



TUMORI NEUROENDOCRINE

Neoplasie neuroendocrine

del tratto gastrointestinale,
del pancreas e del polmone

Indice

Prefazione	6
Cosa sono i tumori neuroendocrini (NET)?	9
Panoramica	9
Classificazione dei NET	11
Fattori di rischio per i NET	13
Le diverse forme di tumori neuroendocrini, i sintomi e i disturbi	14
Tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale	14
NET non attivi a livello funzionale.....	14
NET attivi a livello funzionale.....	14
Tumori polmonari neuroendocrini	22
Riconoscere e confermare i NET	25
Segni e sintomi: la diagnostica clinica	25
La diagnostica di laboratorio	26
Cromogranina A come marker tumorale	28
Visualizzazione dei tumori per mezzo dell'imaging medico	28
La tomografia computerizzata (CT) e la tomografia a risonanza magnetica (RM).....	29
L'endoscopia a ultrasuoni.....	30
Procedure di medicina nucleare.....	30
L'angiografia.....	33
L'analisi istologica.....	34

Quali sono le possibilità di trattamento dei NET?	35
La rimozione chirurgica	35
Il trattamento farmacologico	36
Analoghi della somatostatina (SSA).....	36
Interferone alfa.....	39
Terapie mirate (targeted therapies).....	40
Chemioterapia.....	41
Trattamenti ablativi locali	41
Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE).....	41
Ablazione a radiofrequenza (RF).....	42
Brachiterapia percutanea transarteriosa a base di ⁹⁰ ittrio (radioterapia interna selettiva, SIRT).....	42
Terapia a base di radioligandi (terapia radiorecettoriale, PRRT)	42
Il registro SwissNET e altri registri per i NET	44

La diagnosi di NET: come posso affrontare lo sconcerto?	46
L'alimentazione in presenza di tumori neuroendocrini	50
Forme speciali di NET e adeguamenti dell'alimentazione	50
Alimentazione in caso di sindrome da carcinoide.....	51
Alimentazione in caso di NET pancreatico e duodenale attivo a livello funzionale.....	54
Problemi alimentari frequenti con i NET	57
Consigli pratici per la vita quotidiana	64
Cassa malati: le prestazioni dell'assicurazione di base e di quella complementare	68
Indirizzi internet selezionati	71
Piccolo lessico dei termini medici	72

Prefazione

Cara/caro paziente,
Cari familiari del/della paziente,

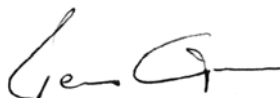
I tumori neuroendocrini sono neoplasie rare che a causa della molteplicità della loro sintomatologia rappresentano una grande sfida per i medici specializzati in questo ambito. Questi tumori sono però una sfida ancora più grande per i pazienti. Nelle pagine seguenti troverete un opuscolo nuovo e completamente rivisto per pazienti affetti/e da neoplasie neuroendocrine del tratto gastrointestinale, del pancreas e del polmone. Questo testo intende illustrare in dettaglio la multiforme sintomatologia di questi tumori, la diagnosi (esami di laboratorio, tecniche diagnostiche per immagini convenzionali e speciali) e le possibili terapie. Come probabilmente saprete per esperienza personale, l'alimentazione in presenza di una neoplasia neuroendocrina non è sempre facile. Abbiamo pertanto dedicato ora all'alimentazione un intero capitolo, coscienti che questo aspetto della malattia può essere trattato individualmente in modo molto differenziato e, in secondo luogo, non è stato finora studiato sistematicamente nei particolari. Al termine di questo opuscolo sono stati inseriti utili indirizzi e link a siti web di organizzazioni di pazienti e registri, nonché un piccolo glossario.

Verosimilmente anche voi avete constatato come nella diagnostica e nella terapia sia coinvolto un gran numero di specialisti diversi (endocrinologi, gastroenterologi, oncologi, patologi, radiologi e specialisti di medicina nucleare) e come sia necessaria una stretta collaborazione interdisciplinare al fine di garantire una diagnosi e un trattamento ottimali. Per questo ringrazio calorosamente le colleghe e i colleghi delle diverse discipline specialistiche che si sono offerti di rivedere di nuovo questo opuscolo.

Spero che le seguenti pagine aggiornate vi consentano di informarvi in modo adeguato su questa malattia e sulle sue terapie. Questo opuscolo non intende ovviamente sostituire in alcun modo il colloquio con il medico curante.

Possa questo opuscolo essere d'aiuto a voi e ai vostri familiari per riuscire ad affrontare e superare la grande sfida posta da questa malattia.

Un augurio sincero



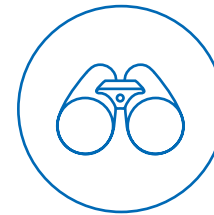
Prof. Dr. med. et phil. Emanuel Christ

Responsabile di Endocrinologia interdisciplinare,
Vice responsabile del Centro per i tumori endocrini e neuroendocrini
Ospedale universitario di Basilea
CH-4031 Basilea



Cosa sono i tumori neuroendocrini (NET)?

Dr. Sara De Dosso



Panoramica

L'abbreviazione NET significa, nel linguaggio medico specialistico, tumori neuroendocrini (dall'inglese: neuroendocrine tumors). Si tratta di una definizione che raggruppa un tipo di tumori raro che interessa circa 4-5 persone ogni 100 000 e anno. In Svizzera, ogni anno vengono diagnosticati circa 300-400 nuovi casi. Negli ultimi anni, il numero dei casi è aumentato, soprattutto in conseguenza delle migliori tecniche diagnostiche e conoscenze dei sintomi della malattia a disposizione. Questo tipo di tumori interessa sia uomini sia donne, sia adulti sia bambini, tuttavia ne sono maggiormente colpiti gli adulti di età tra i 50 e i 60 anni e le persone più anziane. Normalmente si tratta di tumori a crescita lenta e poco aggressivi, anche se in alcuni casi si registra una crescita rapida.

Quando si parla di tumori neuroendocrini o neoplasie neuroendocrine, si usa anche il termine «carcinoide» (carcinoide = tumore simile al carcinoma), introdotto nel 1907 per definire alcuni tumori del tratto gastrointestinale con una prognosi migliore rispetto agli adenocarcinomi (cancro dell'intestino crasso), ovvero una sorta di via di mezzo tra i carcinomi (tumori maligni) e gli adenomi (tumori benigni). Oggigiorno non si usa più questa denominazione, che resta però diffusa nella quotidianità clinica. I NET si sviluppano dalle cellule del sistema endocrino e le loro caratteristiche tipiche sono identiche a quelle delle cellule endocrine che producono ormoni e a quelle delle cellule nervose che producono specifiche sostanze messaggere (=neuropeptidi), impiegate per la trasmissione degli impulsi nervosi. Queste cellule sono presenti praticamente in tutto il corpo in diversi organi, dove adempiono

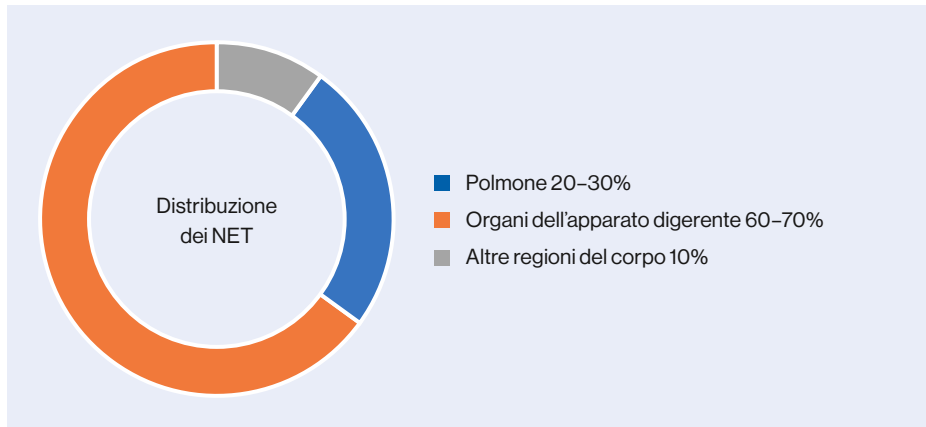
G GASTRO = STOMACO
E ENTERO = INTESTINO
P PANCREAS = GHIANDOLA
 PANCREATICA

N = NEURO
E = ENDOCRINI
T = TUMORI

funzioni specifiche, come ad esempio la regolazione del flusso d'aria nei polmoni, la velocità di digestione o il rilascio dei succhi digestivi nell'apparato digerente.

I NET hanno origine in queste cellule e possono quindi colpire diversi organi, tra cui l'intestino, il pancreas, il polmone, la tiroide, il timo o il surrene. I più frequenti sono i tumori del sistema gastroenteropancreatico, indicati con l'abbreviazione inglese **GEP-NET** (60–70%), seguiti dai tumori del **polmone** (20–30%) e da tumori più rari in altre regioni del corpo (10%) come cute, tiroide, paratiroide o surrene.

Siccome i NET hanno origine nelle cellule che producono ormoni, è possibile che siano «attivi a livello funzionale» e rilascino in modo incontrollato nella circolazione sanguigna prodotti del metabolismo e/o ormoni che, a loro volta, possono causare svariati sintomi. Le denominazioni dei tumori cambiano a seconda del tipo di ormone prodotto. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, questi tumori non producono sostanze e non hanno quindi



sintomi evidenti: ecco perché sono difficili da diagnosticare. Inoltre, dal momento che crescono lentamente, possono rimanere nascosti per anni. Per queste ragioni, la diagnosi di questi tumori è spesso tardiva e il paziente si accorge della loro esistenza solo quando, ad esempio, il tumore ha raggiunto dimensioni tali da compromettere la funzionalità degli organi interessati oppure comprime gli organi circostanti. A questo punto possono presentarsi sintomi come dolori addominali, ittero, ostruzione intestinale o perdita di peso. A volte la diagnosi avviene in maniera del tutto casuale a seguito di analisi effettuate per altri motivi, ad es. in occasione di una colonscopia o un esame per immagini (ad es. CT o ecografia) di routine.

Classificazione dei NET

Come già illustrato, a livello clinico si distinguono due gruppi di NET, a seconda della comparsa o meno di una sindrome clinica connessa alla produzione di ormoni del tumore e al rilascio di uno o più ormoni nella circolazione sanguigna:

Tumori attivi a livello funzionale: sono caratterizzati da un'aumentata produzione e secrezione di sostanze biologicamente attive. Così ad esempio l'insulinoma produce una quantità eccessiva di insulina, con il rischio di ipoglicemie (= livello troppo basso di zuccheri nel sangue) che possono portare alla perdita di coscienza. Il gastrinoma invece produce una quantità eccessiva di gastrina, che può causare ulcere gastriche. Nei seguenti capitoli tutto ciò sarà descritto più nel dettaglio.

Tumori non attivi a livello funzionale: non producono sostanze attive. Di quest'ultimo gruppo fa parte circa il 70% di tutti i NET.

I NET possono anche essere classificati secondo criteri anatomopatologici (ovvero sulla base dell'analisi al microscopio delle cellule tumorali), come previsto dall'attuale classificazione dell'OMS (Organizzazione mondiale

In generale, i tumori GEP neuroendocrini possono essere suddivisi in due gruppi:

| 1 | Tumori che rilasciano ormoni (attivi dal punto di vista funzionale)

| 2 | Tumori che non rilasciano ormoni anche se li contengono (inattivi dal punto di vista funzionale)

- Insulinoma
- Gastrinoma
- Glucagonoma
- VIPoma

Soprattutto nel pancreas

- Sindrome carcinoide

Soprattutto nell'intestino tenue



della sanità), ovvero sulla base di due criteri: il grado di degenerazione e l'attività di crescita.

Il termine differenziazione esprime la similitudine delle cellule tumorali con le cellule del tessuto di partenza. Di conseguenza, i NET vengono suddivisi in due gruppi:

Tumori ben differenziati: le cellule sono molto simili alle cellule neuroendocrine dell'organo di origine. Mostrano un'attività di crescita debole o molto debole, ragion per cui la prognosi a lungo termine è in genere buona. Grazie alla loro ridotta aggressività, ma anche a causa della loro malignità, questi tumori possono metastatizzare anche molto tempo dopo la scoperta del tumore primario.

Tumori poco differenziati: in alcuni casi le cellule sono talmente diverse da quelle dell'organo di origine che è in parte difficile stabilire una similitudine. Comparativamente, si tratta di tumori aggressivi che hanno maggiore probabilità di metastatizzare.

Nella maggior parte dei casi i NET fanno parte dei tumori ben differenziati e hanno una bassa attività di crescita.

L'analisi della velocità di crescita è fatta in laboratorio con l'aiuto di marker ben precisi presenti nel tessuto tumorale (indice del Ki-67 e tasso di mitosi [numero di divisioni cellulari] nel campo ad alto ingrandimento [HPF, high power field]), da cui risulta una suddivisione in tre gruppi:

- Tumori con indice di proliferazione basso (NET G1): Ki-67 < 3% o tasso di mitosi < 2 HPF
- Tumori con indice di proliferazione medio (NET G2): Ki-67 3–20% o tasso di mitosi > 2–20 HPF
- Tumori (o carcinomi) con indice di proliferazione elevato (NET G3 o NEC G3 [carcinomi neuroendocrini, dall'inglese «neuroendocrine carcinoma»]): Ki-67 > 20% o tasso di mitosi > 20 HPF.

La maggior parte dei NET mostra una ridotta attività di crescita e fa parte del gruppo G1.

La classificazione dei carcinomi polmonari in base alla OMS è diversa, infatti questi sono suddivisi nel modo seguente: carcinoidi tipici e carcinoidi atipici (le forme meno aggressive), carcinoma endocrino non a piccole cellule e carcinoma endocrino a piccole cellule (le forme più aggressive).

Fattori di rischio per i NET

Al contrario di altri tipi di tumore (ad es. il tabagismo per il cancro ai polmoni), i fattori di rischio per i NET non sono noti.

Uno stile di vita sano con alimentazione sana (tanta frutta, verdura e cereali), attività fisica regolare, prevenzione del sovrappeso e nessun abuso di alcol e tabacco riducono in genere il rischio di formazione di un tumore.

I NET non sono «contagiosi» e non sono ereditari, ad eccezione di alcune rare forme genetiche di tumori, come la neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN 1, dall'inglese «multiple endocrine neoplasia»), che può portare alla formazione di tumori nella paratiroide, nell'ipofisi e nel pancreas.

Le diverse forme di tumori neuroendocrini, i sintomi e i disturbi

Dr. Roman Trepp



Tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale

Più di due terzi di tutti i tumori neuroendocrini si sviluppano nel tratto gastrointestinale. Più frequentemente, questo tipo di tumori è localizzato nella seconda o nella terza sezione dell'intestino tenue (digiuno o ileo). Il pancreas, l'intestino cieco (appendice), lo stomaco e l'intestino crasso sono altri punti di origine preferenziali. Un terzo dei NET si presenta in altri sistemi di organi, dei quali il più frequente è il polmone.

NET non attivi a livello funzionale

In circa il 70% dei casi i NET non sono attivi a livello funzionale, ovvero non producono ormoni. Di solito questi NET causano disturbi solo molto tardi nel decorso della malattia, come ad es. dolori addominali, perdita di peso o sanguinamenti nel tratto gastrointestinale.

Fanno eccezione i NET dell'intestino cieco che, anche già in piccole dimensioni, possono provocare un'infezione dell'appendice (appendicite). Con relativa frequenza, in occasione della rimozione chirurgica dell'intestino cieco a causa di un'appendicite si scoprono per caso dei NET (ca. 1 ogni 300 operazioni), che grazie alle loro dimensioni di solito ancora ridotte guariscono con l'intervento chirurgico. Anche i NET dell'intestino crasso vengono spesso identificati con sufficiente tempestività nell'ambito di una colonscopia di routine e di solito, per una guarigione totale, è sufficiente la rimozione endoscopica.

NET attivi a livello funzionale

Circa il 30% dei NET sono attivi a livello funzionale, ovvero producono ormoni e prodotti del metabolismo. Per la maggior parte (ma non esclusivamente),

i NET attivi a livello funzionale si trovano però nell'intestino tenue e, in presenza dei rispettivi sintomi, hanno spesso già dato origine a metastasi (proliferazioni a distanza) nel fegato. A seconda dell'ormone e del prodotto del metabolismo rilasciati, si possono presentare i disturbi di seguito elencati (la cosiddetta sindrome da carcinoide), che risultano molto diversi tra loro.

La sindrome da carcinoide: sintomi e disturbi

Sintomi

1. Dolori addominali spastici e diarree. I dolori addominali spastici (dovuti alla limitazione della circolazione sanguigna all'intestino a causa di un restringimento dei vasi sanguigni che alimentano l'intestino) sono spesso presenti per anni. A volte, una ridotta circolazione sanguigna intestinale o la crescita del tumore portano a ridurre il passaggio del cibo nel tratto gastrointestinale. In casi estremi, ciò può portare a un'occlusione intestinale che deve essere trattata chirurgicamente in urgenza.
2. Arrossamento del viso improvviso (flush). Tale sintomo si diffonde a volte a tutta la parte superiore del corpo e, in alcuni casi, è accompagnato da palpitazioni e sudorazioni.
3. Disturbi cardiaci (ridotta funzionalità ventricolare causata da alterazioni delle valvole cardiache)
4. Mancanza di fiato simile all'asma.

La frequenza di questi disturbi è molto variabile. Più di frequente si registrano dolori addominali e diarree. Seguono flush e disturbi respiratori. I disturbi a livello cardiaco, che di solito si sviluppano lentamente, interessano ca. il 30% dei pazienti con sindrome da carcinoide.

Secondo l'opinione attuale, l'arrossamento improvviso del viso è causato da sostanze vasoattive prodotte dal tumore. Gli stessi prodotti del metabolismo sembrano essere responsabili anche dei disturbi respiratori.

Le diarree vengono attribuite alla serotonina (prodotto del metabolismo). La serotonina prodotta in eccesso dal tumore è anche la causa del danno alle valvole cardiache (di solito la valvola tricuspide nella parte destra del cuore).



Paziente con tipici segni di flush
(immagine per gentile concessione del
Dr. med. R. Arnold, Monaco di Baviera).

Alimentazione in caso di NET attivi a livello funzionale

In caso di sindrome da carcinoide, determinati alimenti possono peggiorare in maniera importante i sintomi e andrebbero quindi evitati. Tra gli altri, ritroviamo:

- alcol
- formaggi stagionati
- pesce o carne affumicati, salati o salmistrati
- lievito, fagioli, salcrauti, soia, tofu
- caffeina
- cioccolata in grandi quantità
- frutta a guscio
- lamponi, banane, avocado

CONSIGLIO

ciò che viene tollerato o meno a livello individuale è molto variabile. Di conseguenza, bisogna verificare individualmente cosa effettivamente peggiora i sintomi e a cosa bisogna rinunciare realmente. In generale, in caso di sindrome da carcinoide, si consiglia di evitare pasti abbondanti, grassi e piccanti.

- L'alimentazione in questi casi dovrebbe comprendere da 5 a 10 porzioni al giorno di carboidrati leggeri da digerire.
- Gli alimenti ricchi di fibre come verdura cruda, cavoli, cipolle, fagioli secchi e asparagi possono causare flatulenze e senso di pienezza.
- È preferibile consumare proteine da fonti sane, come ad es. pesce, pollame, carne rossa magra, uova e latticini a ridotto contenuto di grassi.

Ulteriori informazioni sul tema dell'alimentazione si trovano al capitolo 8 «Alimentazione», più avanti nel presente opuscolo.

Il gastrinoma (sindrome di Zollinger-Ellison)

Il gastrinoma, o sindrome di Zollinger-Ellison (in onore dei due medici che per primi hanno descritto tale patologia), produce l'ormone gastrina responsabile dei sintomi (dolori addominali, diarrea, ecc. - v. sotto). Molti gastrinomi hanno già metastatizzato al momento della loro scoperta.

Localizzazione

I gastrinomi si trovano più di frequente nel pancreas o nel duodeno. Spesso sono molto piccoli e per questo, oltre alla tomografia computerizzata e alla RM (tomografia a risonanza magnetica), vengono impiegate tecniche diagnostiche per immagini speciali.

Sintomi

I gastrinomi producono soprattutto gastrina, un ormone che stimola la produzione di acidi gastrici. Il risultato di una produzione eccessiva di gastrina è un livello eccessivo di acido nello stomaco, che causa disturbi addominali come la formazione di ulcere del tratto gastrointestinale e diarree, i sintomi tipici della sindrome di Zollinger-Ellison. Poiché nel frattempo è disponibile un gran numero di medicinali per la terapia dei disturbi gastrici (i cosidd-

detti inibitori della pompa protonica, come ad es. il pantoprazolo o l'omeprazolo), in grado di inibire efficacemente la produzione di acidi gastrici, oggi giorno i gastrinomi sono probabilmente diagnosticati meno di frequente.

L'insulinoma

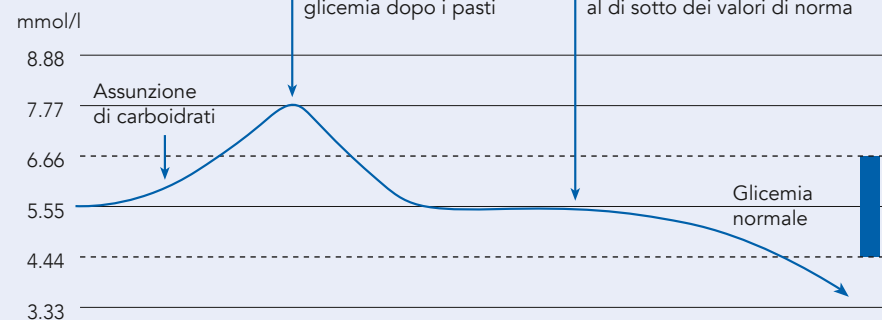
Questi tumori sono composti da cellule che producono insulina. L'insulina regola il livello di zuccheri nel sangue.

Localizzazione

L'insulinoma è il tumore del pancreas più frequente che produce ormoni. Molto raramente gli insulinomi sono localizzati al di fuori del pancreas. A differenza di altri tumori neuroendocrini, l'insulinoma tende nel 90% dei casi a non metastatizzare.

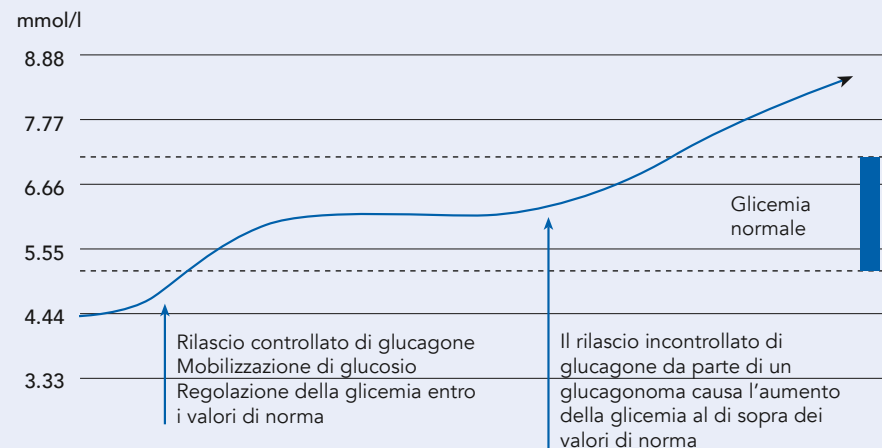


Glicemia



Riduzioni anormali del livello di zuccheri nel sangue in caso di insulinomi, causati dalla produzione non regolata di insulina.

Glicemia



Aumento del livello di zuccheri nel sangue causato da una maggiore produzione di glucagone in caso di glucagonomi attivi.

Sintomi e disturbi

La produzione non controllata di insulina abbassa il livello di zuccheri nel sangue causando ipoglicemie, che causano sintomi come sensazione di debolezza, tremore, palpitazioni, sudorazione e senso di fame. In casi estremi, l'ipoglicemia può causare smarrimento, disturbi alla vista, disturbi di coscienza, disturbi della personalità e attacchi epilettici. Questi sintomi si verificano più di frequente in pazienti a digiuno (ad es. di notte oppure la mattina presto) e scompaiono dopo aver assunto dei carboidrati (ad es. zucchero, pane, succo d'arancia, ecc.).

Il glucagonoma

Localizzazione

Il glucagone è l'antagonista dell'insulina (aumenta il livello di zuccheri nel sangue) ed è prodotto nel pancreas. Di conseguenza, i glucagonomi (che sono molto rari) si formano quasi esclusivamente nel pancreas.

Glucagonomi non attivi

Si trovano nel pancreas e sono scoperti per caso, ad es. in occasione di un intervento chirurgico al pancreas. All'analisi istologica, le cellule di questi tumori di solito molto piccoli risultano piene di glucagone, che però non viene rilasciato dalle cellule. Questi tumori non sono quasi mai maligni.



Paziente con eruzione cutanea tipica in conseguenza di un glucagonoma (immagine per gentile concessione del Prof. Dr. med R. Arnold, Monaco di Baviera).



Glucagonomi attivi (sindrome da glucagonoma)

In questo caso si tratta di solito di grandi tumori del pancreas, che possono metastatizzare nel fegato e che causano una produzione incontrollata di glucagone. L'aumento così causato del livello di zuccheri nel sangue è generalmente lieve. Spesso i pazienti soffrono di una importante perdita di peso e di anemia, come pure di un'alternanza di stipsi e diarree. Il sintomo tipico e visibile di una sindrome da glucagonoma è un'eruzione cutanea cronica, migrante e grave su braccia e gambe spesso accompagnata da infiammazioni della cavità orale e della lingua.

Il VIPoma

Il rarissimo VIPoma nasce dalla produzione eccessiva di un ormone attivo a livello dei vasi sanguigni, che in medicina è definito peptide intestinale vasoattivo (VIP, dall'inglese «vasoactive intestinal peptide»). I VIPomi sono di solito grandi tumori maligni e in genere localizzati soprattutto nel pancreas. Occasionalmente, in particolare nei bambini, li si trova anche vicino al midollo spinale.

La produzione eccessiva di VIP porta a una combinazione di disturbi tipica del VIPoma: diarree acquose con quantità fino a otto litri al giorno, gravi disturbi dell'equilibrio salino, disidratazione e carenza di acidi gastrici.

I sintomi secondari sono spesso debolezza muscolare, nausea, vomito e crampi addominali. In alcuni casi, durante gli attacchi di diarrea, si verifica anche un arrossamento improvviso del viso (flush) simile a quello della sindrome da carcinoide.

La sindrome MEN

Una parte dei GEP-NET (NET del sistema gastroenteropancreatico) è inoltre costituita da tumori benigni della paratiroide (il cosiddetto iperparatiroidismo primario) e dell'ipofisi. Questa combinazione viene chiamata neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN 1).

La sindrome MEN 1 è causata da un difetto genetico ereditario del paziente. Questo difetto è ereditato in maniera da ripresentarsi nella metà dei discendenti di un genitore affetto (ereditarietà autosomica dominante). Di conseguenza, in caso di GEP-NET, in singoli casi è consigliabile un'analisi genetica.

Tumori polmonari neuroendocrini

A parte quelli del tratto gastrointestinale, i tumori neuroendocrini si presentano più di frequente nei polmoni. I NET del polmone sono chiamati «carcinoidi polmonari». Ogni anno, viene diagnosticato un NET del polmone in circa 10 pazienti ogni milione di abitanti. I tumori NET costituiscono l'1-2% di tutte le neoplasie polmonari.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) classifica i NET del polmone secondo criteri di differenziazione come pure secondo la velocità di crescita:

NET del polmone tipici: si tratta di NET ben differenziati e poco aggressivi che crescono lentamente e raramente si diffondono al di fuori del polmone. Ca. 9 casi su 10 di NET del polmone sono carcinoidi tipici.

NET del polmone atipici: anche questi sono NET ben differenziati, sono però tumori moderatamente aggressivi, ovvero che si sviluppano più rapidamente o che possono crescere più in fretta di un NET del polmone tipico. Sono più rari della variante tipica.

Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule e carcinoma polmonare a piccole cellule

In entrambi questi casi si tratta di neoplasie rare. A parte nelle dimensioni delle cellule, questi tipi di cancro sono molto simili per quanto riguarda la prognosi e il trattamento. Questi carcinomi neuroendocrini sono mal differenziati e più aggressivi rispetto ai NET del polmone tipici e atipici.

Iperplasia diffusa delle cellule polmonari neuroendocrine

Questa è una malattia rara e diffusa che presenta tanti piccoli tumori (noduli). Di norma, crescono lentamente e hanno un'eccellente prognosi. Spesso questi pazienti soffrono di disturbi asmatici.

Sintomi

I NET che crescono nelle parti esterne del polmone spesso non causano sintomi e vengono scoperti casualmente tramite una procedura di imaging (ad es. radiografia o tomografia computerizzata) effettuata per altre ragioni. Al contrario, i NET che crescono nelle vie respiratorie centrali causano sintomi fin da subito. I sintomi sono, tra gli altri:

- Disturbi respiratori
- Tosse
- Ripetute bronchiti, infiammazioni dei polmoni e/o della pleura
- Debolezza
- Nausea
- Perdita di peso
- Sudorazione notturna
- Dolori ai nervi (nevralgia) nella zona del petto

Si ricorda che questi sintomi non sono specifici della malattia. Possono essere segni di altre malattie, come ad es. assomigliare ai sintomi di un'infezione polmonare con causa diversa oppure di un episodio acuto di una bronchite cronico-ostruttiva, che rende più difficile la diagnosi.

NET polmonari attivi a livello funzionale

Anche i NET polmonari originano da cellule neuroendocrine e sono quindi sostanzialmente in grado di produrre ormoni. Solo circa il 5% dei NET polmonari, tuttavia, produce una quantità di ormoni tale da causare disturbi.

Gli ormoni prodotti più di frequente sono:

- Serotonina: può portare alla sindrome da carcinoide
- Ormone che stimola la corteccia surrenale (ACTH): può portare alla cosiddetta sindrome di Cushing, caratterizzata da un'eccessiva produzione di cortisolo indotta da ACTH
- Ormone di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH): può portare ad acromegalia (incontrollato rilascio di ormone della crescita)

Principalmente, la diagnosi si basa sulla tomografia computerizzata della gabbia toracica e sull'endoscopia dei polmoni (broncoscopia), spesso combinata con una biopsia per il prelievo di cellule tumorali da analizzare. Una PET/CT (ad es. con gallio-DOTATATE) può completare ulteriormente le analisi.

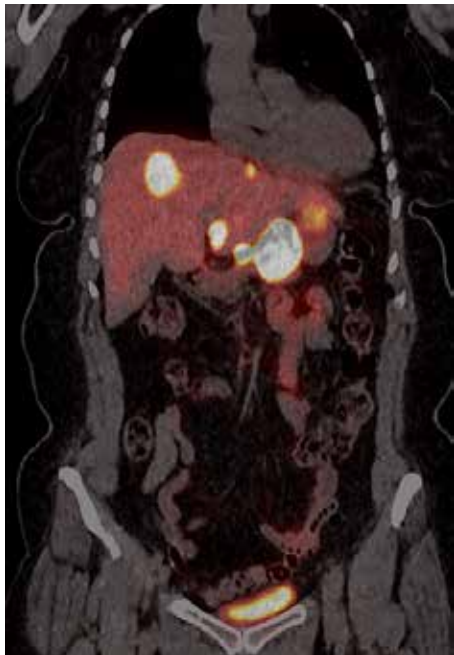


Immagine PET/CT con gallio-DOTATATE in presenza di un NET del pancreas e metastasi linfonodali ed epatiche (originale messo a disposizione dal Dr. med. Roman Trepp, Inselspital Berna).

Riconoscere e confermare i NET

Dr. Guillaume Nicolas



Segni e sintomi: la diagnostica clinica

La varietà dei NET ne rende la diagnostica complessa e richiede l'impiego di diversi metodi e tecniche. L'iter diagnostico inizia spesso presso lo studio di un medico generico. Sulla base dei sintomi e dei risultati delle analisi mediche viene realizzata una diagnosi preliminare.

La varietà dei sintomi può talvolta rendere difficile fare una diagnosi precisa. Se sono presenti tumori attivi a livello funzionale, allora in generale i sintomi causati dall'aumento della produzione ormonale possono confermare rapidamente la diagnosi di un tumore neuroendocrino. In caso di tumori non attivi a livello funzionale e a crescita lenta, la diagnosi è solo possibile quando il tumore causa disturbi in conseguenza delle sue dimensioni o della sua posizione. Spesso i sintomi sono atipici e si presentano solo tardivamente (dolori, stanchezza, perdita di appetito, nausea, perdita di peso, blocchi intestinali o biliari, ecc.). Per questo motivo, spesso vengono effettuate diagnosi errate di sindrome del colon irritabile, morbo di Crohn oppure allergia, sindrome da ansia depressiva o menopausa. Si stima che in alcuni casi possano trascorrere da 5 a 10 anni prima che venga diagnosticato con certezza un tumore funzionalmente inattivo.

La diagnostica di laboratorio

In caso di tumori attivi a livello funzionale vengono effettuate analisi prioritarie basate sul sospetto clinico di un'eccessiva produzione di ormoni. Con l'aiuto di analisi del sangue o delle urine sulle 24 ore è possibile rilevare livelli elevati di ormoni o prodotti del metabolismo ormonale. Nel caso di tumori non attivi a livello funzionale queste analisi sono poco utili.

In alcuni casi, i livelli ormonali misurati sono normali malgrado siano presenti i sintomi di una produzione non controllata. In tali casi vengono impiegati i cosiddetti test di provocazione, per identificare la mancata regolazione o un paradossale aumento del livello dell'ormone in questione.

La seguente tabella riassume le analisi più importanti e i sintomi principali insieme ai valori di laboratorio:

Tipo di tumore	Sintomi principali	Valori di laboratorio	Test speciale
Insulinoma	Neuroglucopenia (insufficiente apporto di zucchero [glucosio] al cervello)	Riduzione del livello di zuccheri nel sangue correlata a un aumento paradossale della concentrazione di insulina	Test del digiuno per max. 72 ore con regolare determinazione del livello di zuccheri e di insulina nel sangue
Gastrinoma	Ulcere gastriche e del duodeno, dolori addominali, diarrea acquosa	Aumento dei livelli di gastrina nel sangue a seguito di eccessiva produzione	Test di stimolazione: la gastrina aumenta nel giro di 2-5 minuti (di almeno il doppio)
VIPoma	Diarrea acquosa e in grande quantità (fino a 8 l), debolezza, crampi muscolari	Valori di VIP nel siero molto aumentati, potassio nel siero diminuito, ridotta secrezione di acidi	Nessuno
Sindrome da glucagonoma	Eruzione cutanea: eritema migratorio, diabete mellito	Livello del glucagone nel sangue molto elevato, aminoacidi nel siero ridotti	Nessuno

In caso di sindrome da carcinoide, la procedura elettiva è la dimostrazione della presenza di cromogranina A nel sangue (v. sezione seguente) e del prodotto di degradazione della serotonina (l'acido 5-idrossiindolacetico, 5-HIAA) nell'urina. Per determinare la concentrazione di questa sostanza, l'urina deve essere raccolta per un periodo di 24 ore in un contenitore speciale con acido acetico.

Siccome molti alimenti contengono serotonina (ad es. pomodori, frutta a guscio, kiwi o banane), il paziente dovrà seguire un'alimentazione speciale e minimo 48 ore prima della raccolta di urina rinunciare a consumare tali alimenti, per evitare un risultato dell'analisi errato (v. tabella sotto). Anche alcuni medicinali possono causare un livello erroneamente basso (ad es. aspirina) o alto (ad es. paracetamolo) di serotonina. È quindi necessario sospendere l'assunzione di tali medicinali per tempo. Tuttavia, un'unica analisi del 5-HIAA nell'urina non sempre fornisce sufficienti informazioni. Di conseguenza, a volte è necessario ripeterla.

Alimenti che per il loro contenuto di serotonina possono comportare risultati falsati



Melanzane



Avocado



Ananas



Banane



Ribes



Kiwi



Mirabelle



Meloni



Prugne



Uva spina



Pomodori



Noci

Cromogranina A come marker tumorale

Un'altra procedura diagnostica è il rilevamento dei cosiddetti marker tumorali nel sangue. Si distingue tra marker tumorali specifici e generici. I marker specifici sono sostanze secrete specificamente da tumori neuroendocrini attivi a livello funzionale, come ad es. l'insulina per l'insulinoma, la gastrina per la sindrome di Zollinger-Ellison, il VIP per il VIPoma, il glucagone per la sindrome da glucagonoma, ecc. Anche i marker tumorali generici sono sostanze prodotte dalla maggior parte delle cellule tumorali dei GEP-NET rilasciate nella circolazione sanguigna, come ad es. cromogranina A, enolasi neurone specifica, polipeptide pancreatico, serotonina e 5-HIAA nell'urina. È importante osservare che nessuno dei marker tumorali dei NET funzionali attualmente disponibili è correlato direttamente alla dimensione del tumore o al suo grado di aggressività.

Nell'80-90% dei casi questo marker è elevato a prescindere che si tratti di un tumore attivo o non attivo a livello funzionale. D'altro canto, il livello di cromogranina A può anche aumentare senza la presenza di un NET, ad es. in caso di gastrite, di assunzione di inibitori della produzione di acidi gastrici (inibitori della pompa protonica) e in caso di insufficienza renale. Per questo motivo, la sola dimostrazione della presenza di cromogranina A non ha valore diagnostico, può però essere utile per il controllo del trattamento in pazienti con NET confermato. La cromogranina A è attualmente il marker tumorale più importante per i pazienti con NET non attivi a livello funzionale e con sindrome da carcinoide.

Il valore di NT-proBNP rilevato nel sangue è un altro marker generico che può risultare utile in caso di sospetto di danno alle valvole cardiache nell'ambito di una sindrome da carcinoide. Attualmente vengono valutati, mediante studi sperimentali, altri test basati sulla firma genetica dei tumori o sul rilevamento di più marker tumorali circolanti.

Visualizzazione dei tumori per mezzo dell'imaging medico

La localizzazione del NET e delle sue possibili metastasi è necessaria per la pianificazione di un trattamento mirato. La diagnosi spesso inizia con

Il marker tumorale generico più importante per i NET è la cromogranina A (CgA).

l'endoscopia per la rilevazione di tumori nello stomaco, nel duodeno e nell'intestino crasso. In caso di tumori di grandi dimensioni o di metastasi al fegato o ai linfonodi, è sufficiente l'ecografia dell'addome per una prima diagnosi e per guidare la biopsia del tumore. Spesso, si rendono necessarie altre analisi di imaging per poter valutare l'estensione della malattia. Per confermare la diagnosi è necessario prelevare un campione di tessuto del tumore o delle sue metastasi e analizzarlo al microscopio.

La tomografia computerizzata (CT) e la tomografia a risonanza magnetica (RM)

In medicina, il termine «tomografia computerizzata» definisce la visualizzazione a strati di organi e strutture interne. La procedura di CT, impiegata da tempo, negli ultimi due decenni è stata ulteriormente perfezionata grazie all'avvento di scanner a rilevazione multipla e a tecniche a più fasi prima e dopo l'iniezione del mezzo di contrasto. Anche l'RM permette di visualizzare i tessuti a strati, ma al contrario della CT non utilizza raggi X. L'obiettivo di questi metodi è soprattutto quello, prima di un eventuale intervento, di verificare la posizione anatomica precisa del tumore primario e dimostrare eventuali metastasi (dimensioni, numero e posizione) nei linfonodi o nel fegato. La capacità di rilevamento di questi metodi dipende dalle dimensioni e dalla posizione del tumore. Tumori con diametri di meno di 0,5 cm vengono localizzati correttamente solo in circa il 10% dei casi.



Per comprovare l'esistenza di metastasi al fegato più piccole è possibile impiegare altrimenti nuove sequenze di RM (ad es. imaging per diffusione) e mezzi di contrasto specifici per il fegato che aumentano la sensibilità della RM. Malgrado l'RM al fegato sembri essere più sensibile della CT, le informazioni di una CT possono a volte completare quelle della RM, in particolare nella gabbia toracica.

L'endoscopia a ultrasuoni

Per compensare la relativamente cattiva risoluzione dei normali ultrasuoni nella localizzazione di piccoli tumori, sono state sviluppate speciali sonde a ultrasuoni che possono essere introdotte nel corpo per mezzo di un endoscopio (strumento per la colonscopia o la gastroscopia) in maniera da avvicinarsi il più possibile al presunto tumore. Ciò aumenta la sensibilità della tecnica a ultrasuoni. Con questo sistema è possibile analizzare ogni parte dell'apparato digerente accessibile all'endoscopio: tubo digerente, stomaco, pancreas, duodeno e retto. Oltre alla localizzazione dei tumori, questa procedura permette anche di valutare le dimensioni locali del tumore senza biopsia e a volte di rimuovere i tumori più piccoli (ecoendoscopia interventistica) nell'ambito della stessa procedura.

Il tasso di successo della localizzazione di gastrinomi è del 90%. In caso di insulinomi, che si sviluppano quasi sempre nel pancreas, il tasso di successo dell'endoscopia a ultrasuoni si attesta tra il 60% e l'80%.

Procedure di medicina nucleare

Imaging recettoriale con analoghi della somatostatina

La maggior parte dei NET mostra sulla superficie cosiddetti siti di legame (recettori) specifici per l'ormone somatostatina. Tramite questi recettori, la somatostatina naturalmente presente nel corpo agisce sulle cellule. Tali recettori sono anche presenti in alcuni organi sani, ma la loro densità è nettamente superiore in caso di NET: questo è ciò che viene sfruttato dall'imaging recettoriale con analoghi della somatostatina. Per mettere in evidenza i recettori della somatostatina nel corpo, vengono iniettati in vena analoghi artificiali della somatostatina che vengono marcati con un metallo radioattivo (^{111}In o ^{68}Ga). Dopo che la sostanza radioattiva è entrata nella circolazione sanguigna, si lega in modo specifico ai recettori della somatostatina e si concentra nelle cellule tumorali prima di essere eliminata.

Non è necessario preparare il paziente in modo speciale prima della visita, in particolare non è necessario osservare limitazioni di natura alimentare. Siccome esiste la possibilità di interazioni tra gli analoghi della somatostatina (non marcati radioattivamente) e le sostanze applicate per l'esame (analoghi della somatostatina marcati radioattivamente), a volte è necessario osservare un periodo di pausa tra la visita e l'ultima iniezione.

In tutti i casi vanno comunicati le dosi e la data dell'ultima iniezione all'istituto di medicina nucleare che eseguirà l'esame.

Esistono due metodi di imaging recettoriale con analoghi della somatostatina, impiegati a seconda della disponibilità locale: la scintigrafia e la tomografia a emissione di positroni (PET). La prima procedura, e anche la più vecchia, per la raffigurazione dei recettori della somatostatina, la scintigrafia, utilizza octreotide (un analogo della somatostatina) marcato con ^{111}In (^{111}In -octreotide) e una cosiddetta gamma camera, per visualizzare i recettori della somatostatina in tutto il corpo in due dimensioni entro circa 20 minuti e fino a 48 ore dopo l'iniezione. L'avvento dei cosiddetti «hybrid-scanner», che combinano una gamma camera e uno scanner a raggi X (CT), ha permesso di scattare immagini in 3D di una zona del corpo, sfruttando contemporaneamente l'imaging nucleare funzionale della scintigrafia e l'imaging anatomico della CT. Ciò aumenta la sensibilità di rilevamento rispetto alla scintigrafia piana convenzionale.

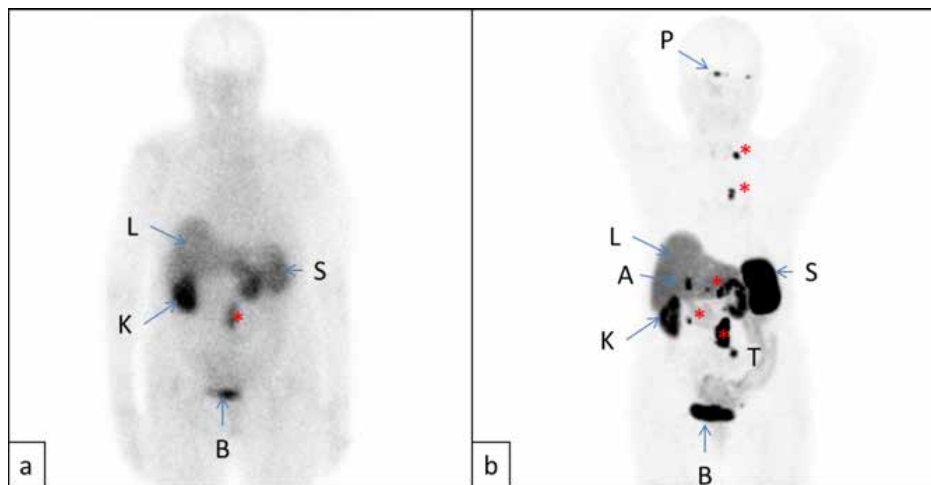
L'imaging dei recettori della somatostatina ha anche un'importanza terapeutica perché la prova visiva dell'eccessiva espressione tumorale dei recettori della somatostatina costituisce la base molecolare per l'applicazione terapeutica di analoghi della somatostatina, che hanno un effetto positivo sulla secrezione ormonale e sul decorso dei NET (v. sezioni seguenti «Analoghi della somatostatina (SSA)» e «Terapia a base di radioligandi (terapia radio-recettoriale, PRRT)»).

La tomografia a emissione di positroni dei recettori della somatostatina

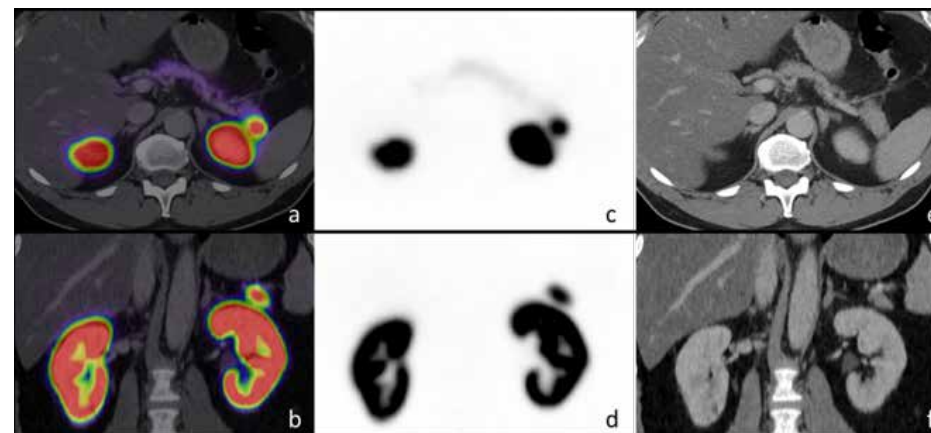
La tomografia a emissione di positroni (PET) in combinazione con la CT (PET/CT) è il metodo più recente per raffigurare i recettori della somatostatina. Tende a soppiantare la tecnica di scintigrafia classica che, malgrado un tasso di evidenza del 70–80% dei tumori e delle loro metastasi, si accompagna a una serie di svantaggi. La PET dei recettori della somatostatina con sostanze marcate con ^{68}Ga (^{68}Ga -edotreotide oppure ^{68}Ga -oxodotreotide) ha un tempo di dimezzamento più breve (ca. 1 ora rispetto a ca. 3 giorni del

¹¹¹In-octreotide), grazie a cui la dose di irraggiamento rispetto alla scintigrafia con ¹¹¹In-octreotide è ridotta a un quarto e l'esame può essere eseguito in meno di 2 ore (fino a 48 ore con la scintigrafia con ¹¹¹In-octreotide). Inoltre, la risoluzione delle immagini dalla PET/CT permette una maggiore sensibilità (>90%) e una migliore precisione diagnostica. È in grado di visualizzare piccole lesioni (da 5 a 10 mm), che spesso con la scintigrafia con ¹¹¹In-octreotide risultano non visibili (v. immagine sotto).

Se disponibile, si consiglia l'imaging per mezzo di PET/CT dei recettori della somatostatina per la diagnosi, la stadiazione e il monitoraggio dei tumori neuroendocrini ben differenziati. Esistono alcune eccezioni, come l'insulinoma, un tumore neuroendocrino ben differenziato con una bassa densità di recettori della somatostatina che quindi risulta poco adatto per un imaging di questo tipo. D'altro canto, in questo tipo di tumore sono presenti altri recettori, i cosiddetti recettori del GLP-1, in grande densità. Per questo test viene iniettata una sostanza specifica per i recettori del GLP-1, il cosiddetto exendin-4, e marcata con ⁶⁸gallio (⁶⁸Ga-exendin-4). Studi condotti a Basilea



Scintigrafia con ¹¹¹In-octreotide (a) a confronto con la PET con ⁶⁸Ga-edotreotide (b): in entrambi i casi si osserva un arricchimento fisiologico della sostanza marcata nel fegato (L) e nella milza (S) e l'eliminazione con l'urina attraverso i reni (K) e la vescica (B). Si rileva un accumulo non comune al centro dell'addome, che rappresenta la metastasi nei linfonodi. Si sottolinea che il tumore primario nell'intestino tenue (T) e molte altre lesioni linfonodali all'interno e all'esterno dell'addome (*) sono rilevabili solo tramite la PET (originale messo a disposizione dal Dr. G. Nicolas, Ospedale universitario Basilea).



PET/CT dei recettori del GLP-1 mostrano su sezioni transassiali (sopra) e coronali (sotto) un forte accumulo della sostanza ⁶⁸Ga-exendin-4 in una lesione della coda del pancreas, che rappresenta un insulinoma benigno. Si osserva un accumulo molto ridotto nel resto del pancreas sano e un'assenza di accumulo negli altri organi addominali, tranne che nei reni (originale messo a disposizione dal Dr. G. Nicolas, Ospedale universitario Basilea).

su pazienti con sospetto di insulinoma benigno (ipoglicemia correlata a un'eccessiva produzione di insulina) hanno dimostrato che l'imaging tramite PET dei recettori del GLP-1 con ⁶⁸Ga-exendin-4 è superiore alla RM, avendo una sensibilità >90% nel rilevare gli insulinomi, perché questi sono spesso troppo piccoli per essere rilevati con metodi comuni (v. immagine PET/CT ⁶⁸Ga-exendin-4; v. immagine sotto).

L'angiografia

L'angiografia è una radiografia dei vasi sanguigni. A questo scopo, nella circolazione sanguigna viene iniettata una soluzione radiopaca, cosiddetta mezzo di contrasto per raggi X.

Per mezzo di una radiografia è poi possibile rendere visibili i vasi sanguigni. Siccome i NET sono spesso abbondantemente vascolarizzati e di solito contengono molti vasi sanguigni (più di quelli presenti nel tessuto circostante), l'angiografia può essere impiegata per visualizzare il tumore. L'angiografia può essere combinata efficacemente con una CT o RM, in maniera da aumentare il tasso di rilevazione del tumore. L'angiografia è parte integrante di alcuni trattamenti mirati per le metastasi al fegato, come la chemioembolizzazione o la radioembolizzazione.

L'analisi istologica

L'analisi di campioni di tessuto fornisce una prova definitiva dell'esistenza di un NET. Questi campioni sono raccolti in occasione di un intervento chirurgico o mediante una biopsia, ad es. dalle metastasi al fegato. Un patologo (un medico con formazione speciale) valuta questi campioni in relazione alla differenziazione e alla velocità di crescita.

Quali sono le possibilità di trattamento dei NET?

Dr. Alexander Siebenhüner (Pagine 35–42)

Dr. Guillaume Nicolas (Pagine 42–43)



La rimozione chirurgica

L'obiettivo dell'intervento chirurgico è quello di rimuovere completamente il tumore primario e, per quanto possibile, le metastasi già esistenti. A oggi, la rimozione chirurgica completa rappresenta l'unico metodo di trattamento curativo di un NET.

Se ritenuta possibile da tutti gli specialisti di un gruppo oncologico multidisciplinare, la chirurgia può, eventualmente con più interventi, essere contemplata anche per forme di NET metastatizzate. Siccome un tale intervento può essere molto impegnativo anche per il chirurgo esperto, in genere prima di un'operazione si consigliano (in particolare nella forma metastatizzata) ulteriori analisi, che possono essere effettuate in un centro neuroendocrino:

- Approfondita diagnosi preoperatoria con anamnesi, esame clinico generale, analisi di laboratorio funzionali, imaging funzionale e morfologico.
- Durante l'intervento, è possibile impiegare speciali sonde a ultrasuoni. Nell'analisi della parete del duodeno alla ricerca di piccoli tumori, come i gastrinomi, si è dimostrato valido il metodo della transilluminazione della parete duodenale. Questi metodi, insieme alla palpazione degli organi da parte di un chirurgo esperto, portano nella maggior parte dei casi alla localizzazione del tumore e creano la premessa per un intervento chirurgico di successo.

Anche se il tumore è già grosso e non è possibile rimuoverlo completamente a causa della sua localizzazione o del suo stadio di sviluppo, è consigliabile una rimozione parziale. La riduzione della massa tumorale porta soprattutto nei NET attivi a livello funzionale a una diminuzione della produzione di ormoni e quindi a un miglioramento dei disturbi.



Quando possibile, vengono rimosse chirurgicamente anche le metastasi. Ciò può avvenire anche all'interno di un piano terapeutico e, anche in caso di risposta temporanea a una terapia sistemica, va discusso nuovamente nel gruppo oncologico multidisciplinare.

Spesso è necessario rimuovere una parte dell'organo interessato dal tumore. Ad esempio, se vi sono metastasi epatiche in uno solo dei due lobi che non possono essere rimosse, dovranno essere asportate insieme al lobo interessato. Il resto del tessuto epatico potrà riassumere la funzione della parte di fegato rimossa. In situazioni speciali soprattutto in caso di NET funzionali e circoscritti al fegato si discute anche la possibilità di un trapianto di fegato.

In caso di tumori piccoli, ad es. nel retto o nello stomaco, è anche possibile eseguire la rimozione per mezzo di endoscopia. In questo caso è importante eseguire visite di controllo periodiche postoperatorie.

Il trattamento farmacologico

Gli obiettivi di un trattamento farmacologico sono:

1. mitigare i disturbi (riduzione della produzione di ormoni);
2. arrestare la crescita tumorale o stabilizzare la situazione del tumore;
3. mantenere, o se possibile migliorare, la qualità di vita del paziente.

La scelta del medicamento o di una combinazione di medicinali deve basarsi sul tipo di tumore da trattare. Esistono solo pochi medicinali adatti all'impiego nei diversi tipi di NET. Questi medicinali sono di seguito descritti.

Analoghi della somatostatina (SSA)

Nei soggetti sani, la somatostatina ha un cosiddetto «effetto antiseoretore», ovvero riduce la produzione di ormoni in diverse cellule del corpo, tra cui ad es. la produzione di insulina e glucagone nel pancreas, di gastrina nello stomaco e addirittura la secrezione di acidi delle cellule specializzate nello stomaco.

La somatostatina e i suoi analoghi sviluppano il proprio effetto legandosi ai recettori della somatostatina che, a seconda del NET e della sua differenziazione, sono presenti in diverse densità sulla superficie cellulare. Questa diversità di densità dei recettori è determinante per la risposta alla terapia a base di SSA. Ecco perché questa informazione va riportata insieme al

Gli analoghi della somatostatina, come la somatostatina naturale, hanno due effetti:

1. inibiscono la produzione di ormoni e di sostanze similormonali da parte delle cellule tumorali. In questo modo si leniscono i disturbi o, in alcuni casi, essi scompaiono completamente;
2. inibiscono la crescita tumorale.

risultato dell'esame del campione di tessuto. I tumori bene e moderatamente differenziati sviluppano questi recettori in modo regolare, così che la terapia a base di SSA rappresenta la terapia standard all'inizio della malattia, quando non si può intervenire chirurgicamente. Di base esistono analoghi della somatostatina ad azione breve e lunga. I secondi devono essere iniettati una volta al mese nel muscolo o sotto la pelle. Il preparato ad azione breve invece viene impiegato spesso all'inizio della terapia per verificarne la tolleranza e l'efficacia. Dopo di che si passa alla forma a rilascio prolungato. Di solito gli analoghi della somatostatina sono ben tollerati. In alcuni pazienti, all'inizio della terapia si verificano temporaneamente dolori addominali, flatulenze, nausea, feci grasse e diarree. Altri effetti collaterali noti sono dolore, prurito o bruciore con arrossamento e gonfiore sul sito di iniezione, in particolare se il preparato non è stato portato a temperatura ambiente prima dell'iniezione. Questi disturbi durano di solito non più di 15 minuti. In caso di trattamento con analoghi della somatostatina, si consiglia di effettuare controlli a intervalli regolari della cistifellea, perché l'uso prolungato può raramente portare alla formazione di calcoli biliari. Tuttavia, questo è asintomatico nella maggior parte dei pazienti.

Se l'uso iniziale degli analoghi della somatostatina non porta a un controllo dei sintomi nel decorso della malattia, si prende in considerazione il passaggio ad altri agenti terapeutici sistemici o a un'opzione chirurgica sequenziale.

Gli analoghi della somatostatina nei diversi NET

Sindrome da carcinoide	In caso di sindrome da carcinoide, la frequenza e l'intensità degli attacchi di flush e di diarrea diminuiscono nettamente con il trattamento a base di analoghi della somatostatina. Anche in caso di NET non attivi a livello funzionale, l'impiego degli analoghi della somatostatina è importante. Inibendo gli ormoni specifici del NET è anche possibile prevenire danni a lungo termine, ad es. al cuore (sindrome di Hedinger). Gli analoghi della somatostatina possono anche avere un effetto salvavita nel trattamento e nella prevenzione di un restringimento dei bronchi con forte insufficienza respiratoria che si può sviluppare nell'ambito di una crisi da carcinoide, ad es. durante una narcosi. In caso di VIPoma, di solito un NET attivo a livello pancreatico, con gli analoghi della somatostatina si arrestano le diarree e quindi anche la perdita di liquidi a esse associata.
Sindrome da glucagonoma	In caso di sindrome da glucagonoma, gli analoghi della somatostatina migliorano in maniera evidente l'eritema cutaneo. Gradualmente, si riducono le infiammazioni delle mucose orali e i valori ematici si normalizzano. Tuttavia, con il trattamento con gli analoghi della somatostatina è possibile che il diabete peggiori. Il motivo risiede nel fatto che gli analoghi della somatostatina non inibiscono solo la produzione eccessiva di glucagone, bensì anche la normale produzione di insulina.
Insulinoma	In caso di insulinomi, la somministrazione di analoghi della somatostatina è meno efficace. Solo circa la metà degli insulinomi risponde a questo trattamento. Si suppone che, a differenza di altri NET, gli insulinomi non abbiano sufficienti recettori della somatostatina.
Gastrinoma	Nel trattamento del gastrinoma, gli analoghi della somatostatina giocano un ruolo secondario. In prima linea vengono impiegati medicinali come ad es. gli inibitori della pompa protonica, che agiscono sulle mucose dello stomaco e li inibiscono la produzione degli acidi gastrici.



Interferone alfa

Gli interferoni sono sostanze naturalmente presenti, che giocano un ruolo di regolazione del sistema di difesa (sistema immunitario) del corpo. In particolare, possono attivare meccanismi di difesa contro virus e cellule tumorali.

Il meccanismo esatto dell'effetto di inibizione della crescita che l'interferone esercita sul tumore non è al momento noto. Si sa che:

- gli interferoni inibiscono la proliferazione delle cellule tumorali, bloccando la suddivisione cellulare;
- alterano la superficie delle cellule tumorali in maniera che i globuli bianchi (i linfociti T) le riconoscano come nemici e le attacchino;
- accorciano la vita delle cellule tumorali.

Nella terapia dei GEP-NET è quindi possibile impiegare l'interferone alfa. Il dosaggio è stabilito su base individuale. Con una terapia a base di interferone alfa, circa un terzo dei pazienti ottiene l'arresto della crescita e circa il 10% addirittura una riduzione del tumore. In quasi la metà dei pazienti, la produzione ormonale diminuisce di almeno il 50%.

Uno svantaggio dell'interferone alfa rispetto agli analoghi della somatostatina è il profilo degli effetti collaterali. All'inizio della terapia si verificano sintomi

similinfluenzali come febbre, mal di testa e dolori alle articolazioni. Questi sintomi possono essere controllati con la somministrazione di antinfiammatori in contemporanea all'iniezione di interferone. Mentre tra i sintomi a lungo termine troviamo stanchezza costante, perdita di peso, alterazioni del quadro ematico, perdita di capelli, disturbi del sistema immunitario del corpo e depressione. Tutti gli effetti collaterali, nel complesso, sono la causa dell'interruzione della terapia nel 15–20% dei pazienti. A causa del loro profilo di effetti collaterali e della crescente gamma di terapie mirate alternative (targeted therapies), le terapie a base di interferone sono oggi impiegate raramente.

Terapie mirate (targeted therapies)

Rappresentanti di questa classe di farmaci sono i cosiddetti mTOR inibitori e gli inibitori delle tirosin-chinasi.

Entrambe sono classi di sostanze che inibiscono importanti processi nelle cellule tumorali. Gli inibitori mTOR sono medicinali che si sono dimostrati validi nel trattamento del NET pancreatico, il cosiddetto panNET. Alcuni medicinali appartenenti a questo gruppo sono stati recentemente autorizzati anche per il trattamento dei NET di origine polmonare e gastrointestinale.

L'mTOR è parte integrante di un complesso proteico, che risiede nelle cellule tumorali e gioca un ruolo importante nel metabolismo delle cellule tumorali e quindi nella loro crescita. Grazie al blocco dell'mTOR, è possibile inibire la crescita e la suddivisione cellulare. Inoltre, si inibisce la creazione di vasi sanguigni e linfatici del tumore, che a sua volta può portare a una riduzione della crescita tumorale. Gli effetti collaterali degli mTOR inibitori sono infezioni delle vie respiratorie (polmoniti), stanchezza, intolleranza gastrointestinale (tra cui diarrea), anemia, disturbi della cicatrizzazione, eruzioni cutanee, infiammazioni gengivali e aumento dei livelli di zuccheri e di grassi nel sangue.

Anche gli inibitori delle tirosinchinasi sono autorizzati in Svizzera per il trattamento del panNET. Questi medicinali bloccano miratamente i processi nelle cellule che sono in particolare responsabili della formazione dei vasi sanguigni nel tumore. In questo modo il tumore viene tagliato fuori dall'apporto di energia e soffre di «carenze nutrizionali». Gli effetti collaterali più frequenti sono eruzioni cutanee, effetti collaterali a livello gastrointestinale come nausea e vomito, stanchezza e mal di testa.

Chemioterapia

Al contrario di altri tipi di tumore, la classica chemioterapia ha un ruolo secondario nel trattamento dei GEP-NET, rispettivamente viene impiegata perlopiù nella fase avanzata di un piano terapeutico. Sulla base delle osservazioni disponibili, questo metodo di trattamento va considerato solo per tumori del pancreas avanzati e in tumori a crescita rapida e nei casi in cui altre possibilità terapeutiche hanno fallito. In caso di NET metastatizzati dell'intestino tenue e di quello crasso, la chemioterapia dispone di scarsa documentazione e ha dimostrato poca efficacia.

Trattamenti ablativi locali

«Ablativo locale» significa che una modalità di terapia viene impiegata in maniera da trattare miratamente uno o più focolai tumorali. Nella maggior parte dei casi si tratta di metastasi al fegato che non possono essere rimosse chirurgicamente. Di questi fanno parte la chemioembolizzazione transarteriosa, l'ablazione a radiofrequenza e la brachiterapia percutanea transarteriosa a base di ⁹⁰ittrio.

Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)

Chemioembolizzazione significa chiudere il vaso che apporta il sangue al tumore o alle sue metastasi. Per verificare questa possibilità è necessaria una visualizzazione dei vasi (angiografia). Con la chemioembolizzazione, una sonda viene inserita in un'arteria della regione inguinale e spinta fino all'arteria del fegato. Poi con la sonda ci si dirige nei vasi tumorali e viene iniettato un mix di sostanze dannose per il tumore (chemioterapici). Dopo di che, il vaso tumorale viene chiuso con piccole particelle di gelatina per impedire l'apporto di sangue ricco di ossigeno al tumore. Questa procedura porta alla morte delle cellule tumorali. Questo intervento può essere ripetuto a intervalli di tempo. Dopo la chemioembolizzazione, è possibile che si presentino per breve tempo dolori addominali, vomito, febbre, aumento degli enzimi epatici nel sangue e un peggioramento della funzionalità epatica. Di conseguenza, si consiglia un controllo clinico subito dopo l'intervento da parte del medico curante o del medico di famiglia.

Ablazione a radiofrequenza (RF)

La RF si basa sull'interazione di campi elettrici alternati ad alta frequenza che portano a un surriscaldamento del tessuto. Sotto anestesia locale (guidata con ultrasuoni o CT) oppure durante un intervento chirurgico, viene inserita una sonda nella metastasi tumorale. Con la necrosi coagulativa così ottenuta, grazie a temperature fino a 100°C, il tessuto tumorale muore. Il metodo è adatto a metastasi non troppo grandi e che non sono localizzate troppo vicine alla capsula epatica.

Brachiterapia percutanea transarteriosa a base di ⁹⁰ittrio (radioterapia interna selettiva, SIRT)

Similmente alla chemioembolizzazione, anche con questa tecnica si esegue la chiusura dell'arteria tumorale mediante una sonda inserita attraverso l'arteria epatica. Tuttavia in questo metodo si applica una sostanza radioattiva. A questo scopo si usa ⁹⁰ittrio contenuto in piccolissime palline di plastica (microsfere). Grazie all'ittrio radioattivo, è possibile irraggiare le cellule tumorali o addirittura una determinata sezione del fegato (raggio d'azione dell'irraggiamento nel corpo: ca 1,2 cm/microsfera). Grazie al tempo di dimezzamento della sostanza radioattiva pari a 64 ore, la radioattività nel corpo cala molto rapidamente. Il vantaggio di questo metodo è l'effetto prolungato dell'irraggiamento delle metastasi tumorali anche dopo l'intervento. Anche questo metodo può essere ripetuto a determinati intervalli di tempo.

Valutazione delle procedure ablativo locali

A eccezione della chemioembolizzazione, non esistono studi di confronto delle procedure indicate. Attualmente quindi non è possibile valutare il valore delle singole procedure a confronto. La loro applicabilità in un determinato paziente si basa sull'esperienza del rispettivo centro.

Dr. Guillaume Nicolas

Terapia a base di radioligandi (terapia radiorecettoriale, PRRT)

La PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy) è un metodo terapeutico di irraggiamento trasmesso all'interno che, come per la diagnostica (v. pag. 28), si fonda sul fatto che nei NET i recettori della somatostatina sono sovraespressi. A questo scopo vengono impiegati analoghi della somatostatina marcati radioattivamente. Si parla di principio «teranostico».

Secondo questo principio, una sostanza può essere impiegata nell'imaging sia a scopi diagnostici, se marcata con un isotopo radioattivo (ad es. ⁶⁸Ga), sia per scopi terapeutici, se marcata con un altro isotopo radioattivo (ad es. ⁹⁰ittrio [⁹⁰Y] oppure ¹⁷⁷lutetio [¹⁷⁷Lu]). L'edotreotide ⁹⁰Y o ¹⁷⁷Lu oppure l'oxodotreotide ¹⁷⁷Lu sono impiegate con successo dalla metà degli anni '90 del secolo scorso, ma solo di recente è stata comprovata in un grande studio (studio NETTER-1 di fase III) la superiorità della PRRT rispetto all'analogo della somatostatina (non radioattivo) octreotide. In questo studio sono stati confrontati 4 cicli con ¹⁷⁷Lu-oxodotreotide con octreotide a doppio dosaggio in pazienti con NET dell'intestino tenue metastatizzato che con una terapia a dose singola di octreotide aveva presentato progressione. Naturalmente, prima della scintigrafia o del trattamento PET dei recettori della somatostatina, deve essere dimostrato che sulle cellule tumorali si trovi una gran quantità di recettori della somatostatina distribuiti in maniera uniforme. La tollerabilità della PRRT è generalmente molto buona: in circa il 10% dei pazienti viene osservato un calo del numero di piastrine o di globuli bianchi o rossi. L'utilizzo di irraggiamento con ¹⁷⁷Lu in combinazione con infusioni di protezione a base di arginina e lisina ha ridotto di molto il rischio di insufficienza renale (meno del 3%), che invece era significativamente superiore nei primi trattamenti con ⁹⁰Y (10%).

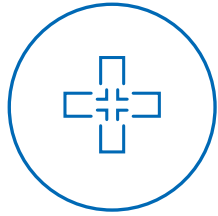
Finora disponibile solo in poche cliniche universitarie dall'approccio pionieristico (Rotterdam, Basilea, Milano, ecc.), questo metodo è stato sviluppato ulteriormente e il ¹⁷⁷Lu-oxodotreotide ha di recente ottenuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa e negli Stati Uniti d'America ed è consigliato per il trattamento di NET ben differenziati all'intestino e al pancreas, metastatizzati o inoperabili, che esprimono recettori della somatostatina e che sono progrediti dopo una prima linea di trattamento.

Nella stragrande maggioranza dei pazienti è possibile arrestare la crescita tumorale, mentre nel 10-40% viene raggiunta una significativa regressione del tumore. D'altra parte, remissioni complete sono rare.

Vi sono ulteriori studi in corso che cercano di stabilire il valore della radioterapia recettoriale mediata dai peptidi in confronto ad altri trattamenti sistemici (ad es. sunitinib o everolimus) oppure anche nel trattamento di forme più aggressive di cosiddetti tumori endocrini ben differenziati, ma di grado elevato, in combinazione con la chemioterapia. Anche altri gruppi con medicinali radioattivi, i cosiddetti antagonisti dei recettori della somatostatina, sono in fase sperimentale.

Il registro SwissNET e altri registri per i NET

Prof. Maurice Matter



I NET appartengono alla categoria delle malattie rare. Per poter da un lato comprendere meglio la patologia e, dall'altro, poter anche provare il successo dei trattamenti, è necessario analizzare i dati di un numero possibilmente grande di pazienti con NET. Molte società mediche specialistiche hanno come obiettivo quello di migliorare le conoscenze su epidemiologia, possibilità di analisi e di diagnosi, opzioni di trattamento e prognosi.

A questo scopo, nel 2008 è stato creato il **Registro SwissNET**. Dopo che il paziente ha fornito il proprio consenso, in questo registro vengono registrati i dati del paziente e della malattia in forma codificata, ovvero l'identità di ogni paziente è sostituita da un codice anonimo in maniera tale che i dati non permettano in seguito di risalire all'identità del paziente.

La valutazione dei dati da un punto di vista etico è stata verificata e approvata dall'autorità sanitaria svizzera, l'UFSP (Ufficio federale della sanità pubblica). Si prevede che circa il 50-75% dei pazienti con nuova diagnosi di NET ogni anno vengano inseriti nel **registro SwissNET**.

L'analisi dei dati del registro ha già permesso di ottenere informazioni preziose sulla correlazione tra NET e altri carcinomi secondari, come pure l'analisi dei risultati delle diverse opzioni terapeutiche per il trattamento di pazienti affetti da NET.

Anche a livello europeo, due grandi associazioni mediche si interessano ai pazienti NET:

la **ENETS** (European Neuroendocrine Tumor Society [Associazione europea per i tumori neuroendocrini]) è stata fondata nel 2004 ed è leader nel settore della formazione di medici sui NET. Inoltre, vengono costantemente redatte nuove linee guida per la diagnostica (test di laboratorio, procedure

Se in qualità di paziente NET desidera sostenere la ricerca e contribuire all'ottenimento di nuove informazioni nel settore dei tumori neuroendocrini, chiedi al tuo medico se è possibile inserire i tuoi dati nel registro SwissNET.

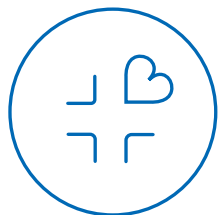
di imaging ed esami medici) e raccomandazioni per (nuovi) trattamenti, oppure le linee guida esistenti vengono aggiornate secondo le più recenti conoscenze. Queste linee guida aggiornate si basano su nuovi studi e anche sui dati ottenuti dai diversi registri e pubblicati regolarmente nelle riviste di settore o presentati in occasione di congressi specialistici. Inoltre, la ENETS ha in programma di riunire i diversi registri europei per poter ulteriormente migliorare le conoscenze sui NET. Infatti, entro fine 2018 sarà già possibile analizzare i dati di circa 30'000 pazienti con NET.

A questo proposito SWISSNet ha messo a disposizione i dati svizzeri anonimizzati.

Eurocrine è un registro nato di recente che comprende tutte le malattie endocrine (NET, ma ad esempio anche malattie della tiroide). Dal 2017 già sette centri in Svizzera hanno registrato pazienti in questo registro ed è stato possibile effettuare le prime interessanti analisi.

La diagnosi di NET: come posso affrontare lo sconcerto?

Doris Signer-Brandau



Magari ha alle spalle una lunga ricerca della causa dei suoi sintomi e ora è sollevato di sapere, finalmente, cosa li provoca. Il risultato però, la diagnosi di tumore, è un trauma profondo.

La prima fase della malattia è molto pesante. Lei sa ancora poco di questa patologia. Ciò la rende insicuro, sopraffatto e le fa paura. Questa è una reazione assolutamente normale a una situazione inquietante.

Molte persone, in questa fase di disorientamento, si sentono abbandonate a se stesse in modo anomalo. Alcune restano bloccate dalla paura, altre reagiscono con un'attività irrequieta.

Cosa mi aspetta? Un'operazione? Sopporterò la terapia? Come sarà la mia vita in futuro? Perché proprio a me? Esprimere questi pensieri con i parenti, gli amici, il medico curante o uno psicologo aiuta a ritrovare un po' di equilibrio, a risentire i piedi poggiati a terra. Parlare dei propri pensieri e delle proprie paure aiuta a riprendere in mano la propria vita. Chi si racconta, si apre di nuovo, sente l'attenzione dei suoi interlocutori e ritrova un po' di fiducia.

Non abbia paura a chiedere un aiuto professionale.

C'è motivo di speranza

I NET possono presentarsi sotto svariate forme, che in alcuni casi sono ben trattabili. Anche se il tumore non può essere rimosso, o non del tutto, spesso alcuni sintomi possono essere tenuti bene sotto controllo con i medicinali a disposizione. Partendo da questa premessa, forse si riesce a considerare il tumore piuttosto come una malattia cronica. Questo diverso punto di vista può aiutarla ad affrontare meglio la situazione.

La mia vita dopo la diagnosi

Le malattie e le grandi crisi ci fanno allontanare dal nostro ritmo. Ciò che è abituale finisce in secondo piano, perde di importanza. Questa può anche essere un'occasione per abbandonare alcune abitudini che già da tempo non ci appartengono più.

Ora è importante passare il tempo con persone che le fanno bene e adottare consapevolmente abitudini che le ridanno forza: ad es. fare passeggiate, praticare (moderatamente) sport, collaborare in un'associazione, suonare uno strumento, ecc.

Ogni persona dà importanza a qualcosa di diverso. Alcune persone preferiscono ritirarsi, evitano la famiglia, gli amici, il resto del mondo. Altre si ribellano. Ognuno reagisce a proprio modo.

All'inizio, spesso la diagnosi domina la vita dei pazienti e dei loro familiari. Con il tempo questo dovrebbe diminuire. La malattia deve occupare un posto accanto a tutto ciò che compone la sua vita: famiglia, amici, lavoro, hobby ecc.

Quando poi, con il tempo, avrà acquisito più esperienza con la malattia e la terapia, tornerà a sentirsi più sicuro sulle sue gambe. Scoprirà che la maggior parte dei/delle pazienti è in grado di condurre una vita normale. Come con una malattia cronica. A volte, addirittura, la malattia passa in secondo piano perché lei dedica la sua attenzione ad altro.

È necessario esercitarsi a vivere la nuova vita

Per poter tornare a essere padroni della propria vita in momenti di crisi ci vogliono degli obiettivi conosciuti. Oppure obiettivi che si desiderava raggiungere da tempo, a cui ci si possa aggrappare. Non è solo la malattia a decidere come sarà ora la sua vita, anche lei è in grado di guidare la sua vita in maniera attiva e consapevole. Questo dà una bella sensazione e le permette di ritrovare la sua personalità come prima della diagnosi.

I familiari soffrono con lei

Anche per i familiari, il momento della diagnosi e della terapia è molto doloroso. Spesso, i familiari hanno persino più paura dei pazienti stessi. Possono fare meno, partecipano, accompagnano, ma anche il loro futuro è messo in discussione.

Nella maggior parte dei casi, i familiari vogliono essere un supporto per i loro cari e anche loro rischiano di perdersi. Anche per i familiari vale ciò che è vero per i/le pazienti: anche i familiari devono assicurarsi il supporto di persone fidate, di specialisti.

I familiari non devono dimenticare che la loro vita non è solo fatta della malattia del loro caro e devono ricordarsi di focalizzarsi in maniera consapevole su tutti gli altri aspetti che compongono la loro vita.



Amici e colleghi

Decida a chi e quanto in famiglia, tra i vicini, gli amici e i conoscenti desidera comunicare qualcosa della sua malattia. Più una persona le è vicina e più è importante che sappia cosa la preoccupa. Solo in questo modo potrà ottenere l'attenzione di cui avrà bisogno in questo periodo difficile.

Ma non tutti devono sapere tutto. È lei a decidere.

Di solito la sua malattia colpisce molto amici, colleghi di lavoro e vicini, che spesso non sanno come comportarsi. Alcuni si comportano in maniera timida e discreta, altri paiono quasi invadenti. Cerchi di stabilire un dialogo in maniera da poter comunicare quali reazioni le fanno bene. Desidera che sul posto di lavoro le vengano fatte domande sulla sua salute oppure preferisce essere lei a fornire di tanto in tanto informazioni? Oppure non desidera comunicare alcunché?

Discuta con una persona fidata o uno psiconcologo cosa è meglio per lei. Alcune/i pazienti restano molto delusi anche dalle persone a loro vicine, perché queste si allontanano e non sono in grado di affrontare la situazione. Non si tenga dentro la delusione. Ciò non è bene né per lei né per la sua salute. Ne parli con una persona di fiducia o con uno psico-oncologo.

Dove trovo supporto?

Non deve affrontare il suo tumore da solo. Non deve nemmeno vergognarsi a chiedere aiuto. In questa situazione, chiedere un aiuto professionale può aiutarla sia in qualità di paziente sia di familiare.

Discuta con i suoi medici curanti dove può trovare supporto nelle vicinanze del suo domicilio, ad es. la Lega contro il cancro nelle sue vicinanze oppure cerchi uno psiconcologo in internet. Questi specialisti sono appositamente formati per affrontare problemi legati alle malattie tumorali.

L'alimentazione in presenza di tumori neuroendocrini

Dr. Anja Kröner

(Le informazioni seguenti sono state tradotte dall'opuscolo in lingua inglese «The NET Handbook» [2017] della NET Patient Foundation [Fondazione dei pazienti affetti da NET] e adattate alle peculiarità locali.)



La domanda se sia necessario seguire un'alimentazione particolare è posta molto spesso dai pazienti con NET, e la risposta è: «No, non esiste una dieta specifica da consigliare a ogni paziente con NET». È possibile che ci sia sempre bisogno di adeguamenti dell'alimentazione, a seconda dei sintomi che si presentano come ad es. perdita di peso, diarrea o stipsi. Inoltre, la tolleranza agli alimenti è estremamente differente a seconda dell'individuo.

Le diverse «diete miracolose»

Costantemente, spuntano nuove informazioni e storie su diverse diete che apparentemente sono in grado di arrestare il tumore: alimentazione priva di zuccheri, niente latticini, diete a base di succhi, ecc. Purtroppo, a oggi, non esistono prove scientifiche del fatto che queste diete costituiscano un vantaggio dal punto di vista medico. Inoltre, è possibile che non siano sicure perché non forniscono o addirittura sottraggono al corpo nutrienti fondamentali. Quindi, prima di provare una nuova dieta, ne discuta assolutamente con il team di cura (medico, personale infermieristico, nutrizionista).

Forme speciali di NET e adeguamenti dell'alimentazione

Se ha sintomi specifici in conseguenza del suo NET o del trattamento per il NET, alcune modifiche alla sua alimentazione possono ridurre, se non addirittura interrompere, la frequenza dei sintomi.

Suggerimenti generici per l'alimentazione dei pazienti con NET:

Frutta e verdura

5 volte al giorno: assicurare una buona varietà (v. più avanti)

Carboidrati

Preferire carboidrati integrali (riso, pasta, patate) e tipi di pane ricchi di fibre

Grassi e creme spalmabili

Presti attenzione ai prodotti che contengono grassi insaturi e non ne consumi in grandi quantità, ricordi però che anche i grassi sono una componente importante dell'alimentazione.

Proteine

Mangi carne, fagioli, legumi, uova, frutta a guscio, e due volte alla settimana pesce.

Latte e latticini

Prediliga i prodotti con pochi grassi e poco lattosio.

Bere abbastanza

Beva 1,5–2 litri di acqua, latte scremato, bevande con pochi o senza zuccheri, tè e caffè.

Cerchi di ridurre al minimo il consumo di grassi, sale e zuccheri

Non mangi troppi alimenti quali cioccolata, biscotti, torte, burro e gelati, e non beva troppe bevande zuccherate.

Alimentazione in caso di sindrome da carcinoide

Se soffre di sindrome da carcinoide, il NET produce e rilascia una quantità eccessiva dell'ormone serotonina. Grandi quantità di serotonina causano il calo dei livelli dell'amminoacido triptofano nel corpo. Il triptofano viene trasformato nella vitamina niacina (vitamina B3). Di conseguenza, con una sindrome da carcinoide, il livello di vitamina B3 nel sangue è spesso troppo basso. Per prevenire questa situazione, può:

- consumare molto pesce, carne magra, uova, latticini magri, legumi, frutta a guscio e prodotti con proteine del frumento poiché questi alimenti ricchi di proteine contengono molto triptofano;
- assumere giornalmente una compressa con niacina, ad esempio un preparato a base di complesso vitaminico del gruppo B.

Alimenti che scatenano la sindrome da carcinoide

La sindrome da carcinoide provoca spesso dolori addominali, diarrea e/o arrossamenti del viso. Determinati alimenti possono favorire i sintomi e andrebbero quindi evitati. Gli alimenti che causano i sintomi variano da individuo a individuo. Ecco perché è utile tenere per due settimane un diario dell'alimentazione, in cui annotare:

- gli alimenti mangiati;
- le quantità o le dimensioni della porzione;
- i sintomi che si presentano dopo/che lei nota dopo aver mangiato.

Questi alimenti hanno un basso contenuto di ammine e sono ben tollerati:

- pesce fresco, pollame fresco, carne magra
- la maggior parte delle verdure: cotte sono meglio tollerate che crude
- frutta in quantità moderate (tranne lamponi, banane, ananas e avocado)
- cereali e alimenti contenenti amido: sono meglio tollerati gli alimenti solubili o contenenti amido con poche fibre oppure cereali ben cotti
- formaggi magri e latticini: fiocchi di latte, ricotta, mozzarella, yogurt, kefir, latte o latte privo di lattosio
- Prodotti freschi a base di soia, come latte di soia, edamame

Alimenti che spesso scatenano la sindrome da carcinoide:

- porzioni (troppo) grandi
- piatti grassi e piccanti
- bevande alcoliche
- alimenti ad alto contenuto di ammine:
- formaggi stagionati (ad es. formaggio dell'alpe, groviera, camembert, ecc.)
- alcol
- pesce affumicato, salato o in salamoia (aringa) e carne affumicata, salata o salmistrata (salame, würstel, corned beef)
- estratti di lievito e lievito di birra, proteine idrolizzate come polvere a base di proteine del frumento
- prodotti della soia come salsa di soia, tofu
- miso, zuppa di miso
- fagioli, salcrauti
- pasta a base di gamberetti
- bevande contenenti caffeina come caffè o limonata
- cioccolata
- arachidi, noce del Brasile, noce di cocco
- lamponi, banane, avocado, ananas



Alimentazione in caso di NET pancreatico e duodenale attivo a livello funzionale

Insulinoma (pancreatico)

Gli insulinomi producono in maniera incontrollata l'ormone insulina, che riduce il livello di zuccheri nel sangue. La modifica dell'alimentazione non ha alcun influsso sull'insulinoma, ma può aiutare ad avere un maggiore controllo del livello di zuccheri nel sangue.

L'indice glicemico (IG) è un parametro di valutazione degli alimenti contenenti carboidrati. Indica quanto rapidamente un alimento influisca sul livello di zuccheri nel sangue o lo faccia aumentare.

CONSIGLIO: gli alimenti a basso IG (carboidrati a lento rilascio) aiutano a mantenere stabile più a lungo il livello di zuccheri nel sangue e a evitare punte massime e minime.

Gli alimenti a basso IG sono:

- la maggior parte delle verdure (tranne carota e pastinaca)
- alcuni frutti (ad es. mela, pera, ciliegia, fragola)
- frutta a guscio e semi
- pane integrale o pane di pasta acida
- cereali e müsli integrali
- pasta integrale, orzo mondato, quinoa
- fagioli, lenticchie, legumi
- riso integrale e basmati
- cracker integrali

Consumare alimenti ad elevato IG (carboidrati «veloci») può servire a risollevare rapidamente il livello di zuccheri nel sangue quando è calato troppo rapidamente (ciò viene definito «ipoglicemia»), ad es.:

- glucosio o pasta di glucosio
- caramelle gommose e liquirizia
- bevande energetiche o per sportivi (non la versione ipocalorica)
- bevande zuccherate

Gastrinoma (pancreatico e duodenale)

I gastrinomi producono l'ormone gastrina, che stimola la secrezione degli acidi gastrici. Tale ormone è prodotto e rilasciato dalle cellule G nello stomaco, nell'intestino tenue e nel pancreas, e può causare disturbi digestivi, nausea, diarrea e perdita di peso.

In caso di gastrinoma, esistono medicinali che riducono o addirittura bloccano del tutto la produzione di acidi gastrici. Inoltre, si deve evitare di consumare alimenti che possono causare acidità di stomaco o disturbi digestivi:

- porzioni grandi
- cibo piccante
- frutti e succhi di agrumi
- alimenti grassi
- alimenti ricchi di fibre
- conserve di verdure e aceto

Se soffre anche di disturbi della deglutizione, mangi alimenti morbidi ed eventualmente frullati e chiedi integratori alimentari al tuo nutrizionista.

Glucagonoma

I glucagonomi producono una grande quantità di ormone glucagone, responsabile di aumentare il livello di zuccheri nel sangue. I glucagonomi possono causare diversi problemi in relazione al livello di zuccheri, incluso il diabete mellito. Se le viene diagnosticato il diabete, il suo diabetologo potrà aiutarla a comporre un piano alimentare adatto.

VIPoma

I VIPomi producono una sostanza messaggera (peptide intestinale vasoattivo) che causa diarree acquose. Ciò può portare a livelli troppo bassi di determinati elementi o composti nel sangue (ad es. potassio, fosfato e bicarbonato) e questo può causare dolori muscolari, debolezza, crampi, torpore e formicolio agli arti e disidratazione.

Se le viene diagnosticato che ha troppi pochi liquidi in corpo, quindi se è disidratato, oppure ha valori di potassio troppo bassi, cerchi di mangiare alimenti ricchi di potassio come:

- succo di pomodoro
- prugne, banane, arance, fichi freschi, avocado
- birchermüsli e müsli di crusca
- fagioli rossi
- datteri e albicocche secchi, uva passa e uva sultanina
- frutta a guscio
- patate

Somatostatinoma

I somatostatinomi, una forma molto rara, fanno parte dei tumori delle isole di Langerhans, del gruppo dei GEP-NET. Producono somatostatina, un ormone che regola altri ormoni coinvolti nella regolazione del livello di zuccheri del sangue e nella digestione. Di conseguenza, questo tipo di NET può portare a perdita di peso e diarrea. Spesso, le feci sono chiare, galleggiano nel WC e sono difficili da eliminare tirando lo sciacquone.



Problemi alimentari frequenti con i NET

I NET, o gli effetti collaterali dei medicinali utilizzati per la loro terapia, possono portare a una varietà di sintomi sgradevoli che influiscono sul peso corporeo o la digestione.

Per tutti i problemi di seguito indicati, è importante comprendere la ragione per cui si verifica il sintomo. In questo modo il problema può essere meglio delimitato e, spesso, anche risolto. Purtroppo non è possibile combattere o trattare tutti i problemi, ma qui sono riportati un paio di suggerimenti, per evitare che questi sintomi condizionino la sua vita.

Perdita di peso

Se perde peso senza volerlo, è importante mettersi in contatto con un nutrizionista. Esistono diversi alimenti che possono aiutarla a mantenere il suo peso o diversi metodi per arricchire l'alimentazione con proteine o grassi.

Ne fanno parte:

- alimenti ricchi di proteine: pesce, carne magra, uova, legumi, frutta a guscio e prodotti con proteine del frumento
- alimenti ricchi di energia con elevato contenuto di grassi e/o zuccheri come oli, frutta a guscio, burro e margarina, latticini ricchi di grassi come latte intero, formaggi interi e yogurt cremoso
- latte arricchito di latte in polvere, per aumentare il contenuto di proteine e calorie
- fiocchi per la colazione arricchiti con frutta secca, frutta a guscio, zucchero, miele, latte condensato, panna e latte intero o un frullato energetico
- arricchire piatti unici e sformati con pasta, lenticchie, fagioli, panna o panna acida
- arricchire panini, toast e patate con ad es. burro, margarina, maionese, formaggio, burro di arachidi, olive e avocado
- aggiungere alle verdure formaggio grattugiato, olio, burro e margarina
- aggiungere alle insalate olio, maionese, panna per insalata, condimenti per insalata, yogurt greco, frutta a guscio e semi

Anche tra le bevande può scegliere delle varianti ricche di proteine o grassi. Bere può a volte essere più facile e soprattutto è fondamentale se le fa male la bocca e non ha appetito.



Si consigliano i seguenti cibi morbidi o bevande:

- bevande a base di latte: cioccolata, Ovomaltina, cacao con latte intero
- Latte arricchito: aggiunga gelato o polvere con proteine del frumento
- Frullati e smoothies: utilizzi latte intero e aggiunga gelato o bevande energetiche
- bevande o zuppe energetiche: sono utili se non le piace il latte
- budino, riso al latte, budino di semolino, budino di avena: aggiunga sciroppo, marmellata, miele, melassa

Diarrea

Nei pazienti con NET gli ormoni in eccesso, le infezioni, il trattamento (inclusa la chirurgia) o le sue conseguenze e diversi alimenti possono provocare diarrea.

Bisogna stabilire se si tratta di una diarrea temporanea oppure più a lungo termine. Gli alimenti provocano piuttosto una diarrea a breve termine, mentre invece, dopo la rimozione del pancreas, si possono verificare diarree che durano più a lungo. È importante conoscere la causa della diarrea in maniera da orientare correttamente il trattamento.

In linea generale si raccomanda:

- mangiare poco ma spesso piuttosto che singoli pasti abbondanti;
- bere a sufficienza, idealmente 1,5–2 litri al giorno. Questo non impedisce la diarrea, ma può aiutare a prevenire la disidratazione. Le bevande migliori sono acqua non gassata, tè e bevande sportive isotoniche.

I seguenti alimenti possono aiutare:

- alimenti poveri di fibre, contenenti amido come pane bianco, riso, pasta, patate senza buccia
- bevande e prodotti privi di lattosio
- provi alimenti ricchi di fibre solubili. Questi rallentano la digestione al contrario delle fibre non solubili. Gli alimenti con fibre solubili sono frutta cotta e sbucciata, passati di legumi e verdure, marmellata con elevata percentuale di frutta
- piatti e bevande con un'elevata percentuale di potassio (v. anche VIPoma)
- piatti salati come salatini o cracker
- brodo chiaro
- miele, melassa

Mentre i seguenti alimenti sono sconsigliati in caso di diarrea:

- caffè e bevande contenenti caffeina
- bevande gassate e contenenti zucchero
- latte e latticini
- carne, uova
- piatti contenenti grassi e zuccheri
- alimenti con fibre non solubili: cereali integrali, verdura cruda, cavolo, funghi, carciofi, verdura con la buccia
- alcol
- piatti piccanti e spezie come pepe, pepe di Cayenna, curry, senape
- cioccolata

Feci grasse (steatorrea)

Le feci grasse possono essere causate dalla terapia a base di analoghi della somatostatina o da interventi chirurgici al pancreas. Il corpo non è più in grado di assimilare completamente i grassi e ne consegue che le feci abbiano un elevato contenuto di lipidi. Di solito puzzano, sono chiare, grasse e schiumose.

I seguenti consigli possono aiutare:

- ridurre le quantità di cibo contenente grassi
- assumere capsule che sostituiscano gli enzimi del pancreas
- assumere integratori vitaminici se il corpo non è in grado di assorbire sufficienti quantità di vitamine A, D, E, K e/o B12



Stipsi (costipazione)

Le seguenti misure possono aiutare in caso di costipazione:

- bere molta acqua, idealmente più dei normali 1,5–2 litri
- bere succo di prugne o sciroppo di fichi
- mangiare cibi ricchi di fibre. Ne fanno parte:
 - carboidrati contenenti amido (pane, pasta e riso integrali, patate)
 - semi vari (sesamo, zucca, lino, ecc.)
 - fiocchi per la colazione: prediliga müsli integrale con crusca o frumento spezzato
 - fagioli, lenticchie, legumi, verdure
 - frutta come pere, banane, bacche (frutti di bosco), agrumi, prugne, frutta secca
 - biscotti: prediliga varianti con molte fibre, possibilmente biscotti d'avena o integrali

Deve evitare o ridurre invece il consumo dei seguenti:

- caffè e bevande contenenti caffeina
- bevande fredde e gassate
- pane e riso bianchi
- mela, banana, limone, cachi
- alimenti che gonfiano come cipolla, aglio, cavolo, cavolfiore, broccoli, frutta a guscio
- carne rossa
- piatti grassi
- fast food, patatine fritte
- alimenti lavorati e piatti surgelati
- zucchero bianco
- gomma da masticare
- cioccolata

Flatulenze e sensazione di gonfiore

Questi sintomi possono presentarsi sia in caso di diarrea sia di costipazione. I seguenti suggerimenti possono aiutarla:

- evitare alimenti che gonfiano come cipolle, aglio, cavoli, cavolfiori, broccoli, frutta a guscio, fagioli e piatti piccanti
- mangiare povero di fibre
- evitare le bevande gassate e le gomme da masticare
- mangiare regolarmente
- masticare bene prima di deglutire, impedisce che inghiotta aria

Occlusione intestinale

Se ha un NET dell'intestino tenue che non si può rimuovere chirurgicamente, è possibile che si verifichi un'occlusione intestinale. In caso di NET dell'intestino tenue, la serotonina può causare fibrosi, che a loro volta possono determinare un restringimento o una piega dell'intestino. Anche dopo un'operazione chirurgica e la rimozione di parti dell'intestino tenue si può verificare un restringimento nel punto di sutura. Ciò aumenta il rischio di un'occlusione.

L'occlusione intestinale è una situazione d'emergenza!

Se ha un NET dell'intestino tenue e improvvisamente compaiono nuovi dolori addominali con vomito e/o diarrea o stipsi, si rivolga immediatamente al suo medico curante!

Disturbi digestivi e acidità di stomaco

I NET, inclusi i gastrinomi, possono causare questi problemi come pure determinati trattamenti e medicinali. Ecco come può ridurre il loro influsso:

- eviti di mangiare pasti acidi compresi agrumi e succhi di agrumi e prodotti a base di pomodoro (succo di pomodoro, sugo di pomodoro, ketchup)
- eviti pasti piccanti
- dopo i pasti resti in posizione seduta. Sdraiarsi può peggiorare i sintomi.

Senso di pienezza

Le operazioni nella zona dell'addome, un fegato ingrossato, tumori nella zona addominale e acqua nella pancia (ascite) portano a una sensazione di pienezza malgrado non si sia mangiato molto. Le flatulenze e i gonfiori di pancia possono avere lo stesso effetto. Affinché assuma tutti i nutrienti di cui ha bisogno malgrado questo problema, provi le seguenti misure:

- mangiare poco e spesso
- bere meno o non bere del tutto prima e durante i pasti
- evitare alimenti ricchi di grassi e sostanziosi
- attendere un po' prima di mangiare il dessert

Dumping syndrome (sindrome da svuotamento rapido)

La dumping syndrome può presentarsi se ha subito un intervento chirurgico allo stomaco. Normalmente, gli alimenti contenenti amido e zuccheri vengono triturati nello stomaco per essere poi digeriti. Se viene rimosso lo stomaco (in parte o completamente), l'intestino tenue deve aiutare in questo processo.

Affinché questo sia possibile, viene raccolta acqua nell'intestino tenue, di solito proveniente dalla circolazione sanguigna. Ciò può portare a una sensazione di debolezza e vertigine dopo mangiato. Può anche causare un battito cardiaco irregolare, flatulenza, nausea e diarrea.

Questi suggerimenti possono esserle di aiuto:

- mangiare più spesso, lentamente e in piccole porzioni
- evitare o ridurre il consumo di alimenti dolci come torte e pasticcini
- evitare zuppe o alimenti liquidi
- mangiare cibi poveri di fibre
- dopo mangiato, riposare per 25–45 minuti

Consigli pratici per la vita quotidiana

Dr. Anja Kröner

(Le informazioni seguenti sono state tradotte dall'opuscolo in lingua inglese «The NET Handbook» [2017] della NET Patient Foundation [Fondazione dei pazienti affetti da NET] e adattate alle peculiarità locali.)

Dormire

Se non riesce a dormire a causa dei suoi sintomi o di un vortice di pensieri, la stanchezza può diventare frustrante e destabilizzante.

Ecco un paio di consigli su come ottenere un buon riposo notturno:

- se dopo 20 minuti non si è ancora addormentato, si alzi. Faccia qualcosa di rilassante come leggere o ascoltare musica; non guardi la TV né il cellulare
- prima di andare a letto, faccia sempre le stesse cose, ad esempio fare un bagno o mangiare uno spuntino. I rituali aiutano il corpo a raggiungere una certa routine.
- Si alzi ogni giorno alla stessa ora. Anche questo porta a una routine.
- Non dorma troppo durante il giorno. Un breve sonnello (massimo 20 minuti) aiuta in caso di forte stanchezza, periodi di sonno più lungo favoriscono l'insonnia notturna
- Eviti di consumare un pasto abbondante prima di coricarsi.
- Prima di andare a dormire, consumi con cautela caffeina, nicotina, alcol ed eviti sforzi fisici eccessivi.
- Utilizzi il letto solo per dormire e non per altre attività come guardare la TV, telefonare o mangiare.
- Presti attenzione che in camera da letto la temperatura sia fresca e che non ci sia troppa luce.
- Se i pensieri e le preoccupazioni non la abbandonano, li trascriva su un foglio e il mattino dopo cerchi una soluzione.

Viaggiare con i NET

A prescindere che viaggi per lavoro o privatamente, può ridurre lo stress di un viaggio in queste condizioni con una buona pianificazione.

- Parli con il team di cura se ha in programma un'assenza più prolungata. Il team potrà così darle i documenti di cui potrebbe avere bisogno. Di questi fanno parte copie delle ricette e un rapporto medico che spiega la sua malattia e i suoi bisogni medici.
- Pensi ai suoi sintomi causati dalla malattia e/o dal trattamento. Necessita di una dieta speciale e questa è disponibile presso la meta del suo viaggio? Ad esempio soffre spesso di diarrea e quindi ha spesso bisogno di andare alla toilette?
- Programmi accordi speciali se ha bisogno di supporto per salire su treni o aerei. La maggior parte delle compagnie offre soluzioni per questo tipo di bisogni.
- Prepari bene il viaggio in anticipo:
 - vaccinazioni: chiarisca se ha bisogno di speciali vaccinazioni;
 - viaggiare con i medicinali:
 - faccia in modo di avere sufficienti quantità di farmaci per tutto il viaggio;
 - se necessita di preparati a base di morfina o codeina, è necessaria una prescrizione medica;
 - trasporti i medicinali nel bagaglio a mano nella confezione originale;
 - porti con sé un elenco dei medicinali con il nome del principio attivo, nel caso in cui debba acquistare il medicamento in un altro Paese. I nomi commerciali variano molto da un Paese all'altro.
- Emergenze mediche: è utile avere con sé le informazioni per i casi di emergenza. In questo modo il personale medico sarà subito in grado di aiutarla. Ciò riguarda l'occlusione intestinale e la crisi da carcinoide.
- Assicurazione di viaggio: può essere difficoltoso o molto costoso stipulare un'assicurazione di viaggio dopo una diagnosi di NET. Ne discuta per tempo con il suo consulente della cassa malati;
- Sicurezza al sole: una buona protezione solare è importante perché molti trattamenti rendono la sua pelle più sensibile ai raggi solari. Non deve

quindi dimenticare:

- crema solare con fattore di protezione UVA e UVB 50+;
- evitare la luce solare diretta, soprattutto tra le ore 11:00 e le 15:00;
- indossare un cappello a falda larga;
- restare possibilmente all'ombra;
- indossare leggeri abiti di cotone;
- bere abbastanza.



Viaggiare in auto con i NET

Parli con il suo team di cura della sua situazione particolare. Le informazioni nella sua patente di guida e presso l'Ufficio della circolazione devono essere corrette se il suo team di cura afferma che lei non è in grado di guidare a causa di problemi al cervello, ai nervi o al controllo del livello di zuccheri nel sangue.

Sport e movimento con i NET

Ci sono molte ragioni per praticare sport dopo una diagnosi di NET: indipendentemente dal fatto che prima abbia o no praticato molto sport. È importante rimanere fisicamente attivi durante un trattamento per il tumore. Infatti, lo sport:

- rafforza il suo livello di energia e il suo umore
- aiuta muscoli, ossa e cuore a rimanere in salute
- aiuta a mantenere un peso corporeo sano
- può aiutarla a dormire meglio
- può stimolare l'appetito
- aumenta la sua libertà di movimento
- aiuta a controllare alcuni effetti indesiderati, come la stipsi.

Il suo team di cura può fornirle una consulenza su quali tipi di sport risultano più adatti a lei. Ciò dipende da quanto era attivo prima della diagnosi, che tipo di NET, trattamento ed effetti collaterali ha e se sono presenti altri problemi di salute.

CONSIGLIO: aumenti la sua attività fisica gradualmente e si ponga obiettivi realistici. Scelga attività che le piacciono, altrimenti diventa difficile rimanere costanti!

Cassa malati: le prestazioni dell'assicurazione di base e di quella complementare



I costi del trattamento in caso di tumore sono di norma coperti dall'assicurazione di base obbligatoria della cassa malati se si tratta di medicinali/forme di trattamento autorizzati in Svizzera, o se il prodotto utilizzato è inserito nel cosiddetto Elenco delle specialità. Questo elenco è realizzato dall'Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP) e contiene tutti quei medicinali che le casse malati rimborsano (devono rimborsare). Il suo medico la informerà nel dettaglio a questo proposito.

In caso di eventuali consulenze o terapie supplementari non di natura medica e/o in caso sia necessaria una cura a lungo termine, prima del trattamento chiarisca con la sua cassa malati se i costi sono coperti dall'assicurazione di base o da quella complementare.

Franchigia e aliquota percentuale

Con la franchigia annuale e l'aliquota percentuale, i pazienti assicurati si assumono una parte dei costi sanitari. La franchigia, il cui ammontare può essere stabilito liberamente, è regolata per legge in modo molto preciso e per gli adulti ammonta a minimo Fr. 300.- all'anno.

Non appena i costi sanitari raggiungono l'ammontare della franchigia interamente pagata dal paziente, l'assicurazione copre il 90% dei costi restanti. Il restante 10% deve essere finanziato dai pazienti sotto forma di aliquota percentuale, tuttavia solo fino a un massimo totale di Fr. 700.- all'anno.

Un esempio:

Il paziente B non si sente bene e a febbraio si reca dal suo medico di famiglia. La fattura ammonta a Fr. 350.-. Le radiografie e le analisi di laboratorio ordinati dal medico costano in tutto Fr. 2200.-. Per l'intervento chirurgico effettuato, l'ospedale fattura Fr. 4800.-. Dopo l'operazione, B deve assumere medicinali fino alla fine dell'anno, che complessivamente costano Fr. 3600.-.

	Importo di fatturazione	Franchigia: Fr. 300.- / anno	Aliquota percentuale (10%), max. Fr. 700.- / anno	Pagato da B	Pagato dalla cassa malati
Medico di famiglia	350.-	300.-	5.-	305.-	45.-
Analisi	2200.-	0.-	220.-	220.-	1980.-
Intervento chirurgico	6800.-	0.-	475.-*	475.-	6325.-
Medicamenti	3600.-	0.-	0.-	0.-	3600.-
Totale	12950.-	300.-	700.-	1000.-	11950.-

* Aliquota percentuale: 10% di 6800.- = 680.-; siccome B però con le prime due fatture ha già pagato un'aliquota percentuale di Fr. 225.-, l'importo che deve ancora pagare è di soli Fr. 475.- (700.- meno 225.- = 475.-).

CONSIGLIO: in caso di un viaggio all'estero programmato, si consiglia di chiarire preventivamente la situazione con la cassa malati per quanto riguarda eventuali medicinali e/o trattamenti necessari. In questo modo si evitano le estenuanti discussioni sull'assunzione dei costi ed è possibile avviare le misure corrette per tempo.



Indirizzi internet selezionati

Trovate in internet informazioni aggiornate e affidabili, insieme ad aiuto e supporto, sulle seguenti pagine in lingua italiana:

Legga contro il cancro: www.legacancro.ch

Il sito web della Lega contro il cancro offre materiale informativo su diversi tipi di cancro, consulenza e supporto in generale. Offre anche una linea telefonica per il cancro e una helpline (telefono, e-mail e chat). Inoltre, si trovano i link agli uffici cantonali della Lega contro il cancro.

Forum cancro: <https://www.forumcancro.ch/>

Se desidera scambiare informazioni all'interno di un forum internet, allora Forum cancro è una piattaforma seria.

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V (rete tedesca per i tumori neuroendocrini, sito web disponibile solo in tedesco):

www.glandula-net-online.de

Sito web delle organizzazioni di pazienti in Germania, con molti contenuti sui NET. In particolare, per alcuni pazienti può risultare utile il riassunto degli studi clinici attualmente in corso.

Associazione «Lernen mit Krebs zu leben» (imparare a convivere con il cancro): www.avac.ch (sito disponibile solo in tedesco e francese)

Opuscolo Cancro – le prestazioni delle assicurazioni sociali:

<https://shop.legacancro.ch/files/klS/webshop/PDFs/italiano/cancro-le-prestazioni-delle-assicurazioni-sociali-033811013111.pdf>

A questo link è possibile ottenere il formato PDF dell'opuscolo «Cancro – le prestazioni delle assicurazioni sociali».

Piccolo lessico dei termini medici

Trattamento ablativo, ablazione	(dal lat. ablatio – asportazione) Rimozione di tessuto del corpo (ad es. tessuto tumorale). Ciò comprende anche la rimozione indiretta tramite sclerotizzazione nell'ambito di interventi di embolizzazione in cateterismo.
ACTH	Ormone adrenocorticotropo, un ormone peptidico, che può essere prodotto in caso di NET del polmone attivo a livello funzionale, inducendo la produzione di cortisolo nel surrene.
Analogo	Sostanza di struttura simile a quella della sostanza originale e che quindi è anche in grado di legarsi ai recettori cellulari corrispondenti (ad es. analogo della somatostatina).
Anamnesi	Storia soggettiva di segni e sintomi, precedenti clinici del paziente.
Angiografia	Rappresentazione tramite radiografia dei vasi (arterie, vene, vasi linfatici) dopo iniezione di un mezzo di contrasto.
Pancreas	Ghiandola di forma allungata della cavità addominale. Il pancreas produce succhi gastrici che vengono poi rilasciati nell'intestino tenue. Questi succhi gastrici contengono diverse componenti che giocano un ruolo importante nella digestione di proteine, grassi e carboidrati. Inoltre, nel pancreas si formano anche insulina (che abbassa i livelli di zucchero nel sangue) e glucagone (che aumenta i livelli di zucchero nel sangue); questi ormoni non vengono rilasciati nell'intestino, bensì nel sangue.
Tecniche di imaging (diagnostica per immagini)	Radiografie, ecografia classica, ecografia endoscopica, scintigrafia dei recettori della somatostatina, tomografia a emissioni di positroni (PET)/tomografia computerizzata (CT) con analogo della somatostatina, tomografia a risonanza magnetica (RM), angiografia.
Biopsia	Prelievo di un campione di tessuto per l'analisi al microscopio.
Bronchi/bronco	Ramificazioni della trachea per la distribuzione dell'aria fino nei singoli alveoli, dove l'ossigeno viene poi assorbito dal sangue.

Chemio-embolizzazione	Chiusura di singoli vasi sanguigni che nutrono il tumore applicando agenti chimici per mezzo di un catetere. L'obiettivo è prevenire l'apporto di sangue al tumore e causare così un danno al tessuto tumorale.
Chemioterapia	Inibizione di specifiche cellule tumorali nell'organismo per mezzo di chemioterapici (sostanze che idealmente danneggiano il metabolismo delle cellule tumorali senza attaccare altre cellule).
Cromogranina A	Marker tumorale generico per i NET. È prodotta dalle normali cellule endocrine e dalle cellule tumorali del NET e rilasciata nella circolazione sanguigna.
Tomografia computerizzata (CT)	Procedura radiografica di imaging con supporto di computer. In un tubo (non tanto lungo quanto quello della RM) una parte specifica del corpo del paziente viene irraggiata a strati e le informazioni sono trasformate elettronicamente in immagini nelle quali è possibile differenziare bene i diversi tessuti (v. pag. 29).
Preparato a rilascio prolungato	Forma farmaceutica a lento rilascio di un principio attivo per un più lungo periodo di tempo al fine di garantire una concentrazione costante del principio attivo nel sangue.
Diabete mellito	Diabete, si veda la voce «Insulina».
Diagnosi (diagnosi clinica, di laboratorio, sospetta)	Riconoscimento, delimitazione e nominazione esatta di una malattia e delle sue correlazioni e cause.
Diarrea	Emissione di feci liquide o semiliquide.
Duodeno	Parte dell'intestino tenue collegata allo stomaco.
Embolizzazione	Chiusura di singoli vasi sanguigni che nutrono il tumore applicando piccole particelle per mezzo di un catetere (v. «Chemioembolizzazione»).
Endocrinologia	Studio della funzione delle ghiandole interne che producono ormoni (tiroide, ipofisi, surrene, ipotalamo, ovaie, testicoli ecc.).
Endoscopia	Metodo di esame con cui si effettua una valutazione dell'interno del corpo inserendovi una sonda (ad es. colonscopia).
Flush	Arrossamento improvviso del viso (e della parte superiore del corpo), causato da un'improvvisa dilatazione dei vasi sanguigni cutanei.

Raggi gamma	Radiazione elettromagnetica ricca di energia prodotta dal decadimento radioattivo. I raggi gamma anneriscono il film della gamma camera e sono quindi in grado di rappresentare determinati organi e tessuti (v. «Scintigrafia»).
Gastrina	Ormone che regola la produzione di acido cloridrico nello stomaco.
Gastrinoma (sindrome di Zollinger-Ellison)	Tumore che a causa dell'eccessiva produzione di gastrina delle cellule tumorali porta a un aumento della produzione di succhi gastrici.
Sostanze vasoattive	Sostanze che hanno un effetto sulla dilatazione e il restringimento delle pareti vascolari e che quindi influenzano la circolazione sanguigna.
GEP-NET (ora anche GEP-NEN)	Tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici = tumori nella zona del tratto gastrointestinale e del pancreas
GHRH	Ormone di rilascio dell'ormone della crescita, che se prodotto in eccesso può portare ad acromegalia.
Glucagone	Ormone del pancreas che, insieme all'insulina, regola il metabolismo degli zuccheri. L'insulina ha un effetto di abbassamento del livello di zuccheri nel sangue, mentre il glucagone ha un effetto contrario mobilizzando le riserve di zucchero, ad es. nel fegato.
Glucagonoma	Tumore del tratto digestivo che produce glucagone.
Glucosio	Destrosio
Ormone	Sostanza messaggera o di segnale prodotta da cellule specializzate e rilasciata nella circolazione sanguigna che interagisce con recettori specifici. Già piccolissime quantità di ormoni possono attivare determinati processi del metabolismo nel corpo.
Acido 5-idrossiindolacetico	Abbreviato con 5-HIES. Prodotto di scarto della serotonina, eliminato attraverso l'urina. Aumento della quantità nelle urine in caso di sindrome da carcinoide. La determinazione della quantità di 5-HIES nell'urina sulle 24 ore serve da misura diagnostica per riconoscere la sindrome da carcinoide e viene impiegata come esame di controllo.
Iperglicemia	Elevato livello di zuccheri nel sangue.
Ipoglicemia	Livello di zuccheri nel sangue troppo basso.
Ileo	Parte inferiore dell'intestino tenue.

Immunoterapia	Terapia a supporto del sistema immunitario del corpo.
Inibitore	Sostanza bloccante.
Iniezione	Somministrazione di un medicamento tramite siringa.
Insufficienza	Disturbo della funzionalità
Insulina	Ormone prodotto nel pancreas che regola il livello di zuccheri nel sangue. Se l'insulina non è sufficientemente efficace (insulinoresistenza) o se non viene più prodotta insulina (o è troppo poca), il livello di zuccheri nel sangue aumenta di molto. Questa malattia si chiama diabete mellito.
Insulinoma	Tumore che produce insulina nel pancreas.
Interferone (Interferone alfa)	Gli interferoni sono sostanze naturalmente presenti, che giocano un ruolo di regolazione del sistema di difesa (sistema immunitario) del corpo. In particolare, possono attivare meccanismi contro virus e cellule tumorali. L'interferone, in particolare l'interferone alfa, viene impiegato come medicamento a supporto del sistema immunitario.
Digiuno	Parte iniziale dell'intestino tenue.
Potassio	Metallo alcalino presente in molte piante e minerali. Componente indispensabile di ogni singola cellula. Funzione: regola i processi elettrici delle cellule, in particolare di nervi e muscoli; è anche importante per l'equilibrio idrico delle cellule e dell'organismo.
Carcinoide	Altra definizione per tumore neuroendocrino.
Coma	Perdita di coscienza, uno stato di profondo disturbo della coscienza che non viene interrotto dagli stimoli esterni.
Sintomo principale	Il sintomo che identifica principalmente una malattia.
Localizzazione	Luogo della malattia.
Linfonodi	Noduli presenti lungo il percorso dei vasi linfatici, delle dimensioni da una lenticchia a un fagiolo, che fungono da filtro per le particelle dannose ed estranee come ad es. agenti patogeni, veleni, cellule tumorali o prodotti della degradazione cellulare.
Tomografia a risonanza magnetica (RM)	Procedura di imaging senza l'impiego di radiazioni. In un tubo, vengono scattate immagini elettroniche di una determinata parte del corpo. La RM viene anche chiamata «risonanza magnetica nucleare».

Malignità	Tumore maligno.
MEN	Neoplasie endocrine multiple. Malattia rara in cui diversi (multipli) tumori (neoplasie) sono localizzati all'interno di organi che producono ormoni (endocrini).
Metastasi	Riproduzione a distanza nell'organismo di un tumore maligno.
Neoplasia	Produzione autonoma e incontrollata di tessuto.
NT-proBNP	«N-terminales pro brain natriuretic peptide», un ormone peptidico cardiaco presente in maggiore quantità in caso di insufficienza cardiaca.
Neuroendocrino	Che interessa i sistemi nervoso e ormonale.
Pancreas	Ghiandola della cavità addominale che produce ormoni (ad es. insulina, glucagone ecc.), nonché succo pancreatico contenente enzimi digestivi.
Peptide	Proteina a catena corta, composta da diversi aminoacidi (le componenti più piccole delle proteine).
Percutaneo	Attraverso la pelle.
PET	Tomografia a emissione di positroni, una procedura di imaging di medicina nucleare che permette di visualizzare i processi metabolici nel corpo. Le cellule tumorali possono essere riconosciute grazie al più rapido metabolismo degli zuccheri. A questo scopo, al paziente viene iniettata una sostanza radiomarcata che emette positroni (radiofarmaco, ad es. fluorodeossiglucosio = FDG o gallio DOTATOC) che si accumula in particolare nelle cellule tumorali attive a livello metabolico. Per mezzo di uno scanner è quindi possibile localizzare tali cellule grazie alle radiazioni emesse dal radiofarmaco (v. pag. 31).
Tumore primario	Luogo di origine della malattia.
Proliferazione	Crescita del tumore dovuta a incontrollata divisione cellulare.
Ablazione a radiofrequenza	Metodo di «surriscaldamento» locale del tessuto tumorale. Con una sonda, sulla cui punta è possibile raggiungere temperature fino a 100 °C grazie a campi elettrici alternati ad alta frequenza, è possibile distruggere miratamente le metastasi con la guida della CT (v. pag. 42).

Terapia a base di radioligandi	Al contrario della terapia a base di radiazioni esterne convenzionale, la terapia con radioligandi è una sorta di terapia con radiazioni «interne», in cui il radiofarmaco somministrato per via endovenosa si accumula in maniera specifica nel tumore. Il legame selettivo alle cellule tumorali viene raggiunto utilizzando come molecola di trasporto un analogo della somatostatina, che funziona come una chiave adatta ai recettori (il buco della serratura) della somatostatina, che sono presenti in grande numero in particolare sulla superficie delle cellule tumorali. Alla molecola di trasporto è legata una sostanza radioattiva (ad es. ⁹⁰ ittrio o ¹¹¹ lutezio), che irraggia le cellule tumorali con un raggio d'azione di 1–6 mm. Viene definita anche PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy).
Legame recettoriale	Un recettore è un punto di ricezione e di aggancio presente sulla superficie delle cellule. Alcune cellule legano ad es. ormoni ai loro recettori, attraverso cui viene attivato un processo dentro o sulla superficie della cellula. A questi recettori si possono anche legare sostanze prodotte artificialmente (ad es. farmaci) e quindi ottenere un effetto. Un esempio è il legame della somatostatina (o un suo analogo) ai recettori della somatostatina.
Secretina	Ormone prodotto nel duodeno che causa la secrezione (produzione e rilascio) di bile e succhi digestivi del pancreas.
Secrezione	Produzione e rilascio di sostanze. Secrezione esterna: produzione di una sostanza da parte delle ghiandole che viene immessa verso l'esterno attraverso un dotto e giunge fino alla pelle o alle mucose. Secrezione interna: produzione e rilascio di ormoni all'interno della circolazione sanguigna.
Somatostatina	Ormone prodotto tra l'altro nell'ipotalamo e nel pancreas, che inibisce il rilascio di altri ormoni (ad es. ormone della crescita, ormone che stimola la tiroide, ACTH, insulina, glucagone, gastrina).
Sonda	Strumento rigido o flessibile, a forma di bastoncino o tubicino che viene inserito negli organi cavi dell'organismo (ad es. sonda gastrica, catetere cardiaco).
Sintomo	Segno di malattia.
Sindrome	Insieme di sintomi, gruppo di segni di malattia che si presentano contemporaneamente.
Scintigrafia	Metodo della medicina nucleare in cui si iniettano nel corpo sostanze marcate radioattivamente a breve durata di vita. Queste sostanze interagiscono in maniera specifica con determinate strutture del corpo (ad es. GEP-NET) e possono quindi essere rilevate dalla gamma camera.

Terapia	Trattamento di una malattia, procedimento per ottenere la guarigione.
Transilluminazione	Illuminazione di un organo (ad es. duodeno) dall'interno.
Tumore	In generale, ogni rigonfiamento circoscritto di tessuto nel corpo; in senso più stretto un accumulo di tessuto che a seconda del comportamento di crescita può essere benigno o maligno.
Marker tumorali (cromogranina A)	Sostanze prodotte dalle cellule tumorali e immesse nella circolazione sanguigna. Il marker tumorale specifico per i NET è la cromogranina A (v. pag. 28).
Diagnostica a ultrasuoni	Procedura di diagnostica per immagini che utilizza ultrasuoni. Rende possibile la riproduzione di movimenti e processi e non comporta alcuna esposizione a radiazioni.
VIP (peptide intestinale vasoattivo)	Ormone con effetto sulla permeabilità all'acqua dei vasi sanguigni della mucosa intestinale in grado di causare anche diarree acquose.
VIPoma	Tumore che produce VIP e soprattutto causa diarree acquose.
Duodeno	Parte superiore dell'intestino tenue collegata direttamente allo stomaco, la cui lunghezza corrisponde a circa dodici dita. (V. anche Duodeno).