

Percorso diagnostico-terapeutico della MEN1

Premessa

Definizione generale di Neoplasia Endocrina Multipla

In generale si definisce Neoplasia Endocrina Multipla [Multiple Endocrine Neoplasia (MEN)], una sindrome tumorale ereditaria, rara, con trasmissione autosomica dominante e caratterizzata dalla presenza di neoplasie in almeno due tessuti endocrini. Si tratta di un caso o di una famiglia con neoplasie ormone-secerenti o ormone-producenti in multipli tipi di tessuti. Può variare da due tumori coincidenti a complessi pattern di tipi tumorali. Nella pratica sono presenti diverse combinazioni tumorali, generalmente ripetute, che riflettono mutazioni in un gene critico. La multicentricità e la precocità d'insorgenza rispetto alle forme sporadiche degli stessi tipi di tumore costituiscono altre caratteristiche cliniche. Due sono le sindromi MEN ben definite: la MEN di tipo 1 (MEN1) e la MEN di tipo 2 (MEN2).

MEN1

Questa sindrome determina combinazioni di >20 diversi tipi di tumore endocrini e non (Tabella 1 e 2). Data la complessità del quadro, si ricorre a una definizione pratica: "Un caso con almeno 2 dei 3 principali tumori endocrini associati (paratiroidi, gastro-entero-pancreatici, adeno-ipofisari)". La forma familiare è molto più frequente di quella sporadica o semplice. Per forma familiare s'intende: "Un caso di MEN1, come definito sopra, più almeno 1 parente di primo grado con uno di questi 3 tumori o mutazione germinale nota del gene *MEN1*."

Tabella 1. Tumori Endocrini MEN1-associati e loro Prevalenza (%) a 40 anni.

Adenomi Paratiroidi (90%)	
NET-GEP	Gastrinoma (40%) Insulinoma (10%) Altri (VIPoma, PPoma, SSoma, Glucagonoma) (2%) Non-funzionanti (20%)
Adenoipofisi	Funzionanti: PRLoma (20%), GH-, GH/PRL-, TSH-, ACTH-secerenti Non-funzionanti (17%)
"Carcinoidi"	Timici Bronchiali (~2-10%) Gastrici (ECLoma) (~2-10%)
Corticosurrene	Non funzionanti (20%)

Tabella 2. Tumori Endocrini MEN1-associati e loro Prevalenza (%) a 40 anni.

Cutanei	Lipoma/i (30%) Angiofibromi Faciali (85%) Collagenomi (70%)
SNC	Meningiomi (~8%) Ependimomi (1%)
Altri	Leiomiomi

La MEN1 ha un elevato grado di variabilità clinica, inter- e intra-familiare. Quest'estrema variabilità associata alla mancanza di correlazione fra genotipo (mutazione del gene *MEN1*) e fenotipo (clinica) rende, purtroppo, difficile l'utilizzazione dell'informazione genetica, ottenuta dall'analisi mutazionale, per predire il comportamento clinico e/o la localizzazione, la precoce identificazione e la prognosi dei tumori correlati alla sindrome.

Localizzazione e identificazione del gene *MEN1*

Alla fine degli anni 80, l'analisi di linkage, o segregazione, condotta in famiglie affette dalla sindrome aveva permesso d'identificare nel cromosoma 11q13 la localizzazione del gene, allora putativo, le cui mutazioni erano verosimilmente responsabili della patologia. Utilizzando gli stessi marcatori genetici impiegati nell'analisi di linkage, lo studio delle microdelezioni tumorali, in tumori provenienti da affetti da MEN1, aveva permesso di comprendere 2 importanti meccanismi: A) a livello del tessuto neoplastico avveniva (e avviene) una perdita di uno dei 2 alleli del gene, attraverso una generalmente grossolana, delezione di materiale genetico della regione 11q13. Grazie all'analisi di segregazione, è stato possibile definire che l'allele perso (perdita d'eterozigotità) a livello somatico era quello di derivazione dal genitore non affetto, con acquisizione a livello del tessuto tumorale di una condizione d'emizigosi e di conseguenza; B) la tumorigenesi della sindrome MEN1 passava attraverso la perdita di un verosimile anti-oncogene.

Alla fine degli anni 90, il gene *MEN1* è stato identificato, mediante clonaggio di posizione, e la sua sequenza nucleotidica definita. Il gene è organizzato sotto forma di 10 esoni e codifica per una proteina, denominata menin, di 610 aminoacidi con peso molecolare di 67 kDa. Purtroppo, non condivide alcun'omologia con le proteine umane attualmente note. Non è ancora noto come le mutazioni di tale gene determinino lo sviluppo dei tumori associati alla sindrome. E' stato, comunque, dimostrato come alterazioni del gene e di menin contribuiscano anche alla tumorigenesi delle controparti tumorali sporadiche, o non sindromiche, degli stessi tipi di tumori associati alla sindrome, nonché d'altre tipologie di tumori neuroendocrini sporadici.

Analisi mutazionale *MEN1*

L'analisi mutazionale del gene *MEN1* ha permesso di identificare, sino a oggi, oltre 800 mutazioni, germinali e sporadiche. Non esistono all'interno del gene degli "hot spots", ma le mutazioni sono disperse lungo tutto il frammento di codifica del gene. Le mutazioni prevalentemente prevedono, in oltre il 75% dei casi, l'assenza totale o parziale del prodotto proteico. Come già detto, non è stata descritta correlazione tra mutazione del gene e comportamento clinico della sindrome con conseguente limitazione dell'uso di quest'informazione nella pratica clinica. Bisogna, tuttavia, sottolineare come l'indagine mutazionale permetta, però, il riconoscimento precoce (anche a livello prenatale) del portatore della mutazione ancorché in fase asintomatica. Ciò permette, quindi, di poter instaurare un precoce ed accurato screening clinico in tali soggetti, atto a rivelare prima possibile le anomalie biochimiche che sono associate alle neoplasie endocrine ormono-secerenti. Un attento studio clinico prospettico su "*MEN1* gene mutant carriers" ci rivela che un'evidenza biochimica di neoplasia può essere identificata in media 10 anni prima dell'evidenza clinica della patologia tumorale, permettendone una chirurgia precoce. Quindi, individui geneticamente positivi

dovrebbero sottoporsi ad una sorveglianza focalizzata per una precoce identificazione dei tumori neuroendocrini potenzialmente maligni, quali gastrinomi, carcinoidi timici e bronchiali, che rendono ragione della morbilità e mortalità relative alla sindrome.

Funzioni del gene *MEN1*

Menin interagisce con molte proteine partners ed è al centro di una rete intricatissima d'interazioni molecolari. Alla luce dei molti studi molecolari apparsi in letteratura, è verosimile ritenere che menin svolga un ruolo generale di fattore di trascrizione, ma sia, tra l'altro, anche capace di regolare/modulare, attraverso le sue molteplici interazioni, il ciclo cellulare, la crescita cellulare, l'apoptosi, la riparazione del DNA, l'integrità e stabilità del genoma, la regolazione della trascrizione genica, la proliferazione delle cellule endocrine e la secrezione ormonale. Recentemente, altre possibili ruoli "fisiologici" sono stati suggeriti per menin: differenziazione osteoblastica ed ematopoiesi.

Brevi notizie cliniche sulle principali lesioni endocrine associate alla *MEN1*

Iperparatiroidismo-*MEN1*

È la più comune endocrinopatia (100% entro i 50 anni) (2-4% di tutti i casi di pHPT) associata alla sindrome e, in circa il 90% dei casi, ne costituisce la prima manifestazione clinica. La sua età d'insorgenza è: 20-25 anni (3 decenni prima della forma sporadica). Generalmente sono coinvolte tutte le ghiandole paratiroidi in maniera asimmetrica e asincrona.

Tumori Ipofisari-*MEN1*

L'adenoma ipofisario può rappresentare la prima manifestazione clinica della sindrome nel 25% dei casi sporadici-*MEN1*, ma non andrebbe oltre il 10% nelle forme familiari. Tra il 65% e l'85% dei tumori ipofisari *MEN1* sono macroadenomi, rispetto al 42% nelle forme sporadiche. Tutti i tipi di tumore funzionanti sono stati descritti nella *MEN1*, anche il "gonadotropinoma vero". Secondo Verges et al. gli adenomi ipofisari *MEN1* sono significativamente più frequenti nelle donne rispetto ai maschi.

Tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP)-*MEN1*

La loro prevalenza varia dal 30 al 75% secondo le casistiche (80% con le necrosopie). I sintomi sono principalmente quelli legati alla produzione ormonale (anche con "imaging" negativo).

Gastrinomi

Sono prevalenti nel duodeno nella *MEN1* e sono presenti nei 2/5 dei pazienti *MEN1* (1/4 dei gastrinomi sono *MEN1*). Circa la metà hanno metastatizzato prima della diagnosi e circa 1/3 dei pazienti *MEN1* con gastrinomi muore. Sono caratterizzati da ipersecrezione di gastrina con conseguente aumento della produzione della secrezione acida dello stomaco che portava nel passato, oggi più raramente, ad ulcerazioni multiple della mucosa duodenale.

Insulinomi

Multipli o solitari possono essere diffusi in tutto il pancreas. Sono presenti in circa il 10% dei pazienti con *MEN1* ed il quadro clinico è quello tipico di un iperinsulinismo da insulinoma.

Gastrinoma e insulinoma associati a *MEN1* esibiscono, in media, un'insorgenza anticipata di una decade rispetto alle loro controparti sporadiche, non sindromiche. La loro degenerazione maligna è assai rara.

“Carcinoidi”-MEN1

I tumori carcinoidi associati a MEN1 sono generalmente non-ormone-secerne e possono manifestarsi come una grande massa dopo i 50 anni. I carcinoidi timici, bronchiali, e i carcinoidi gastrici di tipo II, “enterochromaffin cell-like (ECL)”, occorrono nel 10% delle persone con sindrome MEN1. I carcinoidi timici sono più frequenti nei maschi che nelle femmine, mentre i carcinoidi bronchiali sono più frequenti nelle femmine che nei maschi. Il decorso clinico dei tumori carcinoidi è spesso indolente, ma può anche essere aggressivo e resistente alla terapia. Raramente producono ACTH, calcitonina, o GHRH, serotonina o istamina e altrettanto raramente causano la sindrome carcinoide. I carcinoidi timici sono generalmente una manifestazione tardiva della sindrome MEN1, ma tendono ad essere aggressivi e sono molto letali, soprattutto nei maschi fumatori. I carcinoidi bronchiali MEN1 sono spesso multicentrici e possono presentare occorrenza sia sincrona sia metasincrona. A differenza dei carcinoidi timici, i carcinoidi bronchiali di solito si comportano in maniera più indolente, anche se con il potenziale di effetto massa locale, le metastasi e recidive dopo resezione.

Morbilità e Mortalità della MEN1

La virtuale eliminazione di ZES e/o dell'Iperparatiroidismo primitivo complicato come cause di morte e dovuta alla diagnosi precoce dei tumori associati a MEN1 ed all'esistenza di nuovi efficaci trattamenti delle complicanze metaboliche della MEN1. Tuttavia, la maggiore aspettativa di vita di questi pazienti ha determinato una crescente morbilità e mortalità cumulativa legata alle malignità associate alla MEN1 attualmente responsabili di circa il 30% delle morti osservate nella MEN1. Gli individui affetti da MEN1 hanno comunque un rischio significativamente aumentato per morte prematura e per questo si raccomanda un'accurata sorveglianza clinica di chi ha mutazioni MEN1 e/o una storia familiare positiva per MEN1.

Percorso diagnostico-terapeutico:

Sospetti di tumori associati a MEN1

I tumori paratiroidi-MEN1, insorgenti con 3 decenni di anticipo rispetto alle forme non sindromiche di IPT1, si manifestano come ipercalcemia [iperparatiroidismo primario (IPT1)] risultante da iperproduzione di ormone paratiroideo. I tumori ipofisari si manifestano, generalmente, come oligomenorrea/amenorrea e galattorrea nelle femmine e disfunzioni sessuali e, più raramente, ginecomastia e/o riduzione della libido nei maschi come risultato di un adenoma ipofisario prolattina-secerne (prolattinoma), tumore funzionante più frequente. I tumori neuroendocrini ben differenziati del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP), con un'insorgenza media anticipata di circa 1 decade rispetto alle controparti sporadiche degli stessi tumori, si possono manifestare come (dal più frequente al meno frequente): sindrome di Zollinger-Ellison (ZES) (vale a dire, ulcera peptica con o senza diarrea cronica), risultante da una secrezione di gastrina-duodenale da parte di un tumore della mucosa (gastrinoma); ipoglicemia derivante da un tumore pancreatico secernente insulina (insulinoma); iperglicemia, anoressia, glossite, anemia, diarrea, trombosi venosa, e rash cutaneo (eritema necrolitico migratori) risultante da un tumore pancreatico con secrezione di glucagone- (Glucagonoma); diarrea acquosa, ipokaliemia e acloridria (sindrome di WDHA) derivanti da un tumore pancreatico secernenti il peptide intestinale vasoattivo (VIP) (VIPoma).

Iperparatiroidismo primario (IPT1): è definito dall'aumento delle concentrazioni sieriche di: PTH e della calcemia totale e/o ionizzata. (ambito ambulatoriale)

Nota: un'elevata escrezione urinaria di calcio può essere osservata, ma non è necessaria per effettuare la diagnosi di IPT1.

Prolattinoma: è caratterizzata da aumento delle concentrazioni sieriche di prolattina. Devono essere tenuti in considerazione gli intervalli di riferimento in rapporto alla premenopausa, post-menopausa e al sesso maschile. (ambito ambulatoriale)

Nota: aumento delle concentrazioni sieriche di prolattina può essere osservate in gravidanza e con l'uso di farmaci dopaminergici.

Tumori endocrini ben differenziati del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP): gastrinoma è caratterizzato da elevate concentrazioni sieriche basali, o dopo stimolo con secretina, di gastrina. Frequente il riscontro di un aumento dei valori della cromogranina A. (ambito ambulatoriale)

Nota: la concentrazione sierica di gastrina può aumentare anche nell'acloridria in corso di gastrite cronica atrofica o derivante da uso di antiacidi, come gli inibitori della pompa protonica.

Insulinoma pancreatico: è caratterizzata da ipoglicemia a digiuno e/o con alta concentrazione circolante di insulina e/o alta concentrazione sierica di c-peptide. (ambito ambulatoriale)

VIPoma: è caratterizzato da elevata concentrazione plasmatica di VIP. (ambito ambulatoriale)

I tumori adrenocorticali sono generalmente non funzionanti, ma possono essere associati, raramente, ad elevate concentrazioni sieriche di cortisolo. (ambito ambulatoriale)

Gli studi di imaging

La malattia multighiandolaire paratiroidea di solito non richiede imaging per la diagnosi, e l'imaging pre-operatorio non influenza l'approccio chirurgico. Comunque l'esecuzione di ecografia del collo per tiroide/paratiroide e linfonodi della regione e l'esecuzione della scintigrafia con ^{99m}Tc Sesta-MIBI, per definizione delle caratteristiche delle lesioni paratiroidee possono essere utili. Valutazione per la possibile presenza di calcoli renali e /o renella controllo con ecografia addome completo (ambito ambulatoriale).

Prolattinoma: RM è il test di imaging di scelta (ambito ambulatoriale)

Tumori endocrini GEP ben differenziati: L'EGDS permette di indagare il tratto esofago-gastro-duodenale e di eseguire biopsie. Il contemporaneo utilizzo dei coloranti vitali (cromoendoscopia) e della magnificazione consente una maggiore accuratezza rispetto alla endoscopia tradizionale permettendo la realizzazione di un campionamento biptico più preciso. L'ecografia endoscopica (EUS) è la procedura di imaging più sensibile per la rilevazione di tumori del pancreas endocrino di piccole dimensioni (10 mm) in soggetti asintomatici con MEN1, in cui ci deve comunque essere una combinazione con le immagini della TC. Langer et al (2004) ha stabilito che la scintigrafia del recettore della somatostatina (SRS) è la procedura di scelta per l'individuazione di metastasi di tumori endocrini pancreatici (PET) MEN1. (ambito ambulatoriale)

Carcinoidi timici: TC e RM sono ugualmente sensibili nella rilevazione, a una valutazione iniziale e durante il follow-up per la ricorrenza. (ambito ambulatoriale)

Nota: Poiché sia la radiografia del torace che la scansione SRS hanno una minore sensibilità della TC e RM nel rilevare i carcinoidi timici sia primari sia ricorrenti, la scansione SRS non è il primo studio di imaging di scelta. La TC del torace è utile nella localizzazione di tumori carcinoidi bronchiali occulti e nel follow-up dopo la loro rimozione.

Tumori corticosurrenale: questi sono generalmente rilevati dalla TC. (ambito ambulatoriale)

Studi di Imaging Funzionale come ^{99m}Tc Sesta MIBI e scintigrafia del recettore della somatostatina SRS devono essere consigliate anche nella : a) diagnosi delle forme non-IPT1, quando non si è trovata la sede dell' ipersecrezione, b) nella caratterizzazione biologica ogni volta che si deve valutare la possibilità della terapia con SST-analoghi, sia "fredda" che "radiometabolica", c) nel controllo post-operatorio quando c'è il sospetto di malattia residua o recidiva.

Terapia

§ IPT1

Inizio terapia farmacologica di preparazione e/o di supporto pre-intervento chirurgico per IPT1 (calcimimetici, anti-riassorbitori ossei) (ambito ambulatoriale).

Intervento chirurgico per IPT1, paratiroidectomia totale con reimpianti di frammenti di tessuto paratiroideo tra i fasci muscolari del muscolo brachioradiale dell'avambraccio non dominante, con timectomia trans-cervicale. Questo intervento al timo rappresenta l'unica vera misura profilattica per una delle potenziali malignità associate alla MEN1 (ambito ricovero.)

Terapia farmacologica con Cinacalcet nei pazienti che rifiutano l'intervento chirurgico o in caso di IPT1 persistente post-chirurgico.

§ TUMORI NET-GET

Intervento chirurgico per insulinoma ed altri tumori pancreatici neuroendocrini quali: VIPoma, glucagonoma, somatostatina. (ambito ricovero)

Nota: Necessaria un'accurata valutazione endocrino-radiologica-chirurgica caso per caso sull'opportunità di chirurgia e sulla tecnica da utilizzare in corso di gastrinomi MEN1 (prevalentemente duodenali). Comunque da utilizzare farmaci antiacidi (prima scelta PPI) come prima scelta terapeutica (ambito ambulatoriale.)

§ TUMORI IPOFISARI

Trattamento farmacologico dei tumori ipofisari responsivi e loro follow-up funzionale e dimensionale. (ambito ambulatoriale)

Intervento chirurgico trans-sfenoidale è il primo trattamento di scelta nei tumori GH-secermenti determinanti acromegalia. E' efficace nel 50-70% dei casi. (ambito ricovero)

Tumori ACTH-secermenti: nella maggior parte dei tumori ipofisari ACTH-secermenti associati con sindrome di Cushing, il trattamento è l'asportazione dell'adenoma. (ambito ricovero)

Nella serie di Beckers et al [2003], il 92% degli individui con un microadenoma identificato e il 67% con un macro-adenoma sono stati considerati essere curati immediatamente dopo l'intervento chirurgico. Per i tumori ipofisari ACTH-secermenti associati a sindrome di Cushing che non sono guariti neurochirurgicamente, la radioterapia può essere necessaria per ridurre la produzione di ACTH.

Nel caso di tumori macro- deve essere eseguita un'accurata valutazione neurochirurgica sull'eventuale approccio invasivo. (ambito ambulatoriale)

Nota: gli agonisti della dopamina come la cabergolina, bromocriptina, pergolide, e quinagolide sono il trattamento preferito di tumori PRL-secermenti. La cabergolina può

essere considerato l'attuale trattamento di scelta per i suoi effetti collaterali ridotti e una maggiore potenza. Analoghi SSA per le forme GH-secermenti

Trattamento degli adenomi ipofisari non secernenti: il trattamento chirurgico con un approccio trans-sfenoidale è il trattamento di scelta. (ambito ricovero)

Tuttavia, in rari casi di adenomi di grandi dimensioni, con una notevole estensione extrasellare, l'approccio trans-frontale è l'unica possibilità. (ambito ricovero)

Nel 5-15% dei casi, un trattamento medico con potenti agonisti dopaminergici o con analoghi della somatostatina può ridurre l'adenoma prima dell'intervento chirurgico.

Consulenza genetica

Consulenza genetica per valutazione di eventuale esecuzione test genetico per forme familiari o in caso di IPT1 e/o tumore neuroendocrino GEP apparentemente sporadici, insorti in età giovanile. (ambito ambulatoriale).

Follow-up

Follow-up clinico riguardo all'espressione clinica della sindrome ed in base al risultato dell'analisi genetica con valutazione biumorale basale completa ogni 12 mesi, test di stimolo con secretina ogni 12-18 mesi ed esami strumentali come da percorso. (ambito ambulatoriale).

Malattia metastatica

Visita specialistica ogni 3-6 mesi, stadi azione malattia, pianificazione (ambito ambulatoriale) ed esecuzione (ambito ricovero) di trattamento chirurgico e/o radiometabolico (lesioni esprimenti recettori sst2-sst5). E follow-up con scintigrafia del recettore della somatostatina (SRS).

Nelle forme maligne già trattate chirurgicamente e con radiofarmaci e che manifestano progressione, deve essere valutata l'opportunità di un trattamento con chemioterapici. (ambito DH o ricovero.)

**PERCORSO di FOLLOW-UP pz affetto SINDROME MEN1
(test genetico positivo e/o familiari affetti)**

- 1) Valutazione biumorale basale completa ogni 12 mesi con esecuzione di:
 - Ø Metabolismo fosfo calcico: PTH, Ca, Ca-ione, P, FAO, Proteine totali + protidogramma, 25OHD, Emocromo + F. L., Creatinina, u-Ca, u-P, piridinoline, clearance creatinina (urine 24 ore), es. urine standard.
 - Ø Ipofisi: PRL 0' + 30', TSH, ACTH, GH, FSH, LH, IGF-1, negli uomini aggiungere testosterone.
 - Ø Gastro-entero-pancreatico: Gastrina, VIP, PP, SS, Insulina, c-peptide, glucagone
 - Ø Surrene: Cortisolo, DHEAS, A-dione, As urinario (urine 24 ore), metanefrine e normetanefrine urinarie (urine 24 ore) se con ipertensione arteriosa o sospetto per tale patologia
 - Ø Metabolici generali: glicemia, AST, ALT, gamma-GT, Bilirubina totale e diretta, colesterolo totale, HDL, LDL, azotemia, uricemia, ferro, HbA1c.
 - Ø Altri: Cromogranina A, NSE, serotonina, 5OHIAA (urine 24 ore).
- 2) Test di stimolo con secretina ogni 12-18 mesi
- 3) Ecografia collo e scintigrafia paratiroidea ogni anno in IPT1 in terapia farmacologica e/o IPT1 persistente
- 4) Ecografia addome completo ogni 12 mesi (ricerca di microlitiasi/calcolosi renale)
- 5) RM encefalo-sella turcica ogni 2 anni in presenza di micro-adenoma ipofisario, ogni 12 mesi in presenza di macroadenoma ipofisario.
- 6) TC addominale basale, seguita ogni 2-3 anni da RM addome (RMN annuale se presenti forme neuroendocrine pancreatiche non funzionanti)
- 7) EGDS+ Ecoendoscopia pancreatica basali, ripetute in presenza di alterazioni biochimiche. In particolare, la EGDS su base annuale in presenza di ipergastrinemia (valutazione ECLomi)
- 8) Scintigrafia del recettore della somatostatina SRS ogni 2 anni in presenza di lesioni captanti

SINOSSI

FASE PERCORSO

DECISIONE

Diagnosi

Accesso ambulatori specialistici per diagnosi MEN1 (IPT1, tumori ipofisari, tumori enuroendocrini GEP)

Raccomandabile +++

(diagnosi differenziale con le forme sporadiche dei vari tumori, sindrome da carcinoide, iperparatiroidismo secondario e altre forme d'IPT1 familiare)

Screening ormonale

Obbligatorio

Valutazione radiologica/scintigrafica

Obbligatoria

Screening genetico

Obbligatorio

Terapia IPT1:

Terapia medica

Raccomandabile+++

Preparazione medica all'intervento chirurgico per IPT1 con anti-riassorbitori ossei

Raccomandabile+++

Intervento chirurgico

Obbligatorio/ Raccomandabile +++

Terapia tumori ipofisari:

Terapia medica

Raccomandabile +++

Preparazione medica all'intervento chirurgico

Obbligatoria

Intervento chirurgico

Raccomandabile +++/Obbligatorio

Terapia tumori NET-GEP:

Preparazione medica all'intervento chirurgico

Obbligatoria

Intervento chirurgico

Raccomandabile+++/Obbligatoria

(dopo accurata valutazione caso per caso sull'opportunità chirurgica e sulla tecnica da utilizzare, come ad esempio, in corso di gastrinomi MEN1, prevalentemente duodenali).

Terapia forme maligne:

Preparazione medica all'intervento chirurgico

Obbligatoria

Intervento chirurgico

Obbligatorio

Osservazione 24 h in subintensiva

Raccomandabile +++

Trattamento radiometabolico

Raccomandabile +++/Obbligatorio

Terapia farmacologica

Obbligatoria

Nelle forme maligne in progressione:

Trattamento chemioterapico

Raccomandabile +++

Follow up:

Visita specialistica annuale

Obbligatoria/Raccomandabile +++ (in rapporto alla presentazione clinica)

Test bioumorali completi annuali	Obbligatorio
Test di stimolo con secretina ogni 12-18 mesi	Obbligatorio
Esecuzione esami strumentali (come da percorso)	Obbligatorio

Follow-up forme maligne

Visita specialistica ogni 3-6 mesi	Obbligatoria
Stadiazione malattia ogni 3-6 mesi	Obbligatoria

Unità funzionali coinvolte

Ambulatori, strutture di DH, Centro di Riferimento,
 Reparti Endocrinologia/Medicina Interna
 Ambulatori di Genetica

Ambulatorio, DH e Reparto Oncologia Medica

U.O. Radiodiagnostica
 Ambulatorio Med. Nucleare
 Reparto Radioterapia

Laboratorio

Ambulatori e Reparti Chirurgici

Specialisti coinvolti

Endocrinologo/Clinico Medico
 Pediatra
 Oncologo medico
 Genetista
 Medico di laboratorio
 Radiologo
 Medico Nucleare
 Chirurgo
 Anestesista/Rianimatore
 Radioterapista

LINEE GUIDA

Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5658-71.

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230. Epub 2012 Jun 20.

Esempio. 1:

Sospetta MEN1 : PZ < **40 aa** affetto da IPT1

- 1) Valutazione anamnestica familiare e personale **accurata**, in particolare per:
 - calcolosi renale
 - osteoporosi
 - alterazioni mestruali
 - ulcera peptica
 - diarrea cronica
 - crisi ipoglicemiche
 - iperglicemia
 - rash cutanei
 - parente deceduto per riferito tumore del pancreas, tumore polmonare, insufficienza renale
- 2) Trattamento farmacologico dell'ipercalcemia con cinacalcet durante la diagnosi differenziale di IPT1 (sporadico o sindromico) in previsione intervento, visto il diverso approccio chirurgico.
- 3) Invio allo specialista Endocrinologo-Internista
- 4) Inquadramento della patologia in atto: anamnesi accurata, esame obiettivo ed esami bioumorali completi come da percorso
- 5) Esecuzione di ecografia testa-collo e scintigrafia paratiroidea con 99mTc Sesta-MIBI
- 6) Esecuzione ecografia addome completo per studio reni
- 7) Preparazione medica all'intervento chirurgico per IPT1 con anti-riassorbitori ossei
- 8) Intervento chirurgico:
 - § paratiroidectomia totale con reimpianti di frammenti di tessuto paratiroideo tra i fasci muscolari del muscolo brachioradiale dell'avambraccio non dominante, con timectomia trans-cervicale
- 9) Terapia farmacologica con Cinacalcet in pazienti che rifiutano l'intervento chirurgico o in caso di IPT1 persistente post-chirurgico, seguita da esecuzione esami ematici ed urinari turn-over osseo ed ecografia testa-collo su base annuale
- 10) Consulenza genetica per valutazione di eventuale esecuzione test genetico per forme familiari
- 11) Follow-up come da percorso

Esempio. 2:

Sospetta MEN1 : PZ < **40 aa** affetto da adenoma ipofisario

12) Valutazione anamnestica familiare e personale **accurata**, in particolare per:

- calcolosi renale
- osteoporosi
- alterazioni mestruali
- ulcera peptica
- diarrea cronica
- crisi ipoglicemiche
- iperglicemia
- rash cutanei
- parente deceduto per riferito tumore del pancreas, tumore polmonare, insufficienza renale

13) Invio allo specialista Endocrinologo-Internista

14) Inquadramento della patologia in atto: anamnesi accurata, esame obiettivo ed esami bioumorali completi come da percorso

15) Esecuzione di RM sella turcica con e senza m.d.c.

16) Terapia medica dei tumori ipofisari responsivi e loro follow-up funzionale e dimensionale.

17) Preparazione medica all'intervento chirurgico

18) Intervento chirurgico:

- Intervento chirurgico trans-sfenoidale è il primo trattamento di scelta
- Approccio trans-frontale per adenomi di grandi dimensioni, con una notevole estensione extra sellare. Da valutare dal neurochirurgo un possibile trattamento medico con potenti agonisti dopaminergici o con analoghi della somatostatina per ridurre l'adenoma prima dell'intervento chirurgico

19) Consulenza genetica per valutazione di eventuale esecuzione test genetico per forme familiari

20) Follow-up come da percorso