



TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA NEOPLASIA PRIMITIVA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE NEUROENDOCRINE DEL DISTRETTO GASTROENTEROPANCREATICO IN FASE AVANZATA

A cura di:

Vincenzo Arena, Massimo Baccega, Nadia Birocco, Maria Pia Brizzi, Carolina Cauchi, Libero Ciuffreda, Desirè Deandreis, Teresa Gallo, Alessandra Mosca, Alessandro Piovesan, Carlo Poti, Paola Razzore, Maura Rossi, Nadia Russolillo, Sergio Sandrucci, Dimitros Siatis

Approvato dal Gruppo di Studio sui tumori rari e sarcomi

Formatori: Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

Partecipanti:

Sandra Aliberti, Vincenzo Arena, Massimo Baccega, Nadia Birocco, Antonella Boglione, Alda Borrè, Carolina Cauchi, Armando Cinquegrana, Angelina Cistaro, Libero Ciuffreda, Lorenzo D'ambrosio, Desirè Deandreis, Maria Teresa Gallo, Marco Gatti, Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Alessandra Mosca, Alessandro Mozzaicafreddo, Guido Natoli, Marcella Occelli, Alessandro Piovesan, Carlo Poti, Monica Rampino, Paola Razzore, Marisa Ribotta, Maura Rossi, Maria Lucianna Russo, Nadia Russolillo, Sergio Sandrucci, Dimitrios Siatis

INTRODUZIONE

Il trattamento chirurgico della neoplasia primitiva neuroendocrina in presenza di metastasi non resecabili è oggi oggetto di controversie.

Tale dibattito riguarda soprattutto le neoplasie neuroendocrine (NENs) ben differenziate a partenza dal pancreas e quelle a partenza dal piccolo intestino.

Per la stragrande maggioranza delle altre neoplasie esiste un debole razionale per la rimozione della neoplasia primitiva in presenza di metastasi a distanza. Quando si sceglie questa procedura è quasi sempre per rimediare ad un sintomo specifico.

Gli studi presenti in letteratura suggeriscono che vi sia un possibile vantaggio in termini di sopravvivenza quando si esegue l'asportazione chirurgica del primitivo pancreatico in presenza di secondarismi epatici (1,2). Tale vantaggio di sopravvivenza è associato ad una percentuale di complicanze non significativa (3).

Tuttavia si deve considerare che negli studi retrospettivi che hanno valutato il ruolo della chirurgia in questo ambito, esiste un possibile bias legato al probabile ricorso alla chirurgia nelle forme meno avanzate o in pazienti con migliore performance status.

Al momento considerando l'inevitabile bias metodologico, la numerosità campionaria degli studi e l'assenza di trial clinici randomizzati dedicati, gli statements proposti non si basano su una chiara e solida evidenza scientifica.

Con questi presupposti nasce la necessità di identificare i casi che possano beneficiare della resezione chirurgica.

STATEMENT SU ADESIONE A LINEE GUIDA NAZIONALI E/O INTERNAZIONALI SUL TEMA

AIOM-ITANET Linee guida, 2016 (4)

ENETS consensus guideline 2016 (5)

North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines 2017 (6)

PANCREAS

Quesito 1. E' possibile identificare una classe di pazienti in cui è proponibile un approccio chirurgico sulla neoplasia primitiva pancreatica in presenza di malattia epatica non resecabile?

STATEMENT DI CONSENSO DEL GRUPPO DI STUDIO

La resezione dei tumori neuroendocrini del pancreas in pazienti con malattia metastatica non resecabile, potrebbe essere considerata in centri di riferimento ad alto volume ed in un contesto multidisciplinare di cura che tenga conto del performance status del paziente, del carico della malattia primitiva e della presenza di sintomi. Particolare cautela è necessaria per i pazienti con localizzazioni cefalo-pancreatiche, per i quali l'indicazione alla chirurgia deve considerare il maggiore rischio operatorio associato alla duodeno-cefalopancreasectomia.

MOTIVAZIONI ED EVENTUALI COMMENTI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

La resezione del tumore primitivo pancreatico in presenza di malattia metastatica non resecabile è stata ipotizzata con diverse finalità quali:

1. Il controllo dei sintomi correlati al tumore (secrezione ormonale e/o infiltrazione locale) (1)
2. Possibilità di focalizzare i trattamenti successivi sulle sole metastasi epatiche. Alcuni Autori hanno riportato che la chirurgia del primitivo pancreatico possa incrementare l'efficacia di trattamenti successivi come gli analoghi della somatostatina (7) e la PRRT (8), probabilmente per la riduzione del carico complessivo del tumore. Inoltre l'asportazione del primitivo pancreatico rappresenta una condizione indispensabile nei pazienti candidati a trapianto di fegato (9).
3. Ipotetico incremento della sopravvivenza. Quattro recenti studi osservazionali (10-13) di popolazione basati sul registro del SEER hanno confermato un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti trattati con chirurgia palliativa per NET pancreatici metastatici.

Di questi il più recente (13) ha analizzato 191 pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas metastatici confrontando la sopravvivenza di 47 pazienti sottoposti a resezione chirurgica del primitivo (24.6%) con 144 pazienti non operati (75.4%).

La resezione del primitivo pancreatico si associava ad un beneficio in termini di sopravvivenza cancro-correlata ($p=0.028$) e sopravvivenza globale ($p=0.025$).

Il crescente interesse sul ruolo della resezione del tumore primario per NET pancreatici in setting metastatico e le conseguenti recenti pubblicazioni scientifiche hanno permesso l'esecuzione di una meta-analisi pubblicata da Almond et al (14) nel 2017.

La meta-analisi dei dati esistenti ha dimostrato una sopravvivenza globale significativamente più lunga nei pazienti sottoposti a resezione per pNET (HR 0,43, IC 95% 0,34 - 0,57, $p < 0,001$).

È importante sottolineare che in alcuni lavori pubblicati i pazienti sottoposti a resezione pancreatica in presenza di malattia metastatica epatica sono stati confrontati con i pazienti non resecati, senza distinzione in questo ultimo gruppo tra pazienti resecabile e non resecabili.

La resecabilità del primitivo rappresenta uno dei più importanti bias di selezione, in quanto condizionata da caratteristiche tumorali quali la dimensione ed i rapporti vascolari, che di per sé influenzano la prognosi.

Per questo motivo risulta estremamente interessante il recente lavoro pubblicato da un gruppo italiano (15) che ha mostrato come la sopravvivenza mediana dei pazienti con tumore primario non resecabile era simile a quella dei pazienti in cui il tumore era resecabile ma non asportato e significativamente peggiore di quelle dei pazienti resecati ($p = 0.032$).

Gli stessi Autori hanno identificato all'analisi dei fattori predittivi di sopravvivenza, dopo aggiustamento dei fattori confondenti mediante propensity score, l'assenza di intervento su primitivo, il carico di malattia epatica ($>25\%$) e il valore di Ki67 come fattori associati ad una prognosi peggiore.

Quando si considera un intervento chirurgico palliativo, la sopravvivenza potenziale e i benefici sintomatici devono essere bilanciati con i rischi di morbilità e mortalità postoperatoria attesi.

La chirurgia del pancreas è un settore specialistico di particolare impegno tecnico. L'incidenza di complicanze postoperatorie dopo interventi di asportazione di parte o di tutto il pancreas è molto più elevata rispetto ad altri interventi di chirurgia addominale maggiore.

Numerosi studi scientifici hanno dimostrato che i rischi di gravi complicanze dopo un intervento di chirurgia pancreatica sono più alti nei centri che eseguono raramente questi interventi: ad esempio, uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine (16) ha evidenziato che il tasso di mortalità duodeno-cefalopancreasectomia è molto maggiore nei centri "a basso volume" di chirurgia pancreatica (mortalità = 16.3%) rispetto ai centri "ad alto volume" (mortalità = 3.8%).

Anche in Italia è stata confermata la relazione tra esperienza dell'ospedale e rischio operatorio: un'analisi dei dati raccolti dal Ministero della Salute ha mostrato che in Italia, in un ospedale con poca esperienza in chirurgia pancreatico, il paziente ha un rischio di morire aumentato di 5 volte rispetto agli ospedali con più esperienza (17).

Nell'ambito della chirurgia pancreatico la duodeno-cefalopancreasectomia, seppur eseguita in centri ad alto volume, è associata ad un rischio di mortalità significativamente più alto rispetto alle resezioni pancreatiche distali.

Questi dati sono stati confermati anche nella popolazione dei pazienti con tumore neuroendocrino. Smith et al (18) nel 2010 hanno pubblicato i dati relativi all'outcome postoperatorio di 463 pazienti sottoposti a chirurgia pancreatico per tumori neuroendocrini, tratti dal registro nazionale del Massachusetts.

All'analisi multivariata gli unici fattori correlati ad un rischio significativamente superiore sono risultati il tipo di chirurgia (duodeno-cefalopancreasectomia vs. pancreasectomia distale), il performance status del paziente ed il volume di chirurgia del centro.

PICCOLO INTESTINO (SI-NET)

Quesito 2. E' possibile identificare una classe di pazienti in cui è proponibile un approccio chirurgico sulla neoplasia primitiva in presenza di malattia epatica non resecabile?

STATEMENT DI CONSENSO DEL GRUPPO DI STUDIO

La resezione di SI-NEN primari in pazienti selezionati con malattia metastatica deve essere considerata quando è possibile rendere le metastasi epatiche l'unico problema persistente, nei pazienti sintomatici a scopo palliativo, per prevenire sintomi futuri (pazienti nei quali l'imaging - dilatazione intestinale, fibrosi mesenterica - suggerisce l'imminenza di un'ostruzione) e per il potenziale vantaggio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, altri fattori devono essere attentamente considerati, come il performance status dei pazienti e il grado di metastatizzazione del fegato, con livelli più alti (> 50% -70%) associati a una sopravvivenza più breve e ad un più alto rischio di disfunzione epatica postoperatoria significativa. Inoltre, non essendo stato dimostrato chiaramente un rapporto causale diretto tra chirurgia del primitivo e prognosi, è raccomandata per tale decisione una discussione multidisciplinare (Tabella 1).

MOTIVAZIONI ED EVENTUALI COMMENTI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

La resezione del tumore primitivo in presenza di metastasi epatiche diffuse potrebbe prevenire o curare le complicanze della malnutrizione e l'occlusione intestinale (19, 20).

Una revisione sistematica (21) ha analizzato gli studi presenti in letteratura sull'approccio chirurgico di resezione del tumore primitivo in pazienti con Si-NEN e metastasi a distanza; non è stato possibile condurre una vera e propria metanalisi su questi studi, che comunque suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza dopo rimozione chirurgica della Si-NEN primitiva in pazienti asintomatici con malattia metastatica non radicalmente resecabile al fine di ridurre le possibili complicanze locali del tumore primitivo (emorragia, perforazione, occlusione).

Gli studi inclusi in questa revisione sistematica della letteratura hanno diversi bias di selezione e pertanto i risultati dovrebbero essere considerati con cautela.

Nei casi con metastasi a distanza, la decisione di asportare il tumore primitivo in sede digiuno-ileale o meno è influenzata da tre considerazioni:

1. se un approccio curativo che includa la resezione curativa delle metastasi epatiche possa ancora essere ragionevolmente raggiunto: la chirurgia del tumore primario dovrebbe essere eseguita seguendo gli standard oncologici, ovvero resezione curativa del tumore primitivo e dissezione delle metastasi dei linfonodi locoregionali lungo la radice mesenterica superiore e intorno al mesentere, con l'obiettivo di preservare l'apporto vascolare. Se la metastasi epatica richiede una resezione minore, questa può essere eseguita in sincronia con l'intervento sul primitivo o successivamente.
2. Nei pazienti sintomatici con sintomi dovuti a ostruzione intestinale o sanguinamento del tumore, la resezione palliativa del tumore primario è ovviamente obbligatoria per prevenire il deterioramento o la morte clinica. Per evitare l'occlusione vascolare con complicazioni intestinali ischemiche da parte della fibrosi intra-addominale, le metastasi dei linfonodi mesenterici dovrebbero essere rimosse il più ampiamente possibile. Una seconda indicazione in tal senso può essere la prevenzione di quelle situazioni che portano a sintomi, cioè ostruzione intestinale, sanguinamento, fibrosi mesenterica, disseminazione peritoneale o riduzione del rischio di ulteriori metastasi. Queste procedure possono essere proposte in pazienti asintomatici, che in genere dimostrano una lunga sopravvivenza senza intervento, con o senza trattamento con analoghi della somatostatina, o con terapie mediche aggiuntive.

Le procedure chirurgiche, se indicate, devono essere eseguite con minima mortalità e morbilità (22,23).

3. Se un approccio curativo sembra non essere più possibile, la resezione palliativa del tumore primitivo può ancora migliorare l'outcome complessivo e può quindi essere considerata, anche se l'evidenza a riguardo è debole. Tuttavia, questi dati sono tutti influenzati dalla loro natura retrospettiva e da un potenziale pregiudizio 'chirurgico' che favorisce pazienti resecabili e con minori complicanze. Pertanto, nel terzo contesto, le comorbilità dovrebbero essere attentamente considerate, probabilmente meglio in un contesto interdisciplinare per evitare rischi inutili per il paziente. I pazienti idonei per le procedure di debulking palliativo sono quelli in cui si presume di ottenere un beneficio dopo la riduzione del tumore eseguita secondo le linee guida. La chirurgia palliativa dovrebbe essere eseguita principalmente per scopi sintomatici o per facilitare altre modalità terapeutiche, ad esempio trattamento medico e radionuclidi. Il tipo di intervento chirurgico deve essere pertanto personalizzato.

La sopravvivenza a 5 anni delle Si-NEN avanzate è di 93.8% nei G1 e 83% per i G2 (6). In una gestione multidisciplinare e lungimirante, soprattutto nei pazienti più giovani, va considerata l'asportazione del primitivo in previsione di un possibile trapianto epatico (10).

Quesito 3. Esiste un ruolo per la chirurgia nella rimozione del tumore primitivo nei carcinomi neuroendocrini (G3) nelle sedi più comuni?

STATEMENT DI CONSENSO DEL GRUPPO DI STUDIO

I carcinomi neuroendocrini (NEC) del tratto gastrointestinale sono un'entità molto rara e aggressiva, con una prevalenza di 0,1 – 1% tra tutti i tumori del distretto gastroenterico. In considerazione della loro rarità e della loro somiglianza morfologica con il tumore a piccole cellule polmonare, i NEC vengono spesso trattati come questi ultimi.

Secondo la classificazione OMS 2010 si definiscono carcinomi neuroendocrini di grado 3 se Ki67 > 20% e/o indice mitotico > 20 e nella stragrande maggioranza dei casi vengono diagnosticati in fase avanzata. Per queste forme la chemioterapia rappresenta l'approccio terapeutico più diffuso. Recentemente si è diffusa la consapevolezza che il gruppo dei NEC G3 è un gruppo estremamente eterogeneo dal punto di vista biologico e clinico.

Attualmente si identificano due sottogruppi: i GEP-NEC avanzati con Ki67 > 55% per cui è indicato un trattamento con schemi contenenti cisplatino e i GEP-NEC G3 con Ki67 ≤ 55%, a cui si può proporre un trattamento con regimi chemioterapici alternativi al platino. Al momento non sappiamo se in presenza di malattia avanzata si possa anche mantenere per questi due sottogruppi un atteggiamento chirurgico differente.

La chirurgia nei carcinomi neuroendocrini G3 (NEC) del tratto gastro-entero-pancreatico è un'opzione terapeutica nella malattia localizzata, anche se raramente curativa, solo se inserita in un approccio terapeutico multimodale (24). Infatti, in considerazione dell'alta probabilità di recidiva osservata dopo il solo trattamento chirurgico, questo dovrebbe essere associato sempre ad un trattamento adiuvante chemio-radioterapico (25).

MOTIVAZIONI ED EVENTUALI COMMENTI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

Nei NEC pancreatici non è chiaro il ruolo della chirurgia perché molto spesso non resecabili o metastatici alla diagnosi (26). In caso di assenza di metastasi può essere considerata una resezione in casi selezionati, in un contesto multidisciplinare, tenendo conto di alcuni fattori legati al paziente (performance status, età ecc.).

L'intervento chirurgico resettivo deve essere sempre associato ad un'adeguata linfadenectomia sia a scopo terapeutico che a scopo diagnostico (27).

Nei NEC localmente avanzati, non resecabili, un trattamento neoadiuvante potrebbe essere considerato, in un contesto multidisciplinare, anche se non ci sono sufficienti studi a supportare tale approccio (28).

Nei NEC metastatici un debulking, una citoriduzione ed una resezione delle metastasi non è raccomandata (tabella 2).

In quei tumori con sede il cui trattamento chirurgico comporterebbe importante comorbidità (ad esempio: esofago, ampolla di Vater) l'approccio chirurgico non è raccomandato, ma può essere considerato in un contesto multidisciplinare.

NOTE BIBLIOGRAFICHE SIGNIFICATIVE

- 1) Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 223-229.
- 2) Huttner FJ, Schneider L, Tarantino I, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(6): 715-723.
- 3) Smith JK, Ng SC, Hill JS, et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study. *J Surg Res* 2010; 163(1): 63-8.
- 4) Linee guida Neoplasie Neuroendocrine – AIOM-ITANET, edizione 2016.
- 5) Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2):125-38.
- 6) Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017 Jul;46(6):715-731.
- 7) Deutsch GB, Lee JH, Bilchik AJ. Long-term survival with long-acting somatostatin analogues plus aggressive cytoreductive surgery in patients with metastatic neuroendocrine carcinoma. *J Am Coll Surg* 2015; 221(1): 26–36.
- 8) Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2124–30.
- 9) Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Am J Transplant* 2016; 16(10): 2892-2902.
- 10) Huttner FJ, Schneider L, Tarantino I, et al. Palliative resection of the primary tumor in 442 metastasized neuroendocrine tumors of the pancreas: a population-based, propensity score-matched survival analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(6): 715-723.
- 11) Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2016; 159(1): 311-318.

- 12) Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14(3): 541-548.
- 13) Tao L, Xiu D, Sadula A, et al. Surgical resection of primary tumor improves survival of pancreatic neuroendocrine tumor with liver metastases. *Oncotarget* 2017; 24;8(45): 79785-79792.
- 14) Almond LM, Hodson J, Ford SJ, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(10): 1808-1815.
- 15) Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(2): 372-379.
- 16) Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 27;349(22): 2117-27.
- 17) Balzano G, Zerbi A, Capretti G, et al. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg* 2008; 95(3): 357-62.
- 18) Smith JK, Ng SC, Hill JS, et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study. *J Surg Res.* 2010; 163(1): 63-8.
- 19) Jann H, Roll S, Couvelard A, et al: Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011; 117: 3332–3341.
- 20) Boudreaux JP, Putty B, Frey DJ, et al. Surgical treatment of advanced-stage carcinoid tumors: lessons learned. *Ann Surg* 2005; 241(6):839-45; discussion 845-6.
- 21) Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, et al. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012 Nov; 99(11):1480-6.
- 22) Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? *Surgery.* 2016; 159:320–333.
- 23) Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, et al. The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2008; 144:645–651.

- 24) Brenner B, Tang LH, Shia J, et al. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol* 2007; 34:43–50.
- 25) Ku GY, Minsky BD, Rusch VW, et al. Small-cell carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: Review of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Ann Oncol* 2008; 19:533–7.
- 26) Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A et al. Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. Treatment of hepatic metastases. *J Chir (Paris)* 2005; 142: 208–219.
- 27) Ahlman H1, Wängberg B, Jansson S, Friman S, Olausson M, Tylén U, Nilsson O. Interventional treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Digestion*. 2000; 62 Suppl 1:59-68.
- 28) Sørbye H, Westre B, Horn A: Curative surgery after neoadjuvant chemotherapy in metastatic poorly differentiated neuroendocrine carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:1209– 1210.

Tabella 1. Trattamento dei tumori neuroendocrini G1 del piccolo intestino.

Tumori neuroendocrini del piccolo intestino Stadio IV (TNM TxNxM1)			
Trattamento	Resezione radicale con intento curativo	Resezione palliativa	No resezione chirurgica
Tipo di chirurgia	Resezione radicale locale open/laparoscopica di: <ul style="list-style-type: none"> - Tumore primitivo - Linfonodi (dissezione lungo la radice della mesenterica superiore) - Resezione epatica combinata 	Resezione radicale locale open/laparoscopica di: <ul style="list-style-type: none"> - Tumore primitivo - Linfonodi (dissezione lungo la radice della mesenterica superiore) 	Legata a: <ul style="list-style-type: none"> - Non resecabilità - Comorbidità/PS ≤ 2 - Rischio operatorio
Scopo	Intento R0	-Trattamento o prevenzione di complicanze locali -Eventuale miglioramento della prognosi	

Tabella 2. Trattamento dei carcinomi neuroendocrini

