crescono lentamente. Gli SSAs non sono indicati per il trattamento antiproliferativo nei NEC digestivi [28].

La maggior parte dei NEN, in particolare i GEP-NEN, sovra esprimono gli SSTR, in particolare i sottotipi 2 e 5 (SSTR2 e SSTR5), sulla superficie delle cellule tumorali. Questa caratteristica è utile sia a scopi diagnostici che terapeutici. Ha permesso, oltre all'uso degli SSAs, lo sviluppo di un nuovo approccio all'inizio degli anni '90: la **Terapia con Radioligandi (RLT) o Terapia con Radionuclidi a Recettore Peptidico (PRRT)**. La motivazione per il suo utilizzo risiede nell'irradiazione selettiva delle cellule tumorali tramite radioattività, a seguito dell'internalizzazione del complesso SSTR radiopeptide. Diversi radiopeptidi sono stati proposti e valutati per la RLT. Secondo un recente consenso internazionale, la RLT è un approccio di seconda linea per i GEP-NET SSTR-positivi in progressione con espressione omogenea di SSTR (tutte le lesioni sono positive). Nei GEP-NET non funzionanti, la RLT può essere considerata nei NET metastatizzati del tratto gastroduodenale e rettale, a seconda dello stato del recettore tumorale. I pazienti con NEC digestivi raramente esprimono SSTR e, generalmente, quando presente, l'espressione è debole; pertanto, la RLT può essere presa in considerazione solo in pochi casi selezionati. Nei NET pancreatici funzionanti, la RLT ha dimostrato un controllo completo o parziale della sindrome da ipoglicemia nei casi di insulinoma metastatico, una riduzione della piroisi o della diarrea nei gastrinomi sintomatici, risposte sintomatiche precoci nei pazienti con sindrome da glucagonoma non controllata e miglioramento dei sintomi da VIPoma. Pertanto, la RLT dovrebbe generalmente essere riservata ai casi refrattari agli SSAs, specialmente se si verifica una progressione della malattia [28].

La **terapia mirata** può essere classificata in due categorie: farmaci a piccole molecole e anticorpi monoclonali.

- I farmaci a piccole molecole sono composti a basso peso molecolare, che entrano nelle cellule e sono diretti verso specifici bersagli molecolari coinvolti nella crescita, proliferazione, migrazione e angiogenesi delle cellule tumorali.
- Gli anticorpi monoclonali sono proteine extracellulari relativamente grandi sviluppate per bersagli al di fuori delle cellule, e inibiscono la crescita tumorale interrompendo le interazioni recettore-ligando attraverso diversi meccanismi d'azione.

Gli agenti **chemioterapici citotossici** sono stati la prima opzione considerata per il trattamento dei NET metastatici prima dell'introduzione delle opzioni precedentemente descritte, come la Radioligand Therapy (RLT) o le terapie mirate. Molti studi hanno cercato di identificare i farmaci chemioterapici più efficaci e sicuri e i pazienti che potrebbero trarne maggior beneficio, ma esistono pochi dati riguardanti questi regimi terapeutici. Questi studi hanno mostrato esiti migliori della chemioterapia nei panNET, inclusi i NET ben differenziati G1-G2, mentre il suo ruolo nei pazienti con NET di altri siti è meno ben definito. Tuttavia, non esistono prove di alta qualità o studi clinici controllati randomizzati di fase III che confrontino la chemioterapia con le nuove terapie alternative, e non esiste un regime chemioterapico standard. Di conseguenza, la sequenza ottimale di trattamento per i NET metastatici è ancora oggetto di dibattito e può rappresentare una sfida terapeutica complessa per il medico. La scelta del trattamento è spesso basata sul profilo di tossicità del paziente e sulle comorbidità [28].

Negli ultimi anni si stanno studiando nuovi farmaci per aggredire questi tumori come gli agenti mirati molecolari, i regimi combinati, le nuove strategie di sequenziamento e altre formulazioni di farmaci, nonché la potenziale implementazione del profilo epigenetico nello sviluppo di terapie personalizzate nei NEN [28].

### **1.6.1 Chirurgia**

L'intervento chirurgico, qualora sia possibile, rappresenta il principale e l'unico approccio curativo per i NET ben/moderatamente differenziati e localizzati.

Riguardo ai NET di origine pancreatica, un approccio conservativo di sorveglianza attiva (watch and-wait) è attualmente indicato nei casi selezionati di panNET di dimensioni  $\leq 2$  cm, non funzionanti e localizzati. L'approccio watch-and-wait può, inoltre, essere preso in considerazione anche nei pazienti affetti da panNET non funzionanti e di dimensione  $\leq 2$  cm sviluppati nel contesto della sindrome MEN1, considerando il loro comportamento indolente (spesso stabili o lentamente progressivi). Il trattamento chirurgico, nello specifico, è raccomandato per i panNET di dimensioni  $> 2$  cm, oppure panNET funzionanti indipendentemente dalle dimensioni della lesione primitiva, oppure nei panNET  $\leq 2$  cm associati, tuttavia, a segni di invasione locale (dilatazione del dotto pancreatico principale e/o presenza di ittero e/o sospetto coinvolgimento linfonodale). Nell'ambito dei NET funzionanti, di origine sia pancreatica che extra-pancreatica, risulta necessario ottimizzare il controllo della sintomatologia clinica secondaria all'ipersecrezione ormonale prima dell'eventuale intervento chirurgico [5].

In relazione ai SI-NET (small intestine NET) localizzati, l'approccio chirurgico raccomandato consiste in una resezione macroscopica radicale, in quanto associata ad una riduzione del rischio di complicanze (occlusione intestinale e/o ischemia) e miglioramento degli outcomes. Inoltre, considerando la tendenza alla presentazione multifocale dei SI-NET e il frequente coinvolgimento linfonodale, durante la procedura chirurgica un'accurata valutazione palpatoria dell'intero intestino ed una linfadenectomia mesenterica sistematica sono mandatorie. Anche nei SI-NET localmente avanzati la chirurgia è generalmente indicata, alla luce delle potenziali complicanze acute o croniche (occlusione intestinale e/o ischemia intestinale localizzata/diffusa) associate alla presenza di voluminose masse mesenteriche [5].

In presenza di GEP-NEN di alto grado e con metastasi extra-addominali e NEC G3 avanzato l'approccio chirurgico non è raccomandato. Nell'ambito delle NEN avanzate, il ruolo della chirurgia può essere limitato a casi appropriatamente selezionati di GEP-NET di stadio IV con esclusiva o predominante metastasi in sede epatica dopo attenta valutazione multidisciplinare del caso, a trattamenti palliativi o di debulking (per prevenire le complicanze e alleviare la sintomatologia) o come trattamento loco-regionale di metastasectomia epatica [5].

In relazione al trattamento loco-regionale delle metastasi epatiche, in casi accuratamente selezionati, le alternative all'opzione chirurgica includono le tecniche di radiologia interventistica di tipo ablativo (termoablazione con radiofrequenza – RFA, termoablazione con microonde o laser, crioablazione e l'alcoolizzazione percutanea) o di tipo vascolare (embolizzazione arteriosa epatica – TAE, chemioembolizzazione – TACE, radioembolizzazione transarteriosa - TARE) [29], [30].

Nelle NEN localmente avanzate o metastatiche ed in progressione è necessario valutare strategie non chirurgiche come gli analoghi della somatostatina (SSA), il trattamento con radioligandi (RLT), la terapia a bersaglio molecolare o la chemioterapia sistemica [5].

### **1.6.2 Analoghi della somatostatina**

La terapia con gli analoghi della somatostatina, attualmente, rappresenta la prima linea di trattamento farmacologico per i NET non resecabili chirurgicamente, metastatici o avanzati localmente e/o per il controllo della sindrome clinica ormonale associata alle forme funzionanti. Oltre l'80% delle NEN esprime sulla superficie di membrana cellulare i recettori della somatostatina sottotipo 2 (SSTR-2), in particolare le neoplasie neuroendocrine di basso grado [31].

L'azione antiproliferativa degli SSA si esplica sia direttamente, attraverso il legame con i SSTR, sia indirettamente, ovvero in maniera SSTR-indipendente, con vari meccanismi quali l'inibizione di fattori di crescita come IGF-1 ed EGF, l'attività angiogenetica e immunomodulatoria. Gli analoghi della somatostatina si legano ai 5 sottotipi di SSTR con un'affinità diversa. Octreotide (OCT), il primo octapeptide biologicamente stabile sintetizzato, si lega con affinità elevata, ridotta e moderata a SSTR2, SSTR3 e SSTR5, rispettivamente. Lanreotide (LAN) è un altro octapeptide metabolicamente stabile, che presenta un'affinità recettoriale simile a quella dell'OCT. Pasireotide (PAS) è un esapeptide ciclico, di nuova generazione, ad azione multirecettoriale con affinità elevata per SSTR1,2,3 e 5 [32], [33].

Gli SSA approvati dall'EMA (European Medical Agency) e dal FDA (Food and Drug Administration) comunemente utilizzati nella pratica clinica sono OCT LAR (Long Acting Repeatable) e LAN ATG (Autogel). I due SSA sono definiti anche "analoghi freddi" per differenziarli dalla terapia con gli analoghi radiomarcanti o "caldi" (trattamento con radioligandi, RLT). OCT e LAN sono disponibili nella forma a rapido rilascio (octreotide sottocute, s.c.) e a lento rilascio: octreotide LAR intramuscolo (i.m.) e lanreotide ATG soluzione iniettabile in siringa pre-riempita. OCT a rapido rilascio (dosi standard 0.1-0.5 mg s.c. 1-3 volte/die) è indicato come trattamento al bisogno in caso di non ottimale controllo della sindrome clinica in pazienti in terapia con la formulazione a lento rilascio, e raramente come trattamento cronico (es. insulinomi). OCT LAR (dosi 10, 20 e 30 mg) si somministra i.m. una volta ogni 4 settimane, mentre LAN ATG (dosi 60, 90 e 120 mg) si somministra per via sottocutanea profonda una volta ogni 4 settimane [33], [34].

OCT LAR 30 mg e LAN ATG 120 mg rappresentano le dosi convenzionalmente utilizzate nella pratica clinica. Per ottimizzare il controllo sintomatico nella sindrome da carcinoide refrattaria, e/o per potenziare il controllo antiproliferativo in caso di progressione di malattia, è possibile aumentare la dose degli SSA a lento rilascio riducendo l'intervallo di somministrazione (passando

a 1 somministrazione ogni 3 settimane oppure persino 2 settimane) in associazione o meno all'aggiunta di OCT a rapido rilascio s.c. [5], [34].

La terapia con gli SSA è generalmente ben tollerata e gli eventi avversi (AE) si presentano solitamente di grado lieve-moderato. I più frequenti AE sono i disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, addominalgia, meteorismo), che tendono a risolversi entro le prime 2 o 3 settimane di trattamento [35]. Altri effetti collaterali includono l'iperglicemia, la bradicardia, e la colelitiasi [36].

### **Ruolo degli SSA nei GEP-NET**

Il trattamento con SSA si associa generalmente ad una stabilizzazione della crescita tumorale nel 30-50% e una regressione parziale del tumore in rarissimi casi, e ad un miglioramento della sintomatologia clinica in oltre il 60% dei casi [13].

Riguardo all'attività antiproliferativa, sulla base dei risultati dei due studi randomizzati PROMID e CLARINET, gli SSA sono raccomandati come prima linea di trattamento farmacologico per il controllo della crescita tumorale nei GEP-NET G1-G2, ben differenziati, non resecabili, avanzati localmente o metastatici. Una chiara raccomandazione limitata ai GEP-NET con Ki-67 < 10% è stata riportata nell'ultima edizione delle linee guida ESMO, mentre nelle linee guida ENETS e AIOM non è presente un riferimento specifico alla soglia di Ki-67 che possa limitare l'utilizzo degli SSA [34].

Le evidenze più solide in termini antiproliferativi, tuttavia, sono state documentate per i NET con Ki-67  $\leq$  10%, ed in particolare  $\leq$  5%. Inoltre, la positività all'imaging recettoriale secondo le linee guida ESMO, ENETS e AIOM è necessaria per l'avvio della terapia con gli analoghi della somatostatina a scopo antiproliferativo. Tuttavia, gli SSA possono essere utilizzati a scopo antisecretorio nelle forme funzionanti, indipendentemente dallo stato di espressione di SSTR, e possono essere presi in considerazione eventualmente anche nei NET SSTR-negativi se di piccole dimensioni, limitato carico di malattia e comportamento neoplastico indolente [34].

Alla luce delle attuali evidenze, le linee guida ESMO, ENETS e AIOM non raccomandano la somministrazione degli SSA come terapia adiuvante nei pazienti con GEP-NET trattati chirurgicamente con intento radicale. In relazione al potenziale impiego degli SSA come terapia di mantenimento dopo il trattamento con radioligandi (RLT) i dati disponibili in letteratura

risultano contrastanti e inconclusivi, in particolare riguardo all'eventuale beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS, Progression-Free Survival) o sopravvivenza globale (OS, Overall Survival) dei pazienti con NET. Inoltre, diversi studi stanno indagando anche l'efficacia e la sicurezza della combinazione degli SSA con altre terapie approvate i NET avanzati considerando il potenziale effetto sinergico tra i trattamenti associati [34].

Riguardo all'attività antisecretoria, gli SSA rappresentano la prima linea di trattamento farmacologico per i pazienti con sindrome da carcinoide. Negli insulinomi avanzati, inoperabili, e non responsivi al trattamento con diazossido, OCT e LAN possono essere utilizzati. In caso di mancata risposta a OCT e LAN, pasireotide può essere somministrato off-label [37].

Gli SSA possono essere utilizzati anche nei gastrinomi non resecabili e metastatici, qualora la sindrome di Zollinger-Ellison non sia ben controllata con gli inibitori di pompa protonica. Infine, gli SSA rappresentano il trattamento standard di prima linea per altri panNET funzionanti come VIPoma e glucagonoma [5].

### **1.6.3 Terapia con radioligandi**

La terapia con radioligandi (RLT) o terapia radiorecettoriale (PRT) rappresenta una strategia terapeutica valida, la cui efficacia e sicurezza sono state indagate sin dal 1992 nell'ambito delle neoplasie neuroendocrine ben differenziate e SSTR-positive [38].

Questo trattamento medico-nucleare consiste nella somministrazione endovenosa di radiofarmaci marcati con un isotopo in grado di emettere una radiazione citotossica e di legarsi ai recettori della somatostatina espressi sulla superficie delle cellule target. L'utilizzo della RLT, definita anche terapia con analoghi "caldi", è motivato, pertanto, dall'elevata espressione recettoriale delle cellule neoplastiche neuroendocrine, che permette di veicolare in maniera selettiva l'energia fisica delle radiazioni prodotte dai radioisotopi a scopo terapeutico [39].

Diversi radiofarmaci sono stati studiati per la RLT, e attualmente quelli utilizzati includono il **177Lu DOTATATE** e il **90Y-DOTATOC** con radioisotopi  $\beta$ -emittenti. Negli ultimi anni, l'uso di 90Y è stato quasi completamente sostituito da 177Lu. Oltre ad un'inferiore tossicità renale, il 177Lu, presenta anche caratteristiche fisiche meno aggressive (valori inferiori di energia media  $\beta$  e di penetrazione tissutale massima), che comportano un'azione più selettiva sulle cellule neoplastiche limitando l'effetto su quelle circostanti. Inoltre, l'emivita superiore di 177Lu (6.7

giorni), che è correlata ad un maggior tempo di residenza nelle lesioni, si associa ad un rilascio di radiazioni alle cellule tumorali target più protratto nel tempo [13], [39].

L'EMA nel 2017 e la FDA nel 2018 hanno approvato il trattamento con [177Lu]Lu-[DOTA0,Tyr3]octreotate (177Lu-DOTATATE) o Lutathera per il trattamento di G1 o G2 GEP-NET, SSTR-positivi, non resecabili, metastatici o localmente avanzati. Il regime di trattamento con 177Lu-DOTATATE consiste in 4 somministrazioni e.v. di 7.400 MBq ogni 8 settimane [38], [40].

Se clinicamente possibile, la terapia con SSA a lunga durata d'azione dovrebbe essere interrotta 4-6 settimane prima della RLT. Tuttavia, se necessario per il controllo della sintomatologia, è possibile avviare OCT a rapido rilascio s.c. fino a 8 ore prima dell'avvio di RLT [41], [42].

L'approvazione di Lutathera è stata fortemente supportata dai risultati dello studio randomizzato di fase III, NETTER-1, il quale ha documentato un miglioramento significativo in termini di PFS, tasso di risposta e qualità di vita nei pazienti con GEP-NET avanzati ed in progressione dopo avvio di SSA, in terapia con Lutathera versus quelli con octreotide ad alte dosi (OCT LAR 60 mg/mese) [40].

Attualmente la collocazione della RLT nella sequenzialità terapeutica delle GEP-NEN non è stata ancora standardizzata. Nella pratica clinica, il trattamento con radioligandi è indicato in caso di progressione di malattia dopo precedenti linee terapeutiche. Nelle linee guida ENETS, nei NET del tratto intestinale viene incoraggiato l'impiego della RLT come seconda linea di terapia in caso di progressione dopo SSA, oppure come terza linea in caso di progressione dopo everolimus. Riguardo ai NET pancreatici, invece, la RLT è indicata nei NET di basso grado in caso di mancata risposta dopo SSA, terapia a bersaglio molecolare (everolimus/sunitinib) oppure chemioterapia (CHT) [43].

Le LG ESMO consigliano un utilizzo più precoce della RLT nella sequenza terapeutica, soprattutto nell'ambito dei panNET, e raccomandano l'uso della RLT come seconda linea di trattamento nei pazienti con GEP-NET in progressione dopo gli SSA. Inoltre, secondo le LG ESMO un potenziale ruolo di RLT può essere considerato in casi accuratamente selezionati di NET G3[5].

Lo studio randomizzato e multicentrico NETTER-2, ha valutato il Lutathera come trattamento di prima linea nei pazienti con GEP-NET non resecabili chirurgicamente (localmente avanzati o metastatici) ad alto indice proliferativo (G2-alti, Ki-67 10%-20%) e G3 (Ki-67 20%-55%). I risultati preliminari pubblicati risultano promettenti sia in termini di efficacia che di sicurezza, e incoraggiano la possibilità di proporre la RLT nella fase più precoce di malattia [39].

In particolare, la PFS mediana del braccio di RLT combinato ad octreotide 30 mg i.m./mese risultava significativamente superiore rispetto a quella del braccio di controllo con OCT ad alte dosi (OCT LAR 60 mg/mese), 22.8 mesi vs 8.5 mesi ( $p < 0.0001$ ), rispettivamente. Gli AE di grado 3 o 4 (leucopenia, anemia e trombocitopenia) sono stati riportati in una proporzione molto limitata di pazienti ( $\leq 3\%$ ) [39], [44].

Infine, sia ESMO che ENETS riconoscono il ruolo della RLT nella gestione della sindrome da carcinoide o NET funzionanti refrattari agli analoghi della somatostatina [5], [43].

Considerando l'attuale mancata unanimità riguardo alla posizione della RLT nella sequenza terapeutica delle NEN, risulta fondamentale analizzare ed integrare le strategie di trattamento in un team multidisciplinare dedicato alle neoplasie neuroendocrine, tenendo in considerazione anche le preferenze del paziente e le comorbidità. L'identikit del paziente che potrebbe beneficiare maggiormente del trattamento con radioligandi include la positività all'imaging recettoriale e negatività alla PET-FDG, relativamente limitato carico di malattia a livello epatico, un valore di Ki-67  $< 20\%$ , indipendentemente dalla sede del tumore primitivo [45].

La RLT è solitamente ben tollerata. Gli AE più comuni includono nausea, vomito, cefalea, astenia, addominalgia, disionie (iperpotassiemia o ipersodiemia), iperglicemia, incremento delle transaminasi e gGT, e linfocitopenia. Gli AE severi, che si verificano più raramente, comprendono l'insufficienza renale, la mielosoppressione, la sindrome mielodisplastica, la leucemia, l'epatotossicità (soprattutto nei pazienti con metastasi epatica ed alterata funzione epatica), la crisi ormonale neuroendocrina e l'infertilità [38].

Per escludere eventuale effetto teratogeno, è raccomandato di evitare la gravidanza per almeno 6 mesi dopo la RLT. Inoltre, a causa del potenziale danno (in genere transitorio) a livello delle cellule del Sertoli i pazienti di sesso maschile possono sottoporsi alla crioconservazione del liquido seminale prima dell'avvio di trattamento con radioligandi [42].

Infine, è necessario valutare con prudenza l'impiego della RLT nei pazienti con GEP-NET e

carcinomatosi peritoneale alla luce del rischio incrementato di occlusione intestinale e/o ascite [46].

Le controindicazioni assolute alla RLT includono la gravidanza o l'allattamento, concomitanti e severe comorbidità o patologie psichiatriche. Dati ematologici che controindicano la RLT sono: globuli bianchi <3000/μl, con conta neurofili <1000/μl, piastrine <75,000/μl per il <sup>177</sup>Lu DOTATATE, <90,000/μl per il <sup>90</sup>Y-DOTATOC, globuli rossi <3000000/μl. L'insufficienza renale severa rappresenta una controindicazione relativa. Nella pratica clinica la somministrazione routinaria di amminoacidi carichi positivamente (L-arginina e/o L-lisina) circa 30-60 minuti prima dell'avvio della RLT, consente di ridurre la tossicità renale anche di circa il 60% [13].

Attualmente la prescrivibilità della RLT è limitata ai soli GEP-NET, tuttavia, il suo ruolo è in continua evoluzione con studi che stanno valutando un possibile impiego anche in altre neoplasie che esprimono SSTR come i NET broncopolmonari, i paragangliomi (PGL), i feocromocitomi (PCC), i carcinomi della tiroide e i meningiomi [39].

Altre prospettive future comprendono l'implementazione di nuovi radiofarmaci (radionuclidi α-emittenti come <sup>212</sup>Pb, <sup>213</sup>Bi e <sup>225</sup>Ac; SSTR-antagonisti come <sup>177</sup>Lu-DOTA-LM3, <sup>177</sup>Lu-DOTA-JR11, <sup>177</sup>Lu-OPS201), la combinazione con altre strategie terapeutiche (everolimus o chemioterapia) e la somministrazione intra-arteriosa dei radioligandi [47], [48], [49], [50], [51], [52].

#### **1.6.4 Terapia a bersaglio molecolare**

Nel contesto delle NEN i due farmaci a bersaglio molecolare attualmente approvati e utilizzati nella pratica clinica includono l'everolimus nei GEP-NEN e NEN toracici, e il sunitinib solo nei panNEN.

##### **Everolimus**

L'everolimus (RAD001) è un analogo proteico della macrolide naturale rapamicina 20 (sirolimus), una molecola che possiede proprietà antifungine e immunosoppressive. È un inibitore del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR), una chinasi proteica intracellulare che si trova a valle della via del fosfatidilinositolo 3-chinasi/AKT. La via mTOR è coinvolta in processi frequentemente deregolarizzati nelle cellule tumorali, come la crescita cellulare, la proliferazione, la sopravvivenza e l'angiogenesi [5].

Per i GEP-NET non funzionanti (G1-G3), l'everolimus è un'opzione terapeutica per i NET metastatici gastrici e duodenali G2-G3, i NET coloretal metastatizzati che progrediscono dopo trattamenti precedenti e i panNET G1-G2 avanzati e progressivi con o senza chemioterapia progressa. I dati attuali disponibili sono insufficienti per supportare l'uso dell'everolimus nei GEP-NEC G3. Per i GEP NEN funzionanti, l'everolimus può essere considerato nei casi di insulinoma avanzato con ipoglicemia refrattaria agli SSAs, specialmente in quei casi con malattia progressiva concomitante, ma anche nella sindrome di Cushing refrattaria con malattia progressiva. A causa del suo effetto nel ridurre la secrezione e l'azione dell'insulina, dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con glucagonoma, monitorando attentamente i livelli di glucosio. L'everolimus è anche raccomandato per la sindrome da NET funzionante, inclusa la sindrome carcinoide nei casi di carcinoidi significativamente progressivi, dopo il fallimento degli SSAs [53], [13].

Diversi studi in letteratura hanno indagato, inoltre, anche l'efficacia e la sicurezza della combinazione di EVE con altre terapie, tra cui SSA, agenti anti-angiogenici (bevacizumab, sorafenib) e chemioterapici (TMZ) con risultati non conclusivi.

La combinazione di EVE con pasireotide, valutata nello studio randomizzato, di fase II, COOPERATE-2, nei panNET ben differenziati, avanzati ed in progressione, non risultava associata ad un miglioramento della PFS rispetto alla monoterapia con everolimus. Pertanto, una terapia combinata di SSA ed everolimus ad oggi non è ancora raccomandata dalle linee guida, ma potrebbe essere presa in considerazione nei NET funzionanti [5], [54].

Nell'ambito dei GI-NET ben differenziati ed avanzati, la terapia combinata EVE ed octreotide LAR valutata nello studio di fase II, prospettico e multicentrico, EVERLAR, risultava, invece, vantaggiosa. La PFS a 24 mesi era del 43.6%, la ORR del 2.3%, mentre la stabilità di malattia si osservava nel 58.1% [55].

Il trattamento EVE e OCT LAR ha dimostrato una favorevole attività antitumorale come prima linea di terapia in uno studio di fase 2 condotto in pazienti con GEP-NET ben differenziati e avanzati [56].

Inoltre, i risultati promettenti retrospettivi dell'aggiunta di metformina ad EVE e SSA in termini di PFS hanno incoraggiato il disegno del trial MetNET1, attualmente in corso, che sta valutando l'efficacia della combinazione di metformina, octreotide ed EVE in pazienti con panNET avanzato, indipendentemente dallo stato glicemico [57].

Altri trials in corso stanno indagando l'efficacia della combinazione di EVE con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE come prima linea di terapia in GEP-NET e NET polmonari ben/moderatamente differenziati e avanzati (NCT03629847, a phase I-II study) o ribociclib (LEE011), un inibitore selettivo di CDK6/6 (cyclin-dependent kinase 4/6) in NET del foregut ben differenziati e avanzati (NCT03070301, a multicenter phase II study)

Infine, ad oggi everolimus non è ancora indicato per i NEC per mancanza di dati in letteratura, mentre alcuni piccoli studi retrospettivi hanno documentato un potenziale ruolo nei pan-NET G3. Alcuni trials prospettici di fase II stanno valutando l'efficacia antiproliferativa e la sicurezza di everolimus nei NET G3 e NEC. (NCT02113800, NCT02248012)

### **Sunitinib**

Il sunitinib malato (SU11248) è una piccola molecola multitarget appartenente alla famiglia degli inibitori della tirosina chinasi. Inibisce potentemente i recettori del fattore di crescita derivato dalle piastrine (*PDGFR*)  $\alpha$  e  $\beta$ , i recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (*VEGFR*) 1 e 2, il recettore del fattore di crescita delle cellule staminali (*c-KIT*), la tirosina chinasi simile a FMS 3 (*FLT3*), il recettore del fattore di stimolazione delle colonie 1 (*CSF-1R*) e il recettore del fattore neurotrofico derivato dalla glia (*RET*). L'inibizione di questi recettori blocca la trasduzione del segnale che influisce su diversi processi coinvolti nella crescita tumorale, nella progressione, nelle metastasi e nell'angiogenesi. Il sunitinib è una delle opzioni terapeutiche approvate dall'EMA per il trattamento dei panNET avanzati e progressivi ben differenziati: può essere utilizzato nei panNET G1 con malattia stabile o crescita lenta, dopo il fallimento degli SSAs, nei panNET G2 con Ki-67 > 10%, nei panNET G3 con Ki-67 < 50% dopo il fallimento della chemioterapia (capecitabina + temozolomide o streptozotocina/5-fluorouracile) e anche nei casi SSTR-negativi. Il sunitinib è una possibile terapia di seconda linea nei pazienti con VIPoma avanzato refrattario, specialmente nei casi di progressione della malattia, e per una sindrome panNET funzionante dovrebbe generalmente essere riservato ai casi refrattari agli SSAs. Le linee guida recenti non citano il sunitinib come possibile opzione terapeutica né nei NET gastrici e duodenali (G1-G3) né nei GEP-NEC G3, e non può essere raccomandato al di fuori di studi clinici. Il sunitinib può essere utilizzato nei pazienti con NET coloretali dopo il fallimento delle opzioni terapeutiche più consolidate (everolimus, RLT, trattamenti loco-regionali), idealmente all'interno di uno studio clinico, ma sono necessari più dati [28].

Il trattamento con SUN era associato ad AE moderati, tuttavia non si riscontrava un miglioramento significativo in diverse aree valutate riguardo alla qualità di vita nel braccio SUN rispetto al placebo. Gli AE di grado 3-4 più comuni risultavano neutropenia (12%), ipertensione arteriosa (10%), eritrodissiestesia palmo-plantare (6%), diarrea (5%), astenia (5%), addominalgia (5%), stomatite (4%) e trombocitopenia (4%) [5], [13], [58].

Attualmente, a causa di mancanza di dati in letteratura, il sunitinib non è indicato nella gestione dei pan-NEC o GI-NET al di fuori di trials clinici. Lo studio di fase II di Pellat et al. condotto in pazienti con GEP-NET G3 (n=6) e GEP-NEC (n=20), ha evidenziato l'efficacia del trattamento con sunitinib nei GEP-NEN G3. Diciotto pazienti risultavano responsivi a SUN (4 risposta parziale, stabilizzazione di malattia), e il profilo di tossicità riportato era coerente con quanto già documentato nei panNET. Una minore risposta a SUN risultava, inoltre, correlata ad un'elevata espressione di pAKT (OR 0.94, 95% CI 0.89-0.99, p = 0.04) [59].

Questi risultati incoraggianti necessitano, tuttavia, di ulteriore validazione di un potenziale ruolo di SUN nelle GEP-NEN G3 tramite studi più rigorosi e con dimensione campionaria più ampia.

### **Nuove terapie a bersaglio molecolare nelle NEN**

Attualmente diversi trials stanno indagando l'efficacia e la sicurezza di nuovi agenti a target molecolare includendo altri inibitori di mTOR, agenti ad azione anti-angiogenica e immunomodulatoria. Di seguito sono riportati i risultati dei principali studi clinici relativi ai farmaci più indagati.

#### **Inibitori di mTOR**

*Temsirolimus* è un inibitore di mTOR, del quale attualmente si è documentata una limitata evidenza di attività antiproliferativa (ORR 5.6%) quando somministrato in monoterapia [60].

Tuttavia, l'eventuale associazione con farmaci anti-angiogenici (inibitori di VEGF, vascular endothelial growth factor) potrebbe essere meritevole di ulteriori indagini, alla luce dei risultati promettenti della combinazione di temsirolimus e bevacizumab in uno studio di fase II. Il trattamento combinato risultava associato ad una PFS a 6 mesi del 79%, PFS mediana del 13.2 mesi, OS mediana di 34 mesi e ad un tasso di risposta del 41% [61].

*Dactolisib* (BEZ235) interferisce con la via di segnalazione PI3K/mTOR, inibendo sia PI3K, mTORC1 e mTOR2b. Uno studio di fase II condotto in pazienti con panNET avanzato mai trattati

con inibitori di mTOR, ha documentato un'efficacia antiproliferativa limitata e profilo di tossicità peggiore rispetto all'everolimus [62].

*Sapanisertib* è un inibitore di seconda generazione di mTORC1/mTORC2, già associato ad attività antitumorale nei panNET refrattari ad everolimus in modelli preclinici [63].

Nell'ambito clinico, invece, un trial di fase II condotto in pazienti con panNET resistenti alla terapia con derivati di rapamicina veniva interrotto precocemente per mancata evidenza di risposta. La PFS mediana era di 5.19 mesi, mentre l'OS mediana di 20.44 mesi [64].

### **Immunoterapia**

*Spartalimumab* è un anticorpo monoclonale diretto contro PD-1 (Programmed Death-1), studiato in un trial multicentrico di fase II in 95 pazienti con G1-G2 GEP-NET e NET toracici ben differenziati e metastatici, e in 21 pazienti con GEP-NEC. Il tasso di risposta risultava limitato sia nei NET che NEC con una risposta oggettiva (OR) del 7.4% e 4.8%, rispettivamente. Tra i NET ben differenziati, quelli toracici presentavano una OR maggiore (16.7%) con stabilità di malattia raggiunta nel 53.3% dei casi. Il profilo di sicurezza di spartalimumab, infine, era coerente con quanto già riportato in altre neoplasie solide. I risultati ottenuti supportano eventuali ulteriori studi più ampi e rigorosi riguardo al potenziale ruolo di spartalimumab soprattutto nei NET toracici [65].

*Pembrolizumab* è un anticorpo monoclonale IgG4 diretto contro PD1, la cui efficacia e sicurezza nei NET avanzati è stata valutata negli studi Keynote-028 e Keynote-158. In particolare, nello studio di fase Ib Keynote-028 pembrolizumab è stato valutato in pazienti con NET avanzati e PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) positivi. LA PFS a 6 mesi e 12 mesi erano rispettivamente di 40% e 27%. L'OR risultava del 12% nei carcinoidi e del 6.3% nei panNET [66].

Una limitata attività antiproliferativa associata ad un accettabile profilo di tossicità, indipendentemente dall'espressione di PD-L1, veniva documentata dal trial Keynote-158, in cui sono stati arruolati 107 pazienti con GEP-NET e NET polmonare ben differenziati ed avanzati [67].

*Toripalimab* (noto anche come JS001 o TAB001) è un anticorpo monoclonale selettivo per il recettore di PD-1. L'efficacia antitumorale è stata dimostrata dal trial multicentrico di fase Ib condotto su 40 pazienti con NEN ( $Ki-67 \geq 10\%$ ) refrattari alla prima linea terapeutica. L'OR era del 20%, il tasso di controllo di malattia (DCR, disease control rate) del 35%, e durata media di risposta di 15.2 mesi. Una percentuale superiore di OR si evidenziava nei pazienti con espressione

di PD-L1  $\geq 10\%$  o elevato carico mutazionale (TMB, tumor mutational burden) rispetto a quelli con PD-L1  $< 10\%$  (50.0% vs 10.7%, P = 0.019) o basso TMB (75.0% vs 16.1%, P = 0.03) [68].

*Nivolumab* è anticorpo monoclonale diretto contro PD1, già approvato come terza linea di terapia (monoterapia) nei pazienti con carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC, small-cell lung carcinoma) in progressione, alla luce dei risultati del trial CheckMate-032 [69].

Lo studio di fase III CheckMate 331 non dimostrava benefici in termini di OS nei pazienti con SCLC refrattari alla prima linea di CHT a base di platino trattati con nivolumab versus CHT di seconda linea (topotecan o amrubicina) [70].

Allo stesso modo, non si riscontravano differenze significative di OS tra nivolumab e placebo nel trial di fase III CheckMate 451 condotto in 834 pazienti con SCLC avanzati [71].

*Atezolimumab* è un anticorpo monoclonale anti-PD-L1, già approvato come prima linea di terapia per SCLC avanzati in associazione a carboplatino ed etoposide. Tuttavia, in uno studio di fase II randomizzato, atezolimumab somministrato come seconda linea di trattamento versus CHT standard nei SCLC recidivati, non risultava associato ad una significativa attività antitumorale [72].

### **Agenti anti-angiogenici**

*Surufatinib* è un TKI selettivo, che inibisce VEGFR 1,2,3, FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) e CSF1R (Colony-Stimulating Factor 1 Receptor). L'effetto antitumorale dovuto alla combinata azione anti-angiogenica ed immunomodulatoria, già dimostrato negli studi preclinici, è stato evidenziato anche nel trial SANET-p. (NCT02589821) All'analisi ad interim i pazienti con G1G2 panNEN avanzati in trattamento con surufatinib presentavano una PFS mediana significativamente maggiore rispetto al placebo (10.9 mesi vs 3.7 mesi, rispettivamente) [73].

Risultati simili si osservavano anche nel trial SANET-ep (NCT02588170) condotto in pazienti con G1-G2 NEN extrapancreatici. La PFS nel braccio surufatinib e placebo risultava rispettivamente di 9.2 mesi e 3.8 mesi. Il profilo di tossicità risultava tollerabile [74].

*Cabozantinib* è un TKI, che agisce legandosi selettivamente ad VEGFR, MET e RET. I risultati incoraggianti in termini di PFS e OR di uno studio clinico di fase II (NCT03375320) in NET pancreatici ed extra-pancreatici venivano confermati anche dal trial di fase 3 CABINET

(NCT03375320) nei NET avanzati in progressione dopo precedente linea terapia (ad eccezione degli SSA). Il trattamento con cabozantinib rispetto al placebo risultava associato ad un prolungamento del PFS. In particolare, nel sottogruppo dei panNET (n=95) la PFS mediana del braccio di capozantinib versus placebo era di 13.8 mesi vs 4.4 mesi ( $p<0.001$ ), e nel sottogruppo dei NET extra-pancreatici (n=203) era di 8.4 mesi vs 3.9 mesi ( $p<0.001$ ), rispettivamente. L'OR nei pazienti trattati con capozantinib risultava del 5% negli extra-panNET e del 19% nei panNET, mentre nel braccio placebo l'OR era di 0%. Il profilo di sicurezza del TKI era compatibile con quanto riportato in letteratura [60], [75].

*Sorafenib* è un TKI in grado di inibire selettivamente RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)/MEK (Mitogen-Activated Protein Kinase), VEGFR, PDGRs, FLT3 (FMS-Like Tyrosine Kinase 3) e c-KIT. Una modera attività antitumorale di sorafenib si documentava in uno studio di fase II in NET metastatici. Gli AE di grado 3-4 venivano riportati nel 43% dei pazienti. La terapia combinate di sorafenib con bevacizumab o everolimus, indagata in diversi studi, non risultava associata a significativa efficacia clinica [76], [77].

*Pazopanib* è un altro TKI, che inibisce VEGFR 1,2 e 3, FGFR 1,3 e 4, PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ , e c-kit. Ad oggi, il ruolo di pazopanib in monoterapia è stato esplorato in diversi studi di fase II. Il trattamento in genere si associava ad una PFS mediana di 11.6 mesi e OS mediana di 24.6 mesi. Il tasso di controllo di malattia risultava del 90.3%, e gli effetti collaterali osservati erano simili a quelli già osservati per altri TKI [78].

*Axitinib* è un TKI di seconda generazione, che inibisce selettivamente VEGFR 1, 2 e 3. In un trial di fase II condotto in 30 pazienti con G1-G2 extra-panNET avanzato, il trattamento con axitinib comportava una PFS mediana e OS mediana di 26.7 mesi e 45.3 mesi. La valutazione dell'efficacia antitumorale, tuttavia, risultava limitata dall'interruzione della partecipazione allo studio di una significativa percentuale di pazienti a causa del profilo di tossicità del farmaco, in particolare ipertensione arteriosa [60], [79].

*Lenvatinib* è un inibitore multichinasico che agisce legandosi a VEGFR 1-2-3, FGFR 1-4, PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$ , e c-KIT. L'efficacia antitumorale di lenvatinib veniva documentata nel trial di fase II TALENT condotto in G1-G2 GEP-NET avanzati, precedentemente trattati con altre terapie a bersaglio molecolare. L'ORR nel gruppo di panNET risultava del 44.2% e nel GI-NET del 16.4%.

La PFS mediana e OS mediana erano rispettivamente di 15.7 mesi e 31 mesi. Il 93.7% dei pazienti ha dovuto ridurre il dosaggio o interrompere il trattamento con lenvatinib a causa degli AE, che si presentavano simili a quelli già osservati per i TKI [80].

### **1.6.5 Chemioterapia**

La chemioterapia rappresenta la strategia terapeutica principale per i GEP-NEC avanzati (localmente avanzati non resecabili o metastatici). Nonostante queste neoplasie presentino una relativa chemiosensibilità, la loro prognosi rimane sfavorevole con una sopravvivenza mediana di circa 7.5 mesi [13].

Il regime chemioterapico di prima scelta raccomandato nei GEP-NEC (Ki-67 > 20%) è a base di *cisplatino o carboplatino (CDDP o CBDCA) + etoposide (VP-16)*, per analogia dei risultati ottenuti nel carcinoma polmonare a piccole cellule, nonostante i dati disponibili in letteratura a riguardo siano limitati e derivanti da studi eterogenei, con bassa dimensione campionaria e protocolli terapeutici differenti [13].

Gli effetti collaterali più comuni della terapia con cisplatino includono mielosoppressione, nausea, vomito, diarrea, insufficienza renale, neurotossicità sensoriale periferica e l'ototossicità. Il profilo di tossicità del carboplatino risulta simile, ma con minore nefrotossicità e vomito. In maniera analoga, anche l'etoposide è associato a mielosoppressione e tossicità gastrointestinale [81].

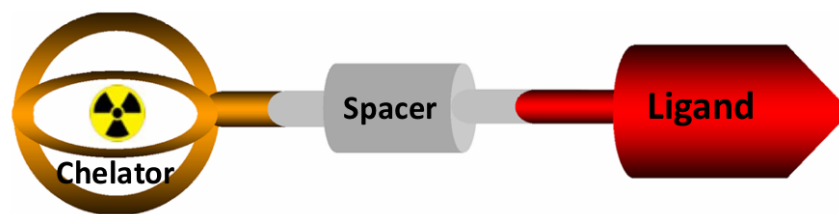
Sulla base del basso livello di evidenza degli studi a disposizione e considerando anche il profilo di tossicità, regimi alternativi al *platino/etoposide e contenenti temozolomide (TMZ)* potrebbero rappresentare un'alternativa terapia sistemica di prima linea [13].

Ad oggi la sequenzialità terapeutica nei GEP-NEC avanzati in progressione dopo la prima linea con cis/carboplatino + etoposide non è ancora ben definita. Una rapida progressione di malattia in questa coorte di pazienti è stata osservata fino al 30% dei casi con una PFS di 4-5 mesi [82].

Nella pratica clinica regimi chemioterapici di seconda linea possono includere le fluoropirimidine in associazione a irinotecan (FOLFIRI), oxaliplatino (FOLFOX/CAPOX) o temozolomide (CAPTEM) [13], [82].

## 1.7 LA TERANOSTICA NELLE NEN

La teranostica rappresenta uno degli sviluppi più rilevanti nella moderna gestione dei NEN (neuroendocrine neoplasms), in particolare dei NET gastroenteropancreatici (GEP-NET), poiché consente di integrare in un unico percorso clinico la diagnosi molecolare e il trattamento mirato. Il termine deriva dall'unione di "therapy" e "diagnostics" e descrive una strategia in cui lo stesso bersaglio biologico viene utilizzato prima per identificare la malattia e successivamente per trattarla. Nei NET ben differenziati questo bersaglio è rappresentato prevalentemente dai recettori della somatostatina (SSTR), soprattutto il sottotipo SSTR2, fortemente espresso sulla superficie delle cellule neoplastiche. Tale caratteristica biologica consente l'impiego di analoghi della somatostatina marcati con radionuclidi differenti: radionuclidi diagnostici per la visualizzazione delle lesioni e radionuclidi terapeutici per l'irradiazione selettiva del tumore. Questo approccio costituisce uno dei più chiari esempi di medicina personalizzata in oncologia, poiché la decisione terapeutica viene guidata direttamente dal profilo biologico del tumore e dalla sua dimostrata avidità recettoriale [83].



**Figura 7.** Schema della struttura di un composto teranostico.

I composti teranostici sono costituiti da un ligando specifico (spesso un analogo peptidico, come **octreotate**, **OPS-201/OPS-202**, **exendin-4**, ecc.) che riconosce il recettore bersaglio, da uno **spaziatore** (ad esempio l'**acido aminoesanoico**, **Ahx**) che collega il ligando al **chelante** (ad esempio **DOTA**, **NODAGA**, **DTPA**, ecc.), il quale a sua volta è in grado di complessare e stabilizzare il radioisotopo [83].

Vengono utilizzati diversi radioisotopi per differenti applicazioni:

- **<sup>111</sup>In (Indio-111)**: emettitore gamma utilizzato per la **SPECT/TC**.
- **<sup>68</sup>Ga (Gallio-68)**: emettitore di positroni utilizzato per la **PET/TC**.
- **<sup>177</sup>Lu (Lutezio-177)**: emettitore beta e gamma utilizzato a scopo terapeutico.
- **<sup>225</sup>Ac (Attinio-225)**: emettitore alfa utilizzato nella **terapia con particelle alfa**.

La pratica standard attuale comprende la co-registrazione dell'imaging molecolare (PET) o della tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) con l'imaging morfologico, come la tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM). Questo consente una migliore localizzazione delle lesioni. Somministrando invece un radioisotopo  $\beta$ -emittente, ad esempio il Lutezio-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ), lo stesso principio viene applicato nella terapia radionuclidica mirata, la cosiddetta peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), che ha dimostrato di prolungare la progression-free survival nei pazienti con NEN del midgut metastatici [83].

Sulla base dello stesso principio biologico (l'espressione recettoriale sulle cellule tumorali), i NEN possono quindi essere diagnosticati, localizzati e trattati utilizzando lo stesso peptide, marcato alternativamente con un radioisotopo diagnostico o terapeutico (approccio teranostico) [83].

### **1.7.1 Imaging PET/CT nelle NEN: PET dotatoc e FDG**

Dal punto di vista diagnostico, la PET/TC con analoghi della somatostatina marcati con Gallio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC) rappresenta oggi il gold standard per la valutazione dei GEP-NET ben differenziati. Rispetto alla scintigrafia recettoriale tradizionale con Octreoscan®, la PET con  $^{68}\text{Ga}$  garantisce una sensibilità e una risoluzione nettamente superiori, permettendo una più accurata stadiazione iniziale, la ricerca del tumore primitivo occulto, il restaging dopo progressione e la rivalutazione terapeutica. La PET recettoriale consente inoltre di verificare l'intensità dell'espressione di SSTR, requisito fondamentale per la candidabilità alla PRRT. Generalmente si considera idoneo il paziente che presenta una captazione tumorale almeno superiore a quella del fegato sano (criterio qualitativo derivato dal Krenning score adattato alla PET). La metodica ha inoltre un ruolo prognostico: un'elevata captazione recettoriale è spesso associata a maggiore differenziazione e migliore risposta alla terapia radiorecettoriale

Nei tumori ad alto grado (G3) e nei carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati (NEC), la sola PET con  $^{68}\text{Ga}$  può non essere sufficiente, poiché la perdita di differenziazione si accompagna spesso a ridotta espressione dei recettori della somatostatina. In questi casi assume particolare importanza la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG, che valuta invece il metabolismo glucidico e identifica le lesioni biologicamente più aggressive. La combinazione delle due metodiche ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-PET e  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET) permette di definire meglio l'eterogeneità intratumorale, distinguendo le componenti ancora suscettibili di PRRT da quelle più aggressive che richiedono

strategie sistemiche differenti, come la chemioterapia citotossica. Questo concetto di “dual tracer imaging” è oggi sempre più rilevante nella pratica clinica e rappresenta un importante strumento prognostico e decisionale [83].

### **1.7.2 Terapia con radioligandi nelle NEN: il <sup>177</sup>Lu-DOTATATE**

L'applicazione terapeutica principale della teranostica nei GEP-NET è rappresentata dalla peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), in particolare con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera®). Questo radiofarmaco utilizza lo stesso analogo della somatostatina impiegato nella diagnostica PET, ma lo associa al Lutezio-177, un radionuclide β-emittente capace di rilasciare radiazioni ionizzanti direttamente all'interno delle cellule tumorali recettore-positive. Il legame con SSTR2 determina l'internalizzazione del complesso e l'irradiazione selettiva della cellula neoplastica, con danno al DNA e induzione di morte cellulare, limitando relativamente il danno ai tessuti sani circostanti. Il <sup>177</sup>Lu presenta caratteristiche favorevoli rispetto ad altri radionuclidi come <sup>90</sup>Y: minore tossicità renale, migliore profilo di sicurezza e contemporanea emissione gamma utile anche per il monitoraggio dosimetrico post-terapia [84].

Secondo le linee guida AIOM ed ESMO, la PRRT è indicata principalmente nei pazienti affetti da NET G1-G2 ben differenziati, metastatici o non resecabili, in progressione di malattia dopo terapia con analoghi della somatostatina e con documentata positività all'imaging recettoriale. I tumori più frequentemente trattati sono quelli dell'intestino tenue e del pancreas, ma l'indicazione può estendersi anche ad altre sedi selezionate. Prima del trattamento è necessaria una valutazione accurata della funzione renale, epatica e midollare, poiché i principali organi a rischio sono il rene e il midollo osseo. Durante la somministrazione viene effettuata una concomitante infusione di aminoacidi (lisina e arginina) per ridurre il riassorbimento tubulare renale del radiofarmaco e limitare la nefrotossicità. Il trattamento standard prevede generalmente quattro cicli ogni 8 settimane, sebbene la personalizzazione del percorso terapeutico sia oggi oggetto di crescente interesse [5], [13].

Lo studio **NETTER-1** ha rappresentato il trial registrativo fondamentale che ha portato all'approvazione della PRRT con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Si trattava di uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato <sup>177</sup>Lu-DOTATATE associato a octreotide LAR 30 mg versus octreotide LAR ad alte dosi (60 mg) in pazienti con NET del piccolo intestino avanzati, metastatici e progressivi. I risultati hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di progressione o morte, con un netto miglioramento della progression-free survival e una maggiore percentuale di

risposta obiettiva nel braccio PRRT. È stato inoltre osservato un miglioramento della qualità di vita, in particolare sul controllo della diarrea, del flushing e della fatigue, aspetti estremamente rilevanti nei pazienti con sindrome carcinoide. Il trial ha quindi consolidato la PRRT come standard terapeutico nelle forme avanzate SSTR-positive [85].

Nello studio **NETTER-2**, la combinazione di <sup>177</sup>Lu-Dotatate con Octreotide LAR 30 mg ha evidenziato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 43%, significativamente superiore rispetto al 9,3% osservato nel braccio di controllo trattato con Octreotide LAR 60 mg. Tale risposta rappresenta uno dei valori più elevati riportati in letteratura per pazienti affetti da tumori neuroendocrini (NET) gastroenteropancreatici ben differenziati di grado 2–3. Il profilo di sicurezza della terapia è risultato complessivamente favorevole; è stato segnalato un solo caso di sindrome mielodisplastica, una tossicità nota della terapia con radioligandi, mentre è attualmente in corso un follow-up prolungato per il monitoraggio delle neoplasie ematologiche secondarie. Prima dell'avvento dello studio Netter-2, le opzioni terapeutiche per questa specifica popolazione di pazienti erano limitate e supportate esclusivamente da dati retrospettivi. In questi, i tassi di risposta agli analoghi della somatostatina in prima linea erano inferiori e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana variava tra 4 e 8 mesi. Altre strategie terapeutiche utilizzate in tale contesto includevano regimi chemioterapici alchilanti, quali capecitabina associata a temozolomide, con ORR riportati tra il 27,3% e il 51% in analisi retrospettive multicentriche.

Gli effetti collaterali della PRRT sono generalmente gestibili e la terapia è considerata ben tollerata, ma non priva di tossicità. Gli effetti acuti più comuni comprendono nausea e vomito, spesso correlati più all'infusione aminoacidica che al radiofarmaco stesso, oltre a fatigue transitoria e modeste citopenie. Le tossicità tardive più rilevanti riguardano il danno renale cronico e la mielotossicità cumulativa, con raro rischio di sindromi mielodisplastiche o leucemie secondarie. Per questo motivo è fondamentale un follow-up ematologico e nefrologico prolungato. La selezione accurata del paziente e la gestione multidisciplinare risultano quindi essenziali per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio [84].

Negli ultimi anni la ricerca si è concentrata sul potenziamento della teranostica attraverso nuove strategie. Una delle principali aree di sviluppo riguarda il retreatment con PRRT nei pazienti che avevano inizialmente risposto e successivamente presentano progressione, con risultati promettenti in termini di controllo di malattia. Parallelamente si sta studiando l'impiego più precoce della PRRT nel percorso terapeutico, anche prima delle targeted therapies o della

chemioterapia. Grande interesse è rivolto anche ai radionuclidi  $\alpha$ -emittenti, come Actinio-225 e Piombo-212, che potrebbero offrire una maggiore efficacia biologica grazie a un più elevato trasferimento lineare di energia e minore danno ai tessuti circostanti. Un altro ambito innovativo è rappresentato dagli antagonisti dei recettori della somatostatina, che sembrano garantire una maggiore captazione tumorale rispetto agli agonisti tradizionali. Infine, l'identificazione di nuovi target molecolari, come il recettore GLP-1 negli insulinomi o CXCR4 nelle forme più aggressive, apre prospettive future di espansione della teranostica oltre i classici NET SSTR-positivi [83].

La teranostica dei GEP-NET rappresenta dunque un modello paradigmatico di oncologia di precisione, in cui diagnosi, prognosi e terapia vengono integrate in un unico processo decisionale. L'obiettivo non è soltanto il controllo della malattia, ma la personalizzazione del trattamento sulla base delle caratteristiche biologiche del tumore, con il vantaggio di migliorare sia gli outcome oncologici sia la qualità di vita del paziente. In un contesto in cui i NET presentano spesso una storia naturale lunga e complessa, la teranostica costituisce oggi uno degli strumenti più efficaci per una gestione realmente individualizzata.

### ***Evidenze a supporto dell'uso del Lutathera nei GEPNET***

Il Lutathera ha un'alta affinità per gli SSTR2. Sebbene alla concentrazione utilizzata (circa 10  $\mu\text{g/mL}$  in totale, sia per la forma libera sia per quella marcata), il peptide Oxodotreotide non eserciti alcun effetto farmacodinamico clinicamente rilevante, esso si lega alle cellule che sovraesprimono i recettori SSTR2. Il Lutezio-177 [ $^{177}\text{Lu}$ ] è un radionuclide a emissione  $\beta^-$  con profondità massima di penetrazione nel tessuto di 2,2 mm (profondità media di penetrazione 0,7 mm), sufficiente per danneggiare le cellule tumorali target con limitato effetto sulle cellule normali vicine. Sono stati pubblicati numerosi studi che hanno testato l'impiego del Lutathera in pazienti affetti da GEP-NET; tuttavia, sono stati lo studio NETTER-1 [85] [86] ed un ampio studio olandese di sicurezza ed efficacia [87] (entrambi pubblicati nel 2017) che hanno fornito le basi per l'approvazione del trattamento con Lutathera da parte di FDA, EMA e AIFA. Il NETTER-1 [85] [86] è uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, a gruppi paralleli, nel quale sono stati reclutati pazienti con NET del piccolo intestino G1 o G2 metastatici o localmente avanzati, non operabili ed in progressione dopo terapia di prima linea con Octreotide a lunga durata (long acting) d'azione (20-30 mg), con elevata espressione di SSTR2. I 229 pazienti reclutati sono stati trattati con Lutathera in 4 somministrazioni ogni 8 settimane (dose cumulativa: 29.6 GBq) in aggiunta a long-acting Octreotide 30 mg per il controllo dei sintomi (n = 117) vs. long-acting Octreotide 60 mg ogni 4 settimane (n = 114). Nello studio, la risposta alla terapia è stata valutata ogni 12

settimane secondo i criteri Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 con Progression-Free Survival (PFS) come endpoint primario. Sono stati definiti inoltre alcuni endpoint secondari quali frequenza di risposta obiettiva (Objective Response Rate, ORR), sopravvivenza globale (Overall, Survival, OS), sicurezza e profilo di tossicità. La percentuale di PFS a 20 mesi è stata del 65.2% nel braccio sperimentale vs. 10.8% nel braccio di controllo (95%CI: 50-76.8), con una PFS mediana non raggiunta nel braccio sperimentale (95%CI: 5.8-9.1) vs. 8.4 mesi nel braccio di controllo (HR: 0.21; 95%CI: 0.13-0.33). La riduzione del rischio di progressione o morte nel braccio sperimentale è stato del 79% rispetto al braccio di controllo. Il tasso di ORR è stato del 18% nel braccio sperimentale vs. 3% nel braccio di controllo. Da notare che i pazienti con un più esteso carico tumorale epatico non hanno ottenuto lo stesso beneficio in termini di PFS [87] [86]. Gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati simili nei due gruppi; tuttavia, neutropenia, trombocitopenia e linfopenia transitorie di grado 3 o 4 sono state riportate rispettivamente nell'1%, 2% e 9% dei pazienti nel gruppo sperimentale rispetto a nessun paziente nel gruppo controllo. Non c'è stata, infine, nessuna evidenza di tossicità renale. Un paziente (0,9%) che aveva una storia di gammopatia monoclonale ha sviluppato citopenia e la successiva biopsia ha rilevato cambiamenti istologici coerenti con sindrome mielodisplastica possibilmente correlata alla terapia sperimentale. Allo studio NETTER-1 sono state mosse alcune critiche, tra cui l'inclusione nel braccio di controllo di uno schema terapeutico con analogo della somatostatina a dose superiore rispetto a quella approvata (necessario, tuttavia, per evitare che i pazienti allocati nel braccio di controllo ricevessero la medesima terapia esitata in progressione). Lo studio non fornisce inoltre dati circa il numero di pazienti con sindrome clinica associata alla neoplasia e dati relativi all'impatto della RLT con Lutathera in pazienti affetti da NET di grado elevato. I risultati dell'analisi finale dello studio NETTER-1, condotta dopo 5 anni dal reclutamento dell'ultimo paziente [88] [86] hanno dimostrato una OS mediana nel braccio sperimentale pari a 48 mesi (95%CI: 37.4-55.2) vs. 36.3 nel braccio di controllo (95%CI: 25.9-51.7) (HR: 0.84, p = 0.30). Sebbene tale differenza non sia risultata statisticamente significativa, questo risultato potrebbe essere stato inficiato da un'elevata percentuale di cross-over. Infatti, 41/114 pazienti (36%) inizialmente allocati nel braccio di controllo hanno ricevuto il trattamento con Lutathera durante il follow-up, in seguito a progressione. Il calcolo della sopravvivenza globale mediana, corretta tenendo conto del cross-over è risultata pari a 30.9 mesi nel gruppo di controllo. Nonostante questi risultati non statisticamente significativi, c'è stata una differenza tra i due gruppi di trattamento con un miglioramento della OS mediana di 11.7 mesi in favore del Lutathera, dato da considerarsi clinicamente rilevante. Infine, non sono stati segnalati nuovi eventi avversi gravi correlati al trattamento durante il follow-up a lungo termine a 5 anni rispetto ai dati della pubblicazione

iniziale. Le analisi dell'impatto sulla qualità della vita hanno dimostrato un vantaggio della RLT con Lutathera vs. long-acting Octreotide 60 mg nel ritardo del deterioramento dello stato di salute globale, del physical e del role functioning, nonché dei sintomi specifici della malattia tra cui affaticamento, diarrea e dolore [89]. Lo studio di Brabander e colleghi [87] [86] è stato condotto su una casistica mista di 610 pazienti NET che hanno ricevuto un trattamento con Lutathera. Sono stati inclusi nell'analisi di efficacia i pazienti che hanno ricevuto almeno 3 cicli di Lutathera (n = 443). La PFS mediana in questo gruppo di pazienti è risultata pari a 28 mesi, il tempo di progressione mediano pari a 36 mesi e l'OS mediana pari a 63 mesi. Il tasso di risposta obiettiva è risultato del 39% mentre la stabilità di malattia è stata raggiunta nel 43% dei pazienti. Nel sottogruppo di pazienti sottoposto a RLT dopo progressione di malattia in corso di trattamento con analogo freddo (54% della coorte di efficacia), la PFS mediana è risultata pari a 30 mesi, il tempo di progressione mediano pari a 36 mesi e l'OS mediana 58 mesi. Dalle analisi di sicurezza, la mielosoppressione di grado 3/4 è stata riscontrata nel 10% dei casi. Il 5% dei pazienti ha manifestato trombocitopenia di grado 3/4, il 5% ha manifestato leucopenia di grado 3/4 mentre il 4% ha manifestato anemia di grado 3. Sindrome mielodisplastica e leucemia acuta si sono verificate rispettivamente nell'1.5% e nello 0.7% dei pazienti. Solo lo 0.4% dei pazienti ha manifestato nefrotossicità di grado 3/4. Sebbene nel NETTER-1 siano stati inclusi solo pazienti midgut, l'approvazione di Lutathera è stata estesa anche ai NET pancreatici (panNETs) anche in virtù dei risultati di questo studio, che ha reclutato una casistica mista, comprendente anche pazienti affetti da panNETs [87]. Per quanto riguarda i GEP-NET di alto grado, una recente revisione della letteratura [90] ha raccolto i quattro studi attualmente disponibili in cui > 10 pazienti affetti da NET G3 o NEC dotati di elevata espressione recettoriale sono stati trattati con Lutathera prevalentemente come terapia di seconda/terza linea. Tre studi hanno mostrato risultati simili con tassi di risposta (31-41%) e tassi di controllo della malattia (69-78%) promettenti. PFS (11-16 mesi) e OS (22-46 mesi) hanno raggiunto i risultati migliori nei pazienti con Ki-67 < 55%. In particolare, la PFS è risultata pari a 19 mesi in NET G3, 11 mesi nei NEC con basso Ki-67 ( $\leq 55\%$ ) e 4 mesi nei NEC ad alto Ki-67 ( $> 55\%$ ). Sulla base di tali risultati, le linee guida ENETS [41] raccomandano di considerare la RLT con Lutathera nei pazienti con NET G3 ben differenziati e nei pazienti con NEC ad elevata espressione recettoriale. Per contro, le linee guida North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) [91] non raccomandano l'impiego della RLT in questo sottogruppo di pazienti in relazione alle ancora limitate evidenze disponibili. Risultati più robusti saranno disponibili con la pubblicazione di nuovi studi prospettici di fase III come il NETTER-2 (confronto tra analogo ad alta dose vs. Lutathera in prima linea in pazienti con GEP-NET G2-G3 con Ki67  $\geq 10$  e  $\leq 55\%$  [NCT03972488]) ed il COMPETE (confronto tra

Everolimus e [177Lu]LuDOTATATOC in pazienti con GEP-NET, inoperabili, in progressione e positivi ai recettori per la somatostatina [NCT03049189]). In relazione ai differenti criteri di inclusione e al differente disegno rispetto al NETTER-1 [85] [86] la pubblicazione di tali risultati potrebbe esitare in un'estensione all'indicazione e alle modalità di impiego del Lutathera nella pratica clinica nei prossimi anni. In particolare, lo studio NETTER-2 prevede l'impiego del Lutathera come trattamento di prima linea nei GEP-NET G2-G3, l'inclusione di pazienti di età  $\geq$  15 anni e la possibilità del ritrattamento con 2-4 cicli dopo progressione radiologica dopo i primi 4 cicli di Lutathera [NCT03972488]. Tuttavia, al momento della stesura del presente documento, l'impiego clinico del Lutathera in Italia è autorizzato esclusivamente in pazienti con caratteristiche cliniche definite dai criteri di inclusione dello studio registrativo NETTER-1 [85] [86] pertanto quanto riportato nelle sezioni successive si riferisce unicamente a questo setting clinico.

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Studio retrospettivo monocentrico condotto presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Sono stati inclusi pazienti consecutivi con diagnosi istologica di tumore neuroendocrino gastro-entero-pancreatico (GEP-NET), trattati con quattro cicli di [177Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera®) tra maggio 2024 e gennaio 2026.

I criteri di inclusione comprendevano: diagnosi istologica di GEP-NET; completamento di 4 cicli di Lutathera; disponibilità di imaging PET/CT con [68Ga]Ga-DOTATOC e [18F]FDG al basale; disponibilità di dosimetria SPECT/CT per almeno il primo ciclo terapeutico.

### 2.2 SCHEDULA DI TRATTAMENTO CON [177Lu] Lu-DOTATATE

I pazienti sono stati trattati secondo la schedula standard approvata in pratica clinica per la terapia radiorecettoriale (RLT) con [177Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera®), che prevede quattro somministrazioni endovenose a intervalli di 8 settimane ( $\pm 1$  settimana).

Per ciascun ciclo è stata somministrata un'attività di 7,4 GBq di [177Lu]Lu-DOTATATE. Il trattamento è stato eseguito secondo le raccomandazioni internazionali, con adeguata protezione renale mediante infusione concomitante di aminoacidi.

### 2.3 TIMELINE E MODALITÀ DI ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI PET/CT e SPECT/CT

**PET/CT:** L'imaging PET/CT con [68Ga]Ga-DOTATOC e, ove disponibile, con [18F]FDG è stato eseguito entro 2 mesi dall'inizio del trattamento (baseline) e successivamente ai follow-up a 3, 9 e 12 mesi dal completamento della terapia.

**SPECT/CT:** Per la valutazione dosimetrica, le immagini di biodistribuzione sono state acquisite mediante sistema SPECT/CT (Discovery NM/CT 860, GE Healthcare), dotato di collimatori a media energia ad alta risoluzione (MEHR), con finestra energetica centrata a 208 keV  $\pm 10\%$ .

Per ciascun ciclo terapeutico, l'acquisizione è stata eseguita secondo il seguente schema:

- a circa 24 ore: scintigrafia total body  $\pm$  SPECT/CT (tutti i cicli)
- a circa 72–96 ore: scintigrafia total body  $\pm$  SPECT/CT (cicli 1 e 4)
- a circa 7 giorni: scintigrafia total body  $\pm$  SPECT/CT (cicli 1 e 4)

Le acquisizioni planari total body sono state effettuate in proiezione antero-posteriore (matrice 256×256; velocità 10 cm/min).

Le acquisizioni SPECT sono state eseguite con modalità step-and-shoot (30 secondi per step; intervallo angolare 6°; 60 proiezioni totali), matrice 64×64, per una durata di circa 15 minuti per distretto. È stata quindi eseguita una TC a bassa dose per la correzione dell'attenuazione (120 kV; corrente modulata fino a 200 mA in base al BMI).

## 2.4 SELEZIONE E ANALISI DELLE LESIONI TARGET

Per ciascun paziente sono state selezionate fino a cinque lesioni target sulla base del criterio dimensionale (le cinque lesioni di maggior diametro alla TC basale). Complessivamente sono state analizzate 43 lesioni, distribuite come segue: fegato 28 (65%), linfonodi 9 (21%), intestino 3 (7%), osso 2 (5%), altro 1 (2%).

## 2.5 ANALISI DELLE IMMAGINI PET/CT

Le lesioni sono state identificate su immagini PET/CT e segmentate in maniera semiautomatica da un medico nucleare esperto mediante software dedicato (Syngo.via, Siemens Healthineers).

La segmentazione è stata effettuata utilizzando una **soglia del 40%** del SUVmax per ciascuna lesione.

Per ciascuna lesione target sono stati estratti i seguenti parametri semiquantitativi:

- SUVmax
- SUVmean
- MTV (metabolic tumor volume, mL)
- TLG (total lesion glycolysis)

Gli stessi parametri sono stati estratti anche per PET/CT con [<sup>18</sup>F]FDG ove disponibili. Tuttavia, solo 2/43 lesioni (5%) hanno mostrato uptake FDG misurabile al basale, rendendo non praticabile un'analisi sistematica di tali parametri.

## 2.6 DOSIMETRIA SPECT/CT

**Quantificazione e calibrazione:** Per la quantificazione delle immagini SPECT/CT è stato applicato un processo di calibrazione secondo le raccomandazioni internazionali.

È stato utilizzato un calibration factor dedicato per [<sup>177</sup>Lu] pari a 5,92 cps/MBq, determinato sperimentalmente mediante phantom con attività nota. Questo fattore consente la conversione dei conteggi in concentrazione di attività (Bq/mL), tenendo conto dell'efficienza del sistema.

**Correzione del partial volume effect:** In medicina nucleare, il Partial Volume Effect (PVE) è un artefatto legato alla limitata risoluzione spaziale delle apparecchiature PET e SPECT.

In pratica, quando una lesione o una struttura è piccola rispetto alla risoluzione del sistema, l'attività radioattiva presente al suo interno viene "spalmata" sui voxel circostanti. Di conseguenza:

- la lesione appare meno captante di quanto sia realmente (underestimation dell'attività);
- i margini risultano sfumati;
- la dimensione apparente può essere alterata.

Per correggere la sottostima dell'attività dovuta al partial volume effect (PVE), è stato applicato un recovery coefficient (RC), dipendente dalle dimensioni della lesione.

La concentrazione corretta è stata calcolata come:

$$\text{concentrazione corretta} = \text{concentrazione misurata} / \text{RC}$$

**Analisi per lesione e parametri:** Le lesioni sono state segmentate su immagini SPECT/CT mediante software in-house, utilizzando una soglia del 40%.

Per ciascuna lesione sono stati calcolati:

- SUVmax
- SUVmean
- TLV (total lesion volume)
- attività totale lesionale (TLA = SUVmean × TLV)

Le concentrazioni di attività sono state normalizzate per attività somministrata e peso corporeo

**Calcolo della dose:** La dose assorbita è stata calcolata applicando il formalismo MIRD (Medical Internal Radiation Dosimetry), implementato in un software di dosimetria sviluppato in-house.

La biesponenziale vincolata

$$A(t) = A \cdot \exp(-\lambda_{\text{phys}} \cdot t) + B \cdot \exp(-\lambda_{\text{eff}} \cdot t)$$

in cui  $\lambda_{\text{phys}}$  è fissata al decadimento fisico del  $^{177}\text{Lu}$  ( $T_{1/2} = 6,647$  giorni), mentre  $\lambda_{\text{eff}}$ , che incorpora sia il decadimento fisico sia quello biologico, è lasciata libera nel fit. La Time-Integrated Activity Coefficient (TIAC, in MBq·s/MBq) è stata ottenuta integrando analiticamente tale curva sull'intero arco temporale.

Per gli organi a rischio è stato adottato un modello multicompartimentale: la dose assorbita nell'organo target è calcolata come somma dei contributi di tutti gli organi sorgente secondo la formula  $D(\text{target}) = \sum \text{TIAC}(\text{sorgente}) \times S(\text{sorgente} \rightarrow \text{target})$ , dove gli S-values (mGy/MBq·s) sono tratti dalle tabelle MIRD e sono specifici per sesso. La dose così ottenuta viene corretta per la massa paziente-specifica dell'organo tramite il fattore ( $m_{\text{standard}} / m_{\text{paziente}}$ ), dove  $m_{\text{standard}}$  è la massa di riferimento MIRD e  $m_{\text{paziente}}$  è la massa misurata dalla segmentazione delle immagini CT.

Per le lesioni tumorali è stato invece utilizzato un modello monocompartimentale, assimilando ciascuna lesione a una sfera di massa equivalente. Gli S-values lesionali sono stati interpolati da una look-up table (derivata da OLINDA) in funzione della massa della lesione, determinata dalla segmentazione SPECT/CT. La dose assorbita finale (Gy) è stata ottenuta moltiplicando la dose normalizzata (mGy/MBq) per l'attività somministrata al ciclo corrispondente.

## 2.7 VARIABILI DI OUTCOME E INDICATORI DOSIMETRICI

**Variazioni percentuali ( $\Delta\%$ ).** Per ciascun parametro PET e per ciascun timepoint di follow-up è stata calcolata la variazione percentuale rispetto al basale:

$$\Delta\% = (\text{Valore}_{\text{follow-up}} - \text{Valore}_{\text{basale}}) / \text{Valore}_{\text{basale}} \times 100.$$

**Dose retention.** Il rapporto  $\text{Gy}_4/\text{Gy}_1$ , definito come dose assorbita al quarto ciclo divisa per quella al primo ciclo, è stato utilizzato come indicatore della variazione della captazione terapeutica nel corso del trattamento. Un valore  $<1$  indica una riduzione della dose ai cicli tardivi.

## 2.8 ANALISI STATISTICA

Le correlazioni bivariate sono state analizzate mediante coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman ( $\rho$ ), preferito al coefficiente di Pearson per la distribuzione non normale delle variabili.

Le correlazioni parziali di Spearman sono state calcolate mediante residualizzazione dei ranghi, al fine di controllare l'effetto di potenziali confondenti (fenotipo basale).

L'analisi multivariata è stata condotta mediante regressione lineare multipla su variabili standardizzate (z-score), al fine di ottenere coefficienti  $\beta$  confrontabili.

Il confronto tra gruppi indipendenti è stato effettuato con il test U di Mann-Whitney; i confronti appaiati tra cicli successivi con il test di Wilcoxon per ranghi con segno.

Tutte le analisi sono state condotte a livello per-lesione. La non indipendenza delle osservazioni intra-paziente è discussa tra le limitazioni. La significatività statistica è stata fissata a  $p < 0.05$  (bilaterale). Le analisi sono state eseguite con Python 3.12 (librerie SciPy 1.13 e pandas 2.2).

### 3. RISULTATI

#### 3.1 STATISTICHE DESCRITTIVE

La coorte comprendeva 16 pazienti (9 maschi, 7 femmine), con età mediana al trattamento di 73 anni (range 46–84). La sede del tumore primitivo più frequente era il digiuno-ileo (44%), seguita dal pancreas (25%) e da primario occulto (19%). Il grading era prevalentemente G2 (63%), con un Ki-67 mediano del 5% (range 1–20%).

La maggior parte dei pazienti (88%) presentava malattia metastatica all'esordio. Tutti erano stati pretrattati con analoghi della somatostatina, il 56% aveva ricevuto chirurgia e il 19% chemioterapia. Il follow-up mediano dal primo ciclo è stato di 13,1 mesi (range 5,9–20,4).

Le caratteristiche della popolazione sono riassunte nella Tabella 1.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione (n=16). I dati sono espressi come n (%) per le variabili categoriche e mediana (range) per le variabili continue.

Caratteristica	n o mediana	% o range
<b>Dati demografici</b>		
Sesso maschile	9	56%
Sesso femminile	7	44%
Età al trattamento (anni)	73	46–84
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4	18.3–35.3
<b>Sede del primitivo</b>		
Digiuno-ileo	7	44%
Pancreas	4	25%
Occulto	3	19%
Stomaco	1	6%
Altro	1	6%
<b>Grading</b>		
G1	4	25%
G2	12	75%
<b>Ki-67</b>		
Ki-67 mediano (%)	5.0	1.0–20.0
≤2%	3	21%
3–20%	13	79%
<b>Caratteristiche cliniche</b>		
Sindrome da carcinoide	3/15	20%
Tumore funzionante	8/15	53%
Metastasi all'esordio	14/16	88%
<b>Trattamenti precedenti</b>		
Chirurgia/endoscopia	9	56%

Analoghi della somatostatina	16	100%
Everolimus/sunitinib	0	0%
Chemioterapia	3	19%
<b>Trattamento e follow-up</b>		
Durata trattamento (mesi)	5.7	3.6–8.2
Follow-up mediano (mesi)	13.1	5.9–20.4

Nel complesso, i dati descrittivi evidenziano un'elevata eterogeneità sia biologica che dosimetrica a livello lesionale.

I parametri PET Dotatoc basali hanno mostrato un'elevata eterogeneità inter-lesionale. Il SUVmax medio è risultato pari a  $36.0 \pm 22.8$  (mediana 31.4; range 9.3–137.7), con distribuzione marcatamente asimmetrica verso destra, indicativa della presenza di un sottogruppo di lesioni ad altissima espressione recettoriale.

La dose assorbita mediana al primo ciclo è stata di 28.0 Gy (IQR 15.3–44.7), mentre la dose cumulativa totale mediana ha raggiunto 117.8 Gy (IQR 50.7–160.9), confermando un'ampia variabilità dosimetrica tra lesioni.

Dal punto di vista della risposta, il SUVmax Dotatoc ha mostrato una riduzione mediana precoce del 30.7% a 3 mesi, seguita da una sostanziale stabilizzazione ai timepoint successivi (−6.0% a 6 mesi; −1.4% a 12 mesi).

Al contrario, i parametri volumetrici hanno evidenziato una riduzione progressiva e tempo-dipendente ( $\Delta$ MTV: −21.3% a 3 mesi, −36.9% a 6 mesi, −53.6% a 12 mesi), suggerendo una dissociazione temporale tra risposta recettoriale precoce e risposta volumetrica tardiva. Tali dati sono riportati nella Tabella 2.

**Tabella 2.** Variazioni percentuali ( $\Delta$ %) dei parametri PET Dotatoc rispetto al basale.

Parametro	n	Media	Mediana	DS	Min	Max
$\Delta$ SUVmax 3m	33	−30.6	−30.7	37.3	−93.8	+35.2
$\Delta$ SUVmax 6m	27	−11.7	−6.0	35.7	−84.8	+39.2
$\Delta$ SUVmax 12m	18	−11.9	−1.4	40.7	−83.3	+74.8
$\Delta$ MTV 3m	37	−17.2	−21.3	102.2	−100.0	+541.7
$\Delta$ MTV 6m	31	−37.7	−36.9	45.7	−100.0	+118.9
$\Delta$ MTV 12m	21	−52.0	−53.6	36.2	−100.0	+35.3
$\Delta$ TLG 3m	37	−42.1	−56.3	90.5	−100.0	+457.5
$\Delta$ TLG 6m	31	−44.4	−37.1	41.8	−100.0	+52.8
$\Delta$ TLG 12m	21	−54.1	−54.3	36.7	−100.0	+6.5

### 3.2 CORRELAZIONE TRA PARAMETRI PET BASALI E DOSE ASSORBITA

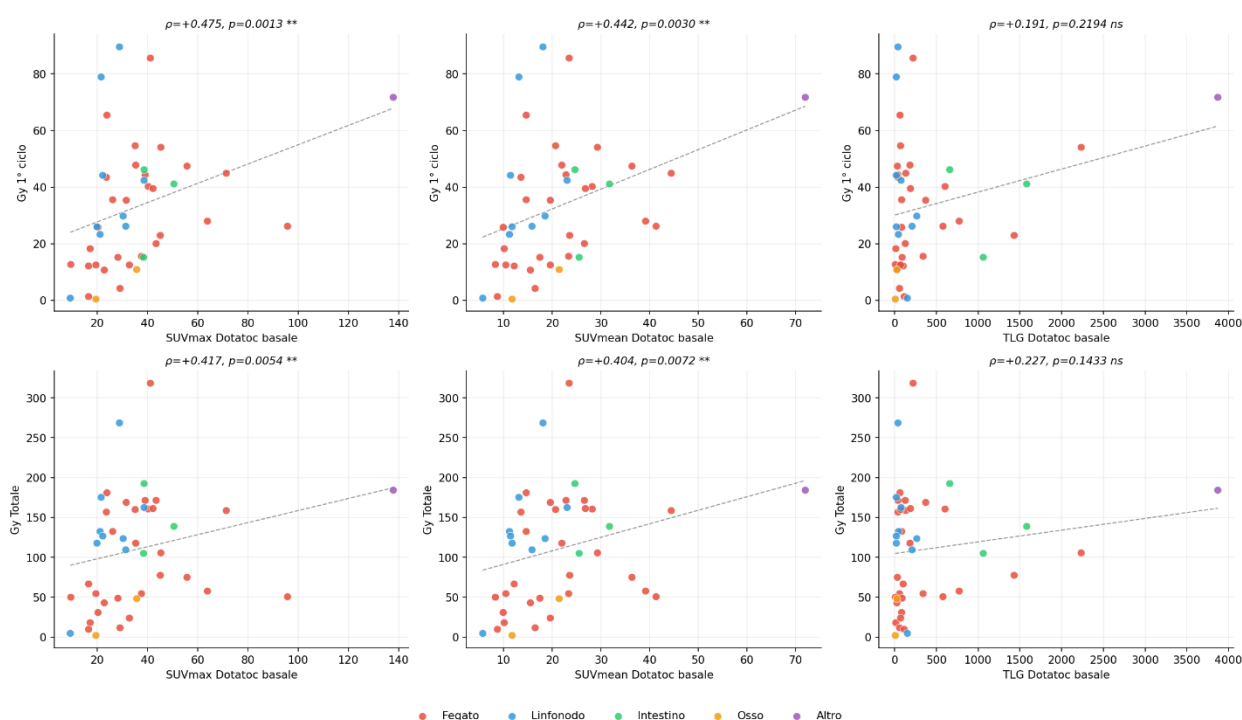
Il SUVmax e il SUVmean Dotatoc basali correlano significativamente con la dose assorbita, sia al primo ciclo ( $\rho=0.475$ ,  $p=0.001$  e  $\rho=0.442$ ,  $p=0.003$  rispettivamente) sia cumulativamente ( $\rho=0.417$ ,  $p=0.005$  e  $\rho=0.404$ ,  $p=0.007$ ). L'MTV e il TLG basali non mostrano correlazioni significative con la dose (Tabella 3). Questi risultati indicano che l'uptake recettoriale per unità di volume, piuttosto che il carico tumorale complessivo, rappresenta il principale determinante della dose assorbita nella RLT.

La subanalisi limitata alle sole lesioni epatiche ( $n=28$ ) mostra correlazioni più forti (SUVmax vs Gy1:  $\rho=0.519$ ,  $p=0.005$ ; SUVmax vs Gy totale:  $\rho=0.420$ ,  $p=0.026$ ), verosimilmente per la riduzione della variabilità legata a sedi diverse (Figura 1).

**Tabella 3.** Correlazioni tra parametri PET Dotatoc basali e dose assorbita (Gy). I valori significativi ( $p<0.05$ ) sono in grassetto.

Parametro	n	Pearson r	p	Spearman $\rho$	p
<b>vs Gy 1° ciclo</b>					
SUVmax	43	+0.346	0.023	<b>+0.475</b>	<b>0.001</b>
SUVmean	43	+0.375	0.013	<b>+0.442</b>	<b>0.003</b>
MTV	43	+0.107	0.496	+0.072	0.648
TLG	43	+0.261	0.091	+0.191	0.219
<b>vs Gy Totale</b>					
SUVmax	43	+0.241	0.119	<b>+0.417</b>	<b>0.005</b>
SUVmean	43	+0.286	0.063	<b>+0.404</b>	<b>0.007</b>
MTV	43	+0.046	0.769	+0.126	0.420
TLG	43	+0.148	0.344	+0.227	0.143

**Correlazione parametri PET Dotatoc basali vs dose assorbita (Gy)**



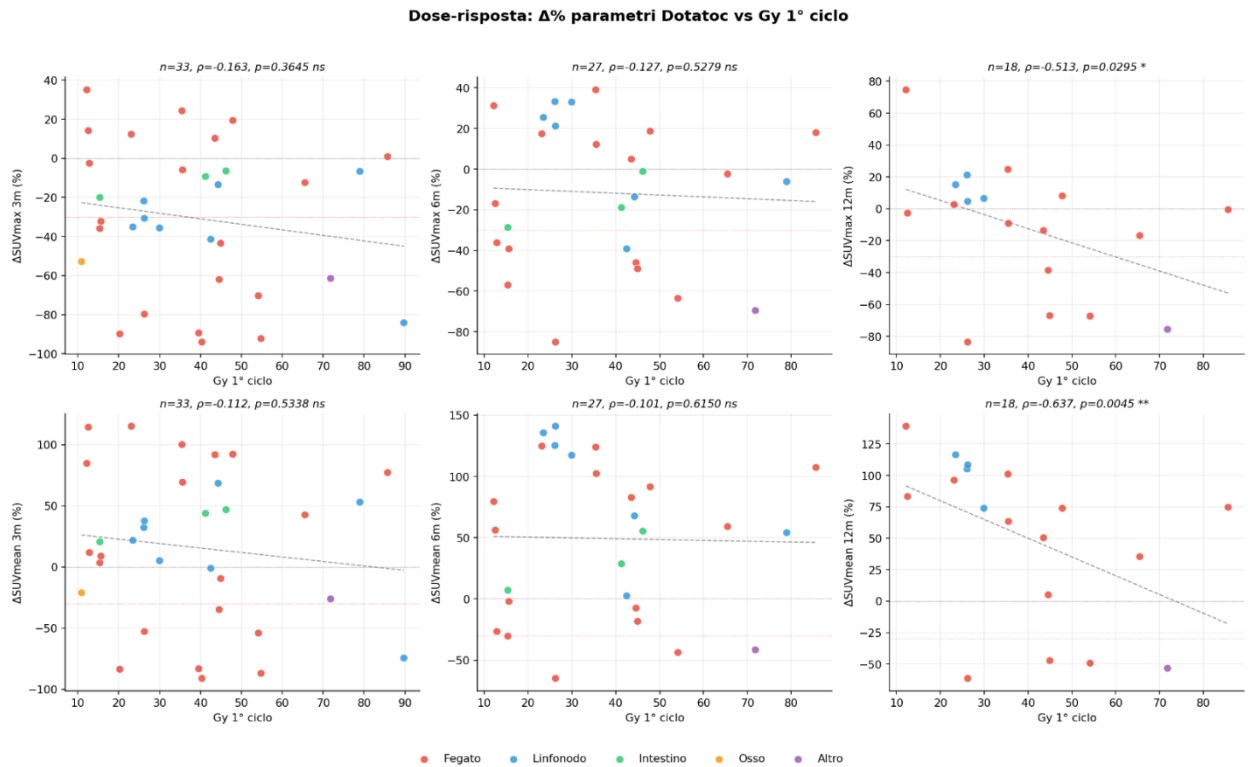
**Figura 8.** Correlazione tra parametri PET Dotatoc basali e dose assorbita (Gy). Riga superiore: vs Gy al 1° ciclo; riga inferiore: vs Gy totale. I punti sono colorati per sede di lesione. La linea tratteggiata rappresenta la regressione lineare.  $\rho$  = Spearman. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

### 3.3 ANALISI DOSE-RISPOSTA

#### 3.3.1 Risposta recettoriale ( $\Delta SUV_{max}$ , $\Delta SUV_{mean}$ )

L'analisi dose-risposta ha evidenziato un comportamento divergente tra parametri recettoriali e volumetrici, suggerendo l'esistenza di meccanismi biologici distinti alla base delle due dimensioni della risposta.

Per quanto riguarda la risposta recettoriale, la correlazione tra dose e variazione del SUV Dotatoc è risultata significativa esclusivamente al follow-up a 12 mesi. Questo dato suggerisce che l'effetto della dose sulla componente recettoriale è ritardato e probabilmente mediato da processi biologici che richiedono tempi più lunghi per manifestarsi.



**Figura 9.** Dose-risposta recettoriale:  $\Delta\%$  SUVmax (riga superiore) e  $\Delta\text{SUVmean}$  (riga inferiore) vs Gy al 1° ciclo, ai tre timepoint di follow-up. La linea rossa tratteggiata indica la soglia di risposta del -30%. La correlazione diventa significativa solo a 12 mesi.

### 3.3.2 Risposta volumetrica ( $\Delta\text{MTV}$ , $\Delta\text{TLG}$ )

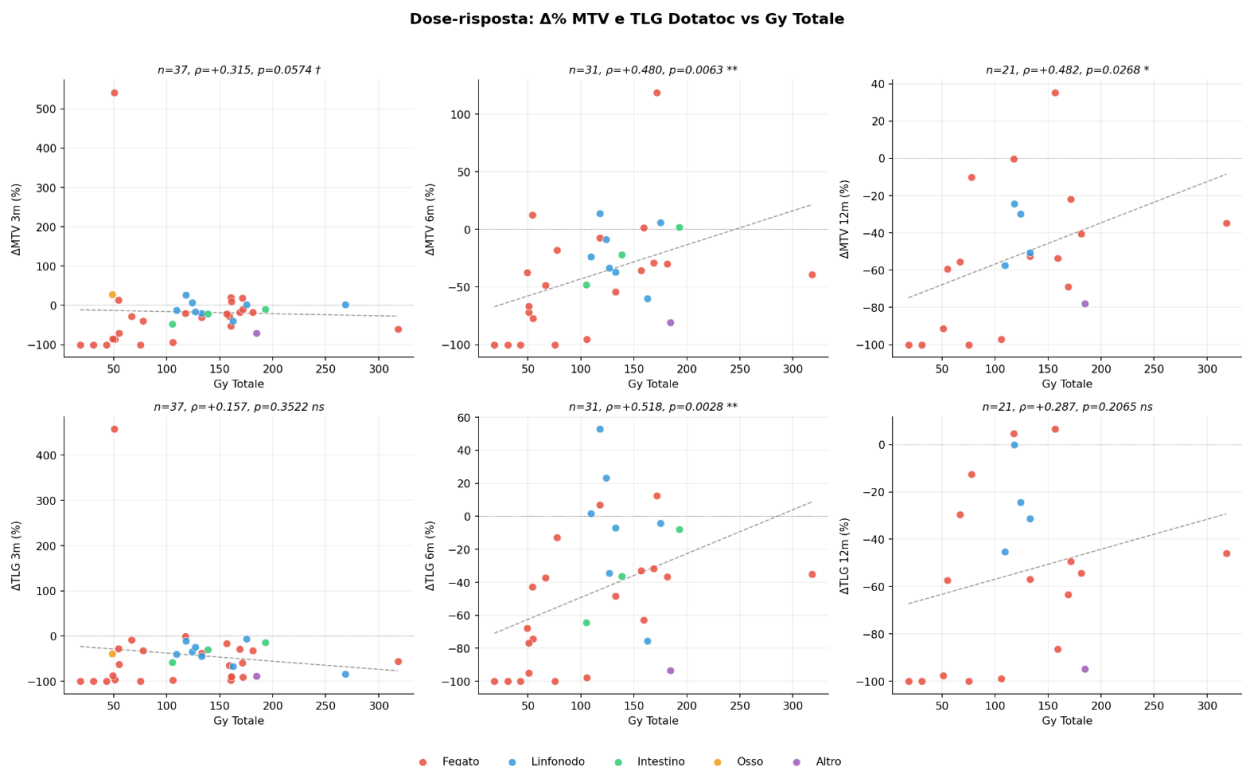
Le variazioni volumetriche mostrano un comportamento controintuitivo rispetto alla risposta recettoriale. L' $\Delta\text{MTV}$  e  $\Delta\text{TLG}$  correlano significativamente con i Gy totali, ma nella direzione positiva:  $\Delta\text{MTV}$  a 6m  $\rho=+0.480$  ( $p=0.006$ ),  $\Delta\text{TLG}$  a 6m  $\rho=+0.518$  ( $p=0.003$ ). Le lesioni che assorbono più dose mostrano paradossalmente una minore riduzione volumetrica (Figura 3), suggerendo un possibile effetto dose-dipendente di fenomeni infiammatori o edemigeni post-attinici, in grado di mascherare temporaneamente la riduzione del volume tumorale.

### 3.3.3 Analisi dei confondenti

Per distinguere l'effetto causale della dose dall'effetto confondente del fenotipo basale, sono state calcolate le correlazioni parziali di Spearman controllando per il SUVmax basale e l'MTV basale.

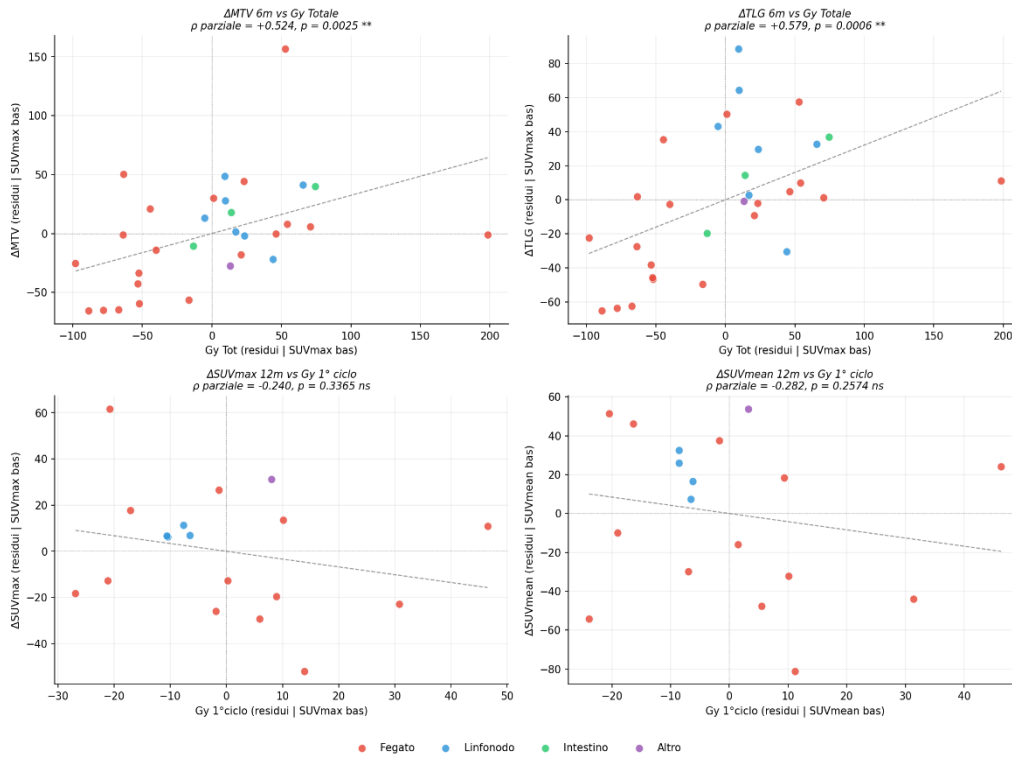
**Risposta recettoriale:** la correlazione tra Gy1 e  $\Delta$ SUVmax a 12m crolla da  $\rho=-0.513$  a  $\rho=-0.240$  (ns) dopo controllo per il SUVmax basale, indicando che l'associazione osservata è in larga parte spiegata da un fenomeno di regressione verso la media. In regressione multipla ( $R^2$  aggiustato = 0.50,  $n=18$ ), l'unico predittore significativo del  $\Delta$ SUVmax a 12m è il SUVmax basale stesso ( $\beta$  standardizzato =  $-0.676$ ,  $p=0.005$ ), mentre la dose assorbita non raggiunge la significatività ( $\beta = -0.166$ ,  $p=0.39$ ).

**Risposta volumetrica:** al contrario, la correlazione tra Gy totale e  $\Delta$ MTV/ $\Delta$ TLG rimane inalterata o si rafforza dopo controllo per SUVmax basale ( $\Delta$ TLG 6m: da  $\rho=+0.518$  a  $\rho=+0.585$ ). In regressione multipla, la dose cumulativa totale è predittore indipendente significativo sia per  $\Delta$ MTV 6m ( $\beta=+0.446$ ,  $p=0.017$ ) sia per  $\Delta$ TLG 6m ( $\beta=+0.489$ ,  $p=0.006$ ). L'effetto paradossale della dose sul volume è quindi genuino e non spiegato dal fenotipo basale (Figura 10).



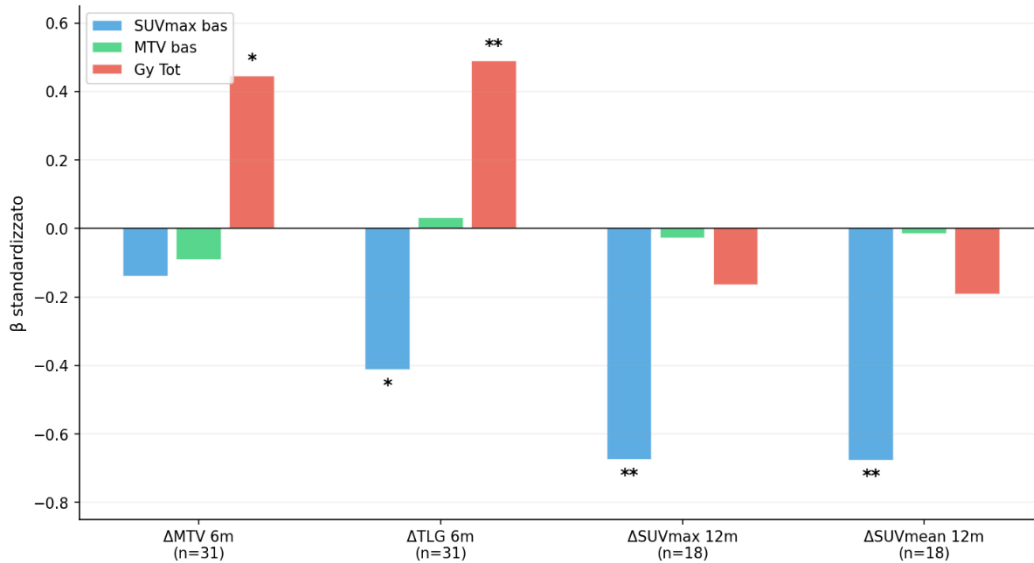
**Figura 10** Dose-risposta volumetrica:  $\Delta\%$  MTV (riga superiore) e  $\Delta$ TLG (riga inferiore) vs Gy totale. Si noti la direzione positiva della correlazione: maggiore dose si associa a minore riduzione volumetrica, suggestiva di edema/infiammazione post-attinica dose-dipendente.

**Effetto indipendente dei Gy su  $\Delta$ MTV e  $\Delta$ TLG  
(residui dopo rimozione effetto SUVmax basale)**



**Figura 11.** Correlazioni parziali (residui dopo rimozione dell'effetto del SUVmax basale). Riga superiore:  $\Delta$ MTV e  $\Delta$ TLG a 6m vs Gy totale — la correlazione rimane significativa, indicando un effetto indipendente della dose. Riga inferiore:  $\Delta$ SUVmax e  $\Delta$ SUVmean a 12m vs Gy 1° ciclo — la correlazione diventa non significativa, indicando confondimento.

**Coefficienti di regressione standardizzati ( $\beta$ )  
 $\Delta = \beta_1 \cdot \text{SUVmax\_bas} + \beta_2 \cdot \text{MTV\_bas} + \beta_3 \cdot \text{Gy}$**



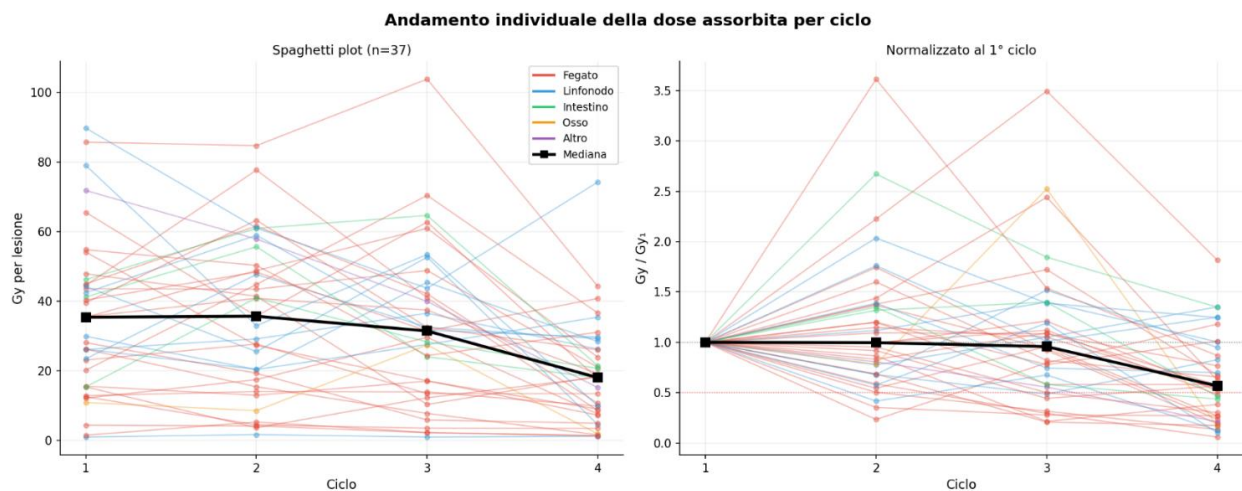
**Figura 12.** Coefficienti di regressione standardizzati ( $\beta$ ). Nei modelli di risposta volumetrica ( $\Delta$ MTV e  $\Delta$ TLG, a sinistra) il preduttore dominante è la dose assorbita (rosso). Nei modelli di risposta recettoriale ( $\Delta$ SUVmax e  $\Delta$ SUVmean, a destra) il preduttore dominante è il SUVmax basale (blu). \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

## 3.4 DINAMICA DOSIMETRICA CICLO-SU-CICLO

### 3.4.1 Andamento della dose per ciclo

L'analisi sulle 37 lesioni con dosimetria completa ai 4 cicli ha evidenziato una dose mediana stabile nei primi tre cicli (28.0, 32.6 e 31.4 Gy; Wilcoxon ciclo 1 vs 2:  $p=0.92$ ; ciclo 2 vs 3:  $p=0.32$ ), seguita da un calo significativo al 4° ciclo (mediana 18.0 Gy; Wilcoxon ciclo 3 vs 4:  $p=0.0003$ ; ciclo 1 vs 4:  $p<0.0001$ ), indicando una relativa stabilità della captazione terapeutica nei primi cicli, seguita da una riduzione significativa nella fase tardiva del trattamento.

Lo spaghetti plot (Figura 13) mostra tuttavia un'eterogeneità notevole nei pattern individuali. Il rapporto Gy4/Gy1 (dose retention) ha mediana 0.57 (media  $0.62 \pm 0.43$ ): il 43% delle lesioni mostra un calo  $>50\%$ , il 35% un calo moderato e il 22% una dose stabile o in aumento. I linfonodi mantengono la dose meglio del fegato (Gy4/Gy1 mediano: 0.95 vs 0.54).



**Figura 13.** Andamento individuale della dose assorbita per ciclo. Sinistra: valori assoluti (Gy) con mediana in nero. Destra: valori normalizzati al 1° ciclo ( $Gy/Gy_1$ ). La linea rossa tratteggiata segna il livello 0.5. I punti sono colorati per sede.

### 3.4.2 Predittori del calo di dose

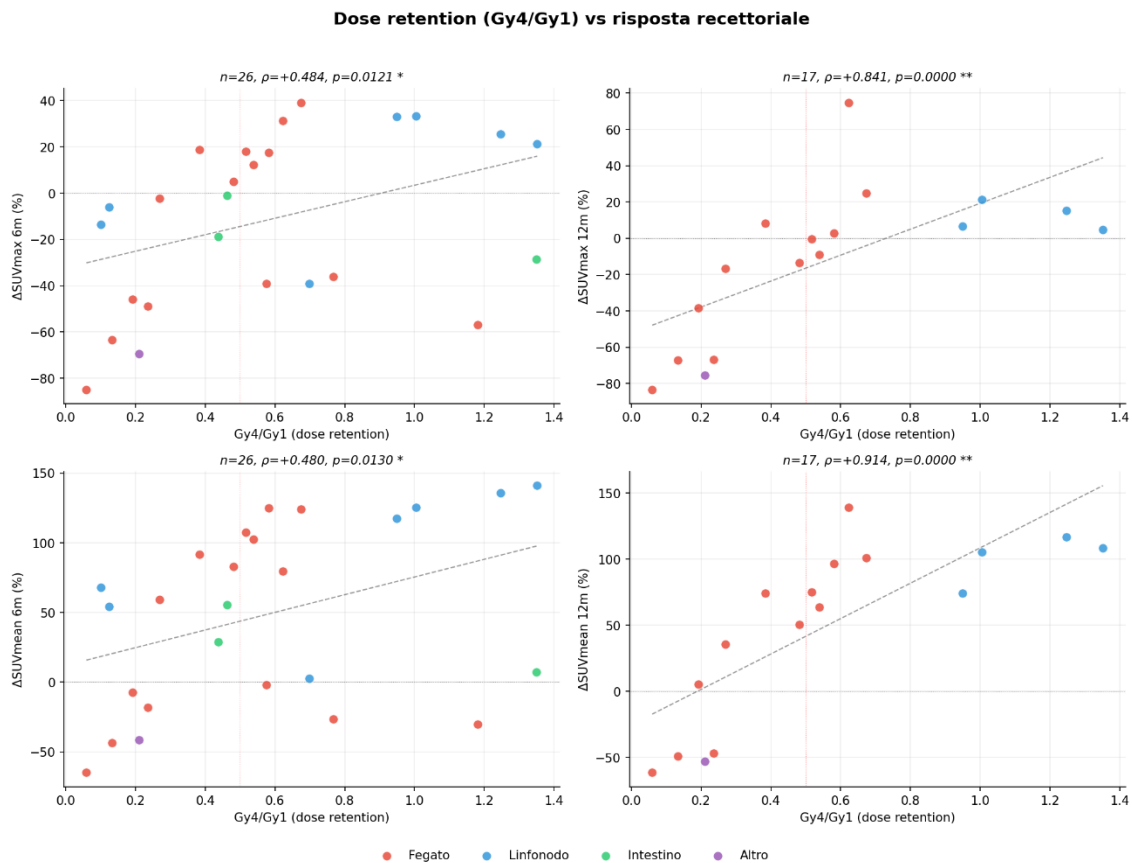
Le lesioni con maggiore calo dosimetrico al 4° ciclo sono quelle con SUVmax basale più alto ( $\rho=-0.339$ ,  $p=0.04$ ) e con dose più alta al primo ciclo ( $\rho=-0.401$ ,  $p=0.01$ ). L'MTV e il TLG basali non predicano il calo ( $p>0.40$ ). Questo pattern è compatibile con un meccanismo di downregolazione recettoriale dose-dipendente: le lesioni con espressione SSTR2 più elevata assorbono più dose al primo ciclo, ciò induce una riduzione dell'espressione recettoriale ai cicli successivi, compatibile con un meccanismo di downregolazione dose-dipendente.

### 3.4.3 Dose retention come biomcatore di risposta

Il risultato più rilevante dello studio è rappresentato dall'identificazione della dose retention ( $Gy_4/Gy_1$ ) come forte predittore della risposta recettoriale al follow-up. Il rapporto  $Gy_4/Gy_1$  correla fortemente con la variazione del SUV Dotatoc:

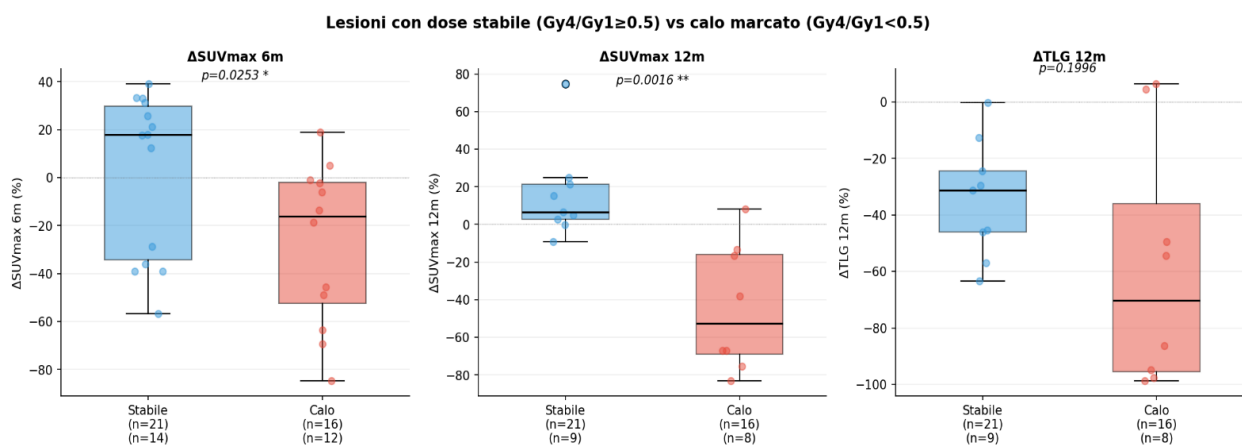
- $\Delta SUV_{max}$  a 6 mesi:  $\rho=+0.484$  ( $p=0.012$ ,  $n=26$ )
- $\Delta SUV_{max}$  a 12 mesi:  $\rho=+0.841$  ( $p<0.0001$ ,  $n=17$ )
- $\Delta SUV_{mean}$  a 12 mesi:  $\rho=+0.914$  ( $p<0.0001$ ,  $n=17$ )

La direzione positiva indica che un  $Gy_4/Gy_1$  basso (calo di dose) si associa a un  $\Delta SUV_{max}$  più negativo (maggiore riduzione dell'uptake recettoriale). La correlazione osservata a 12 mesi ( $\rho=0.914$  per  $\Delta SUV_{mean}$ , Figura 14) è di entità eccezionalmente elevata per dati clinici, suggerendo un legame diretto tra dinamica dosimetrica intra-trattamento e risposta biologica della lesione. Questo risultato supporta il ruolo della dose retention come biomcatore funzionale precoce di risposta, potenzialmente utilizzabile già durante il trattamento.



**Figura 14.** Dose retention ( $Gy_4/Gy_1$ ) vs risposta recettoriale. Le lesioni con calo della dose assorbita al 4° ciclo (valori bassi di  $Gy_4/Gy_1$ ) mostrano la maggiore riduzione di  $SUV_{max}$  e  $SUV_{mean}$  al follow-up. La correlazione raggiunge  $\rho=0.914$  per  $\Delta SUV_{mean}$  a 12 mesi.

La dicotomizzazione per Gy4/Gy1 <0.5 (calo >50%) vs  $\geq 0.5$  (dose stabile) conferma il dato: le lesioni con calo marcato mostrano  $\Delta\text{SUVmax}$  mediano di  $-52.6\%$  a 12 mesi, contro  $+6.6\%$  nelle lesioni a dose stabile (Mann-Whitney  $p=0.002$ ). L'effetto è già rilevabile a 6 mesi:  $\Delta\text{SUVmax}$   $-16.2\%$  vs  $+17.8\%$  ( $p=0.025$ ). La dose retention non correla significativamente con la risposta volumetrica ( $\Delta\text{MTV}$  6m:  $\rho=-0.019$ , ns;  $\Delta\text{MTV}$  12m:  $\rho=+0.206$ , ns), confermando la dissociazione tra le due dimensioni della risposta (Figura 15) e suggerendo che esse riflettano processi biologici distinti.



**Figura 15.** Confronto tra lesioni con dose stabile (Gy4/Gy1  $\geq 0.5$ , blu) e calo marcato (<0.5, rosso). Le lesioni con calo di dose mostrano risposta recettoriale significativamente maggiore ( $\Delta\text{SUVmax}$  12m:  $p=0.002$ ), senza differenze nella risposta volumetrica ( $\Delta\text{TLG}$  12m:  $p=0.20$ ).

## 4. DISCUSSIONE

Questo studio analizza, a livello per-lesione, la relazione tra parametri PET basali, dosimetria lesionale SPECT/CT e risposta molecolare in una coorte monocentrica di 16 pazienti (43 lesioni) con GEP-NET trattati con [177Lu]Lu-DOTATATE. I risultati delineano tre fenomeni distinti, ciascuno con implicazioni cliniche specifiche per la gestione della RLT.

### 4.1 L'UPTAKE RECETTORIALE BASALE PREDICE LA DOSE MA NON LA RISPOSTA

La correlazione tra SUVmax Dotatoc basale e dose assorbita ( $\rho=0.475$ ,  $p=0.001$ ) conferma il razionale dosimetrico della RLT: le lesioni con maggiore espressione recettoriale concentrano più radiofarmaco e assorbono più dose. Questo dato è coerente con quanto riportato da Ilan et al. [92] Jahn et al. [93], [94] e Garske-Román et al. [95] che hanno descritto correlazioni analoghe in coorti più ampie di pazienti trattati con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

Tuttavia, l'analisi multivariata ha rivelato che la correlazione apparente tra dose e risposta recettoriale ( $\Delta\text{SUVmax}$ ) è in larga parte confusa dal fenotipo basale. Dopo controllo per il SUVmax basale, l'associazione dose  $\rightarrow$   $\Delta\text{SUVmax}$  a 12 mesi crolla da  $\rho=-0.513$  a  $\rho=-0.240$ , perdendo la significatività statistica. In regressione multipla, l'unico predittore significativo della variazione del SUVmax è il valore basale stesso ( $\beta=-0.676$ ,  $p=0.005$ ). Questo fenomeno di regressione verso la media, ben noto in epidemiologia, è raramente considerato nel contesto della dosimetria RLT. Le lesioni con SUVmax estremo al basale tendono naturalmente verso valori più centrali al follow-up, indipendentemente dalla dose ricevuta. Questo meccanismo può generare correlazioni dose-risposta spurie in studi che non controllano per il valore basale, suggerendo la necessità di modelli analitici più robusti nell'interpretazione dei dati dosimetrici nella RLT.

### 4.2 IL PARADOSSO VOLUMETRICO: LA PSEUDOPROGRESSIONE POST-ATTINICA

Il risultato più controintuitivo riguarda la risposta volumetrica delle lesioni: le lesioni che assorbono più dose mostrano paradossalmente una minore riduzione dell'MTV e del TLG a 6 mesi. A differenza della risposta recettoriale, questo effetto è genuinamente indipendente dal fenotipo basale — le correlazioni parziali restano significative e anzi si rafforzano dopo il controllo per SUVmax e MTV basali.

L'interpretazione più plausibile è radiobiologica: una dose più elevata può indurre edema post-attinico, infiammazione perilesionale e necrosi, fenomeni che aumentano transitoriamente il volume metabolico misurato dalla PET recettoriale. Questo aumento volumetrico transitorio non

deve essere interpretato come progressione di malattia. Il dato è supportato dall'osservazione che a 12 mesi la riduzione volumetrica mediana raggiunge  $-53.6\%$ , suggerendo una risoluzione del fenomeno infiammatorio nel tempo. Questo fenomeno potrebbe contribuire a spiegare discrepanze tra risposta precoce e outcome a lungo termine osservate nella pratica clinica. Dal punto di vista clinico, questo implica che la valutazione della risposta alla RLT eseguita precocemente (3–6 mesi) basandosi esclusivamente su criteri volumetrici potrebbe sottostimare l'efficacia del trattamento, specialmente nelle lesioni che hanno assorbito le dosi più elevate.

### **4.3 IL CALO DI DOSE AL 4° CICLO: UN MARCATORE DI EFFICACIA**

Il risultato centrale dello studio è l'identificazione della dose retention ( $Gy_4/Gy_1$ ) come forte predittore della risposta nel follow-up. La correlazione raggiunge  $\rho=0.914$  per  $\Delta SUV_{mean}$  a 12 mesi — un valore eccezionalmente alto per dati clinici.

L'interpretazione è coerente con il meccanismo biologico atteso: il calo della dose assorbita tra il primo e l'ultimo ciclo riflette una downregolazione dell'espressione dei recettori SSTR2, indotta dalle radiazioni  $\beta^-$  del  $^{177}Lu$ . La stessa downregolazione recettoriale si manifesta all'imaging PET Dotatoc come riduzione del  $SUV_{max}$  e  $SUV_{mean}$  al follow-up. Il calo di dose alla SPECT e la riduzione del SUV alla PET sono quindi due facce dello stesso fenomeno biologico, osservate con modalità di imaging diverse.

Questo risultato suggerisce una reinterpretazione del significato clinico del calo di dose ai cicli tardivi. Nella pratica clinica, la riduzione della captazione SPECT al 4° ciclo è spesso percepita con preoccupazione, come possibile segno di resistenza terapeutica o di ridotta efficacia. I nostri dati suggeriscono l'opposto: le lesioni con il calo più marcato sono quelle con la risposta recettoriale migliore. Al contrario, le lesioni che mantengono una dose stabile ( $Gy_4/Gy_1 \approx 1$ ) non mostrano riduzione significativa del  $SUV_{max}$ , suggerendo una relativa resistenza al trattamento.

Dal punto di vista clinico, il  $Gy_4/Gy_1$  presenta un vantaggio unico rispetto ad altri biomarcatori di risposta: è disponibile durante il trattamento, senza necessità di attendere il completamento dei 4 cicli e il successivo follow-up. Questo lo rende potenzialmente utile per decisioni terapeutiche in tempo reale: ad esempio, i pazienti con elevata dose retention ai cicli 3–4 potrebbero rappresentare candidati a strategie terapeutiche adattative, inclusa l'estensione del numero di cicli, mentre i pazienti con lesioni in calo hanno probabilmente già raggiunto il massimo effetto terapeutico.

#### **4.4 DISSOCIAZIONE TRA RISPOSTA RECETTORIALE E VOLUMETRICA**

Un elemento chiave emerso dallo studio è la dissociazione tra risposta recettoriale (SUVmax, SUVmean) e risposta volumetrica (MTV, TLG). Le due dimensioni della risposta sono guidate da meccanismi diversi, seguono tempistiche diverse e hanno diversi predittori. La risposta recettoriale è precoce (3 mesi), guidata dal fenotipo basale e correlata alla dose retention; la risposta volumetrica è tardiva (6–12 mesi), indipendente dal fenotipo basale e transitoriamente paradossale nelle lesioni più irradiate.

Questa dissociazione ha implicazioni importanti per la definizione di criteri di risposta alla RLT. I criteri attualmente utilizzati (PERCIST, RECIST) non sono stati sviluppati per la terapia radiorecettoriale e si basano su un singolo parametro (metabolico o dimensionale). I nostri dati suggeriscono che una valutazione multiparametrica, che integri la variazione recettoriale con quella volumetrica e con i dati dosimetrici intra-trattamento, potrebbe migliorare la capacità di valutare l'efficacia della RLT in modo più accurato e biologicamente informato.

#### **4.5 CONFRONTO CON LA LETTERATURA**

Il calo progressivo della dose assorbita ai cicli successivi è stato descritto da diversi gruppi. Roth et al. [96] hanno riportato, nell'ambito dello studio Iluminet su 103 pazienti, un calo medio della dose tumorale del 6–14% per ciclo a seconda del grading. Garske-Román et al. [95] hanno osservato che la dose lesionale al primo ciclo è il miglior predittore della dose cumulativa. Tuttavia, a nostra conoscenza, nessuno di questi studi ha analizzato sistematicamente la relazione tra dose retention e risposta recettoriale al follow-up.

Recentemente, Ilan et al. [97] hanno dimostrato, su 69 lesioni di 32 pazienti dello studio Iluminet, una relazione dose-risposta significativa nei NET G2, con una probabilità del 90% di risposta parziale per dosi cumulative superiori a 135 Gy. Alipour et al. [98] hanno riportato che la dose tumorale predice la risposta radiologica ma non la sopravvivenza, suggerendo che fattori biologici indipendenti dalla dose modulano l'outcome a lungo termine. Il trial LUTADOSE [99] e lo studio LUMEN [100] hanno confermato il valore predittivo della dosimetria al primo ciclo sulla PFS. Tuttavia, nessuno di questi studi ha analizzato sistematicamente il ruolo confondente del fenotipo basale sulle correlazioni dose-risposta come nel presente lavoro.

## 4.6 LIMITAZIONI

**Numerosità campionaria.** Il campione di 16 pazienti (43 lesioni) limita la potenza statistica, in particolare nelle sottanalisi per organo e ai timepoint tardivi. La correlazione osservata ( $\rho=0.914$ ), pur di entità elevata, si basa su sole 17 lesioni e richiede validazione in coorti più ampie.

**Non-indipendenza delle osservazioni.** L'analisi per-lesione tratta ciascuna lesione come osservazione indipendente, ma lesioni dello stesso paziente condividono attività iniettata, metabolismo e biodistribuzione. Un modello a effetti misti con il paziente come variabile random sarebbe più appropriato dal punto di vista statistico, ma non è stato implementato per ragioni di numerosità (rapporto n/k inadeguato per la stima affidabile della varianza inter-paziente).

**Mancanza di dati TC.** I dati relativi al diametro e alla densità delle lesioni alla TC non sono disponibili nel database analizzato, impedendo una valutazione RECIST e una correlazione con la risposta morfologica convenzionale.

**Regressione verso la media.** L'effetto confondente del SUVmax basale sulla risposta recettoriale deve essere interpretato con cautela. La regressione verso la media è un fenomeno statistico atteso, potenzialmente amplificato dalla variabilità di misurazione intrinseca della PET (test-retest variability). Non è possibile escludere completamente che un effetto dose-dipendente genuino sia mascherato dalla collinearità tra SUVmax basale e dose assorbita.

**Endpoint surrogati.** L'analisi si basa su endpoint di imaging (parametri PET), non su endpoint clinici (PFS, OS). La correlazione tra risposta molecolare e outcome clinico nella RLT è documentata ma non universale, e i parametri PET Dotatoc non sono ancora validati come endpoint surrogati in studi randomizzati. L'integrazione con i dati di progressione (disponibili per la coorte, con solo 2 eventi) rappresenta un aspetto che richiederà ulteriori studi con follow-up più prolungato.

## 5. CONCLUSIONI

In una coorte di 16 pazienti con GEP-NET trattati con [177Lu]Lu-DOTATATE, l'analisi per-lesione (n=43) ha evidenziato tre risultati principali:

1. **L'uptake recettoriale basale** (SUVmax, SUVmean Dotatoc) predice la dose assorbita per lesione, ma la correlazione apparente tra dose e risposta recettoriale è largamente confusa da un fenomeno di regressione verso la media. Dopo correzione per il fenotipo basale, il contributo indipendente della dose sulla variazione del SUV non raggiunge la significatività statistica.

2. **La risposta volumetrica** (MTV, TLG) e la risposta recettoriale (SUVmax, SUVmean) sono dissociate e guidate da meccanismi distinti. L'aumento volumetrico transitorio nelle lesioni più irradiate, indipendente dal fenotipo basale, è compatibile con pseudoprogressione post-attinica e suggerisce cautela nella valutazione precoce della risposta su base volumetrica.

3. **Il calo della dose assorbita al 4° ciclo** (dose retention bassa) è un marcatore di efficacia terapeutica, non di fallimento. Il rapporto Gy4/Gy1 mostra una correlazione eccezionalmente forte con la riduzione dell'uptake recettoriale al follow-up ( $p=0.914$  per  $\Delta\text{SUVmean}$  a 12 mesi), configurandosi come un potenziale biomarcatore precoce di risposta, disponibile già durante il trattamento.

Questi dati, se validati su casistiche più ampie e con modelli statistici che tengano conto della struttura gerarchica dei dati, potrebbero contribuire alla personalizzazione della RLT e alla definizione di criteri di risposta multiparametrici per i GEP-NET trattati con terapia radiorecettoriale.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] S. Das and A. Dasari, "Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences?," 2021. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01029-7>.
- [2] G. Klöppel, "Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications," 2017. <https://doi.org/10.1159/000481390>.
- [3] R. M. Ruggeri *et al.*, "Neuroendocrine neoplasms in the context of inherited tumor syndromes: a reappraisal focused on targeted therapies," 2023. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01905-4>.
- [4] A. Dasari *et al.*, "Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States," *JAMA Oncol.*, vol. 3, no. 10, 2017, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
- [5] M. Pavel *et al.*, "Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 31, no. 7, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>.
- [6] Q. Sultana *et al.*, "A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management," 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm12155138>.
- [7] A. C. Rubin de Celis Ferrari, J. Glasberg, and R. P. Riechelmann, "Carcinoid syndrome: Update on the pathophysiology and treatment," 2018. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e490s>.
- [8] T. Okabayashi *et al.*, "Diagnosis and management of insulinoma," 2013. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>.
- [9] C. De Angelis, P. CORTEGOSO VALDIVIA, L. Venezia, M. Bruno, and R. Pellicano, "Diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome in 2018," 2018. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02745-6>.
- [10] W. W. de Herder and J. Hofland, "Vasoactive Intestinal Peptide-Secreting Tumor (VIPoma).," *Endotext*, vol. PMID: 25905195, 2023.
- [11] S. R. Bloom and J. M. Polak, "Glucagonoma syndrome," *Am. J. Med.*, vol. 82, no. 5 SUPPL. 2, 1987, [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90424-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90424-4).
- [12] O. Buchstab and T. Knösel, "Current WHO classification (2022) of neuroendocrine neoplasms," *Radiologie*, vol. 64, no. 7, 2024, <https://doi.org/10.1007/s00117-024-01295-z>.
- [13] Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine AIOM 2024 [https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG311\\_NeoplasieNE\\_agg2025.pdf/fff0f847-36b44bcd-475f-8d589f47a8a9?t=1758012180983](https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG311_NeoplasieNE_agg2025.pdf/fff0f847-36b44bcd-475f-8d589f47a8a9?t=1758012180983)
- [14] R. E. Rossi *et al.*, "Multidisciplinary Approach to the Diagnosis of Occult Primary Neuroendocrine Neoplasm: A Clinical Challenge," 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm12175537>.
- [15] M. Franchina, F. Cavalcoli, O. Falco, M. La Milia, A. Elvevi, and S. Massironi, "Biochemical Markers for Neuroendocrine Tumors: Traditional Circulating Markers and Recent Development—A Comprehensive Review," 2024. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121289>.

- [16] M. Bocchini *et al.*, “Biomarkers for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PanNENs) Management—An Updated Review,” 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00831>.
- [17] J. Hofland and W. W. de Herder, “VIPoma, glucagonoma, and somatostatinoma,” in *Reference Module in Biomedical Sciences*, 2024. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-13825-6.00060-1>.
- [18] P. Komarnicki *et al.*, “Circulating Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Past, Present and Future,” 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11195542>.
- [19] M. Bevere *et al.*, “An Overview of Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Neoplasms: A Clinical Guide,” 2023. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172820>.
- [20] A. Malczewska, L. Bodei, M. Kidd, and I. M. Modlin, “Blood mRNA Measurement (NETest) for Neuroendocrine Tumor Diagnosis of Image-Negative Liver Metastatic Disease,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 104, no. 3, 2018, <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01804>.
- [21] L. Bodei *et al.*, “PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 47, no. 4, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04601-3>.
- [22] I. Virgolini *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*, vol. 37, no. 10, 2010, <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1512-3>.
- [23] A. Sundin *et al.*, “ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging,” in *Neuroendocrinology*, 2017. <https://doi.org/10.1159/000471879>.
- [24] M. F. Bozkurt *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*, vol. 44, no. 9, 2017, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y>.
- [25] N. Mallak, S. R. O’Brien, D. A. Pryma, and E. Mittra, “Theranostics in Neuroendocrine Tumors,” 2024. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000723>.
- [26] G. Melita, S. Pallio, A. Tortora, S. F. Crinò, A. Macrì, and G. Dionigi, “Diagnostic and interventional role of endoscopic ultrasonography for the management of pancreatic neuroendocrine neoplasms,” Jun. 02, 2021, *MDPI*. <https://doi.org/10.3390/jcm10122638>.
- [27] G. N. Stormezand, E. de Meyer, K. P. Koopmans, A. H. Brouwers, G. Luurtsema, and R. A. J. O. Dierckx, “Update on the Role of [18F]FDOPA PET/CT,” 2024. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2024.09.004>.
- [28] Iderina Hasballa 1 , Federica Nista 1 , Anna Arecco 1, Leonardo Della Sala 1, Davide Demontis 1, Mara Boschetti,2, Diego Ferone 1,2, Manuela Albertelli 1,2 Current treatments and innovative approaches in neuroendocrine neoplasm Current and future therapies for neuroendocrine neoplasms.
- [29] F. Cavalcoli, E. Rausa, D. Conte, A. F. Nicolini, and S. Massironi, “Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies?,” 2017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2640>.

- [30] C. R. Criss and M. S. Makary, "Liver-Directed Locoregional Therapies for Neuroendocrine Liver Metastases: Recent Advances and Management," 2024. <https://doi.org/10.3390/currenncol31040154>.
- [31] V. Ambrosini *et al.*, "Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms," 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008>.
- [32] F. Gatto *et al.*, "Biological and biochemical basis of the differential efficacy of first and second generation somatostatin receptor ligands in neuroendocrine neoplasms," 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20163940>.
- [33] A. Faggiano *et al.*, "Ruolo diagnostico, prognostico e predittivo di risposta del NETest nelle neoplasie neuroendocrine," *L'Endocrinologo*, vol. 21, no. 6, 2020, <https://doi.org/10.1007/s40619-020-00795-z>.
- [34] A. La Salvia *et al.*, "Targeting neuroendocrine tumors with octreotide and lanreotide: Key points for clinical practice from NET specialists," 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102560>.
- [35] M. Marasco, E. Dell'Unto, A. Laviano, D. Campana, and F. Panzuto, "Gastrointestinal side effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors: a focused review," 2024. <https://doi.org/10.1111/jgh.16638>.
- [36] E. M. Wolin, "The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors," 2012.
- [37] S. Oziel-Taieb, J. Maniry-Quellier, B. Chanez, F. Poizat, J. Ewald, and P. Niccoli, "Pasireotide for Refractory Hypoglycemia in Malignant Insulinoma- Case Report and Review of the Literature," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 13, 2022, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.860614>.
- [38] B. Camus *et al.*, "Indications of peptide receptor radionuclide therapy (Prtrt) in gastroenteropancreatic and pulmonary neuroendocrine tumors: An updated review," 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10061267>.
- [39] I. Badrane, L. Urso, A. Nieri, M. L. De Rimini, and M. Bartolomei, "La radioligand therapy (RLT) nei tumori neuroendocrini," *L'Endocrinologo*, vol. 25, no. 5, 2024, <https://doi.org/10.1007/s40619-024-01509-5>.
- [40] J. R. Strosberg *et al.*, "177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 22, no. 12, 2021, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00572-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00572-6).
- [41] R. J. Hicks *et al.*, "ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues," in *Neuroendocrinology*, 2017. <https://doi.org/10.1159/000475526>.
- [42] L. Bodei *et al.*, "Erratum to: The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 41, no. 3, 2014, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2454-3>.

- [43] M. Pavel *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,” in *Neuroendocrinology*, 2016. <https://doi.org/10.1159/000443167>.
- [44] S. Singh *et al.*, “[<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study,” *The Lancet*, vol. 403, no. 10446, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00701-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00701-3).
- [45] M. Albertelli *et al.*, “PRRT: identikit of the perfect patient,” 2021. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09581-6>.
- [46] E. Merola *et al.*, “Peritoneal Carcinomatosis in Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Impact and Effectiveness of the Available Therapeutic Options,” *Neuroendocrinology*, vol. 110, no. 6, 2020, <https://doi.org/10.1159/000503144>.
- [47] D. Wild *et al.*, “Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: A pilot study,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 55, no. 8, 2014, 10.2967/jnumed.114.138834.
- [48] R. P. Baum, J. Zhang, C. Schuchardt, D. Müller, and H. Mäcke, “First-in-human study of novel SSTR antagonist <sup>177</sup>Lu-DOTA-LM3 for peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic neuroendocrine neoplasms: Dosimetry, safety and efficacy,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 62, no. 11, 2021, <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258889>.
- [49] E. S. Delpassand *et al.*, “Targeted  $\alpha$ -Emitter Therapy with <sup>212</sup>Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial,” *J. Nucl. Med.*, vol. 63, no. 9, 2022, 10.2967/jnumed.121.263230.
- [50] C. Kratochwil *et al.*, “<sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 41, no. 11, 2014, <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2857-9>.
- [51] P. E. Harris and K. Zhernosekov, “The evolution of PRRT for the treatment of neuroendocrine tumors; What comes next?,” 2022. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.941832>.
- [52] S. Ballal, M. P. Yadav, C. Bal, R. K. Sahoo, and M. Tripathi, “Broadening horizons with <sup>225</sup>Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 47, no. 4, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04567-2>.
- [53] J. C. Yao *et al.*, “Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 6, 2011, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009290>.
- [54] M. H. Kulke *et al.*, “A randomized, open-label, phase 2 study of everolimus in combination with pasireotide LAR or everolimus alone in advanced, well-differentiated, progressive pancreatic neuroendocrine tumors: COOPERATE-2 trial,” *Annals of Oncology*, vol. 28, no. 6, 2017, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx078>.

- [55] J. Capdevila *et al.*, "Phase II Study of Everolimus and Octreotide LAR in Patients with Nonfunctioning Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: The GETNE1003\_EVERLAR Study," *Oncologist*, vol. 24, no. 1, 2019, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0622>.
- [56] A. Koumariou *et al.*, "Efficacy and safety of first-line everolimus therapy alone or in combination with octreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. A hellenic cooperative oncology group (HeCOG) study," *Biology (Basel)*, vol. 9, no. 3, 2020, <https://doi.org/10.3390/biology9030051>.
- [57] S. Pusceddu *et al.*, "The impact of metformin on progression-free survival of patients with advanced pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumor receiving everolimus plus somatostatin analog treatment.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 15\_suppl, 2014, [https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.e15172](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e15172).
- [58] E. Raymond *et al.*, "Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 6, 2011, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003825>.
- [59] A. Pellat *et al.*, "Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms," *Neuroendocrinology*, vol. 107, no. 1, 2018, <https://doi.org/10.1159/000487237>.
- [60] A. La Salvia, P. Espinosa-Olarte, M. D. C. Riesco-Martinez, B. Anton-Pascual, and R. Garcia-Carbonero, "Targeted cancer therapy: What's new in the field of neuroendocrine neoplasms?," 2021, <https://doi.org/10.3390/cancers13071701>.
- [61] T. J. Hobday *et al.*, "Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumors," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 14, 2015, <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2082>.
- [62] R. Salazar *et al.*, "Phase II Study of BEZ235 versus Everolimus in Patients with Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor-Naïve Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *Oncologist*, vol. 23, no. 7, 2018, <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0144>.
- [63] C. E. Chamberlain *et al.*, "A Patient-derived Xenograft Model of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Identifies Sapanisertib as a Possible New Treatment for Everolimus-resistant Tumors," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 17, no. 12, 2018, <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1204>.
- [64] L. Rajdev *et al.*, "A phase II study of sapanisertib (TAK-228) a mTORC1/2 inhibitor in rapalog-resistant advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET): ECOG-ACRIN EA2161," *Invest. New Drugs*, vol. 40, no. 6, 2022, <https://doi.org/10.1007/s10637-022-01311-w>.
- [65] J. C. Yao *et al.*, "Spartalizumab in metastatic, well/poorly differentiated neuroendocrine neoplasms," *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 28, no. 3, 2021, <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0382>.
- [66] J. M. Mehnert *et al.*, "Pembrolizumab for the treatment of programmed death–ligand 1–positive advanced carcinoid or pancreatic neuroendocrine tumors: Results from the KEYNOTE-028 study," *Cancer*, vol. 126, no. 13, 2020, <https://doi.org/10.1002/cncr.32883>.
- [67] J. Strosberg *et al.*, "Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study," *Clinical Cancer Research*, vol. 26, no. 9, 2020, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3014>.

- [68] M. Lu *et al.*, “Efficacy, Safety, and Biomarkers of Toripalimab in Patients with Recurrent or Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multiple-Center Phase Ib Trial,” *Clinical Cancer Research*, vol. 26, no. 10, 2020, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-4000>.
- [69] M. Albertelli *et al.*, “Present and future of immunotherapy in Neuroendocrine Tumors,” 2021. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09647-z>.
- [70] D. R. Spigel *et al.*, “Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆,” *Annals of Oncology*, vol. 32, no. 5, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.071>.
- [71] T. K. Owonikoko *et al.*, “Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 12, 2021, <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02212>.
- [72] J. L. Pujol *et al.*, “A Randomized Non-Comparative Phase II Study of Anti-Programmed Cell Death-Ligand 1 Atezolizumab or Chemotherapy as Second-Line Therapy in Patients With Small Cell Lung Cancer: Results From the IFCT-1603 Trial,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 14, no. 5, 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.008>.
- [73] J. Xu *et al.*, “Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study,” *Lancet Oncol.*, vol. 21, no. 11, 2020, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30493-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30493-9).
- [74] J. Xu *et al.*, “Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study,” *Lancet Oncol.*, vol. 21, no. 11, 2020, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30496-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30496-4).
- [75] J. A. Chan *et al.*, “Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors,” *New England Journal of Medicine*, vol. 392, no. 7, 2025, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2403991>.
- [76] J. A. Chan, R. J. Mayer, N. Jackson, P. Malinowski, E. Regan, and M. H. Kulke, “Phase i study of sorafenib in combination with everolimus (RAD001) in patients with advanced neuroendocrine tumors,” *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 71, no. 5, 2013, <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2118-9>.
- [77] D. Castellano *et al.*, “Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: A phase II study of Spanish Neuroendocrine Tumour Group (GETNE0801),” *Eur. J. Cancer*, vol. 49, no. 18, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.042>.
- [78] A. Bongiovanni *et al.*, “Phase-II trials of pazopanib in metastatic neuroendocrine neoplasia (mNEN): A systematic review and meta-analysis,” *Front. Oncol.*, vol. 10, 2020, <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00414>.
- [79] J. R. Strosberg *et al.*, “A phase II study of axitinib in advanced neuroendocrine tumors,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 23, no. 5, 2016, <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0008>.
- [80] J. Capdevila *et al.*, “Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509),” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 20, 2021, <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03368>.

- [81] R. Garcia-Carbonero *et al.*, “ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy-Chemotherapy,” in *Neuroendocrinology*, 2017. <https://doi.org/10.1159/000473892>.
- [82] H. Sorbye *et al.*, “European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma,” *J. Neuroendocrinol.*, vol. 35, no. 3, 2023, <https://doi.org/10.1111/jne.13249>.
- [83] J. Refardt *et al.*, “Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges,” 2021. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09552-x>.
- [84] M. Di Franco, L. Zanoni, E. Fortunati, S. Fanti, and V. Ambrosini, “Radionuclide Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms: An Update,” 2024. <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01526-5>.
- [85] J. Strosberg *et al.*, “Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors,” *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no. 2, 2017, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607427>.
- [86] E. Riccardo Laudicella *et al.*, “ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA Raccomandazioni procedurali AIMN per terapia con radioligandi (RLT) con Lutathera® nei tumori neuroendocrini del sistema gastroenteropancreatico (GEP-NET).”
- [87] T. Brabander *et al.*, “Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors,” *Clinical Cancer Research*, vol. 23, no. 16, 2017, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2743>.
- [88] J. Strosberg *et al.*, “Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with 177Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study,” *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 47, no. 10, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04709-x>.
- [89] J. Strosberg *et al.*, “Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With,” *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 25, 2018.
- [90] H. Sorbye, G. Kong, and S. Grozinsky-Glasberg, “PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3),” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 27, no. 3, 2020, <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0400>.
- [91] T. A. Hope *et al.*, “NANETS/SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 61, no. 2, 2020, <https://doi.org/10.2967/JNUMED.119.240911>.
- [92] E. Ilan *et al.*, “Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 56, no. 2, 2015, <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.148437>.
- [93] U. Jahn, E. Ilan, M. Sandstrom, U. Garske-Roman, M. Lubberink, and A. Sundin, “177 Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Dose Response in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors,” *Neuroendocrinology*, vol. 110, no. 7–8, 2020, <https://doi.org/10.1159/000504001>.

- [94] U. Jahn *et al.*, "Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE; Differences in Tumor Dosimetry, Vascularity and Lesion Metrics in Pancreatic and Small Intestinal Neuroendocrine Neoplasms," 2021, <https://doi.org/10.3390/cancers>.
- [95] U. Garske-Román *et al.*, "Prospective observational study of <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 45, no. 6, pp. 970–988, Jun. 2018, <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3945-z>.
- [96] D. Roth *et al.*, "Dosimetric Quantities in Neuroendocrine Tumors over Treatment Cycles with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 63, no. 3, pp. 399–405, Mar. 2022, <https://doi.org/10.2967/JNUMED.121.262069>.
- [97] C. F. Warfvinge *et al.*, "Relationship Between Absorbed Dose and Response in Neuroendocrine Tumors Treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 65, no. 7, pp. 1070–1075, Jul. 2024, <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266991>.
- [98] R. Alipour *et al.*, "The relationship between tumour dosimetry, response, and overall survival in patients with unresectable Neuroendocrine Neoplasms (NEN) treated with <sup>177</sup>Lu DOTATATE (LuTate)," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 50, no. 10, pp. 2997–3010, Aug. 2023, <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06257-6>.
- [99] M. Maccauro *et al.*, "The LUTADOSE trial: tumour dosimetry after the first administration predicts progression free survival in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETs) patients treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 52, no. 1, pp. 291–304, Dec. 2024, <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06863-y>.
- [100] M. Mileva *et al.*, "Prediction of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT Outcome Using Multimodality Imaging in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Results from a Prospective Phase II LUMEN Study," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 65, no. 2, pp. 236–244, Feb. 2024, <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.265987>.

## 7. RINGRAZIAMENTI

*Ringrazio, innanzitutto, il Professor Matteo Bauckneht, mio relatore, e la Professoressa Michela Piergentili, mia correlatrice, per avermi dato la possibilità di realizzare la mia tesi di laurea e per avermi seguito in questo percorso.*

*Ringrazio immensamente la mia famiglia per avermi sempre supportato in questo lungo percorso e per tutto il bene che mi dimostra quotidianamente.*

*Grazie a mia madre, per esserci sempre stata e per aver sempre cercato a modo tuo di starmi accanto anche quando non era facile.*

*Grazie a mio padre, per avermi trasmesso la tua tenacia e la tua testardaggine, ma anche per avermi sempre incoraggiato con dolcezza.*

*Grazie ai miei fratelli Sara e Pietro, i miei punti di riferimento da sempre, grazie per la vostra presenza costante.*

*Grazie ai miei nonni per avermi regalato anni spensierati, per essermi sempre stati accanto e per avermi insegnato cos'è l'amore.*

*Grazie a chi ha condiviso questo percorso con me: Ale Catanoso, Ale Garibaldi, Gabba, Andre, Fede, Mati, Liana e Pietro. Avete reso tutto più leggero, allegro e indimenticabile, senza di voi non sarebbe stato lo stesso.*

*Grazie ad Anna, la migliore compagna di studi e amica che potessi incontrare in questi anni. Abbiamo condiviso giornate infinite sui libri, ansie, soddisfazioni e momenti che porterò sempre con me; sei il regalo più grande che questa università potesse farmi.*

*Grazie agli amici di sempre: Barij, Otti, Marghe, Ludo, Jack, Elle, Sissi, Berto e al Garage 43: Rawe, Carola, Ale e Giulia a voi devo un grazie enorme per esserci stati nei momenti più belli e in quelli più difficili, per avermi ricordato l'importanza dell'amicizia e per aver reso ogni traguardo ancora più significativo.*

*Ad Arianna va un ringraziamento speciale per il tuo affetto e la tua vicinanza. Nonostante la distanza, non mi hai mai fatto mancare il tuo sostegno, la tua presenza e le tue parole nei momenti in cui ne avevo più bisogno.*

*A Saint Nicolas, il mio posto nel mondo e alle persone, con cui sono cresciuta estate dopo estate, siete come una famiglia: grazie Ire, Tommi, Luca, Paolo, Davide, Marti, Giulia e Giorgio.*

*A tutti voi, che in modi diversi avete contribuito al mio percorso personale e accademico, va il mio più sincero grazie.*