
Journal *of* Clinical Medicine



TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROENTEROPANCREATICI:
11 ANNI DI ESPERIENZA PERSONALE

FERNANDO CIRILLO

Seconda Divisione di Chirurgia Generale, Azienda "Istituti Ospitalieri" - Cremona
Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Università degli Studi di Parma

Tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici: 11 anni di esperienza personale

Fernando Cirillo

Seconda Divisione di Chirurgia Generale, Azienda "Istituti Ospitalieri" - Cremona
Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio,
Università degli Studi di Parma

Summary Neuroendocrine (NET) gastroenteropancreatic (GEP) tumors are rare neoplasms. The increase of cases diagnosed over the past few years demonstrated that clinicians and pathologists are paying more attention to these particular diseases, thanks to new imaging and laboratory techniques and to the synthesis of new molecules. In our Department, over the last 11 years, were observed 119 patients with NET GEP. Only 16% of patients were untreated. Surgery was carried out in 64% of cases, with low rate (8%) of patients who subsequently underwent a new operation. Chemotherapy was carried out in 18% of cases. Treatments with streptozotocin plus doxorubicin in well-differentiated endocrine pancreatic tumors and with etoposide plus cisplatin in poorly-differentiated ones showed good responses. Treatment with somatostatin analogues was carried out in 34% of patients at a variable dose with a control of symptoms in nearly 80% of cases. Occasionally we observed an objective response. Among patients with metastatic carcinoid, 6% underwent alpha interferon treatment, often in association with somatostatin analogues, with a median objective response up to 12% and control of symptoms in 77% of cases. Data of this survey were coherent with those of previous series. In particular, a good objective response (often with somatostatin analogues treatment) could be related to a different stage of the disease or to a low grade of malignancy. Finally, a good survival was observed in patients suffering from well differentiated endocrine pancreatic tumors with a proliferation index (Ki67) > 2%. This occurred also in some cases of metastatic tumor with unknown primitivity with low proliferation index. However these results were not related with data of a recent clinic-pathological classification. On the whole, the above clinical experience pointed out that clinicians should be endowed with adequate instruments to improve the interdisciplinary diagnostic and therapeutic approach of these rare neoplasms.

Parole chiave: Tumori neuroendocrini, carcinoide, tumori endocrini del pancreas, marcatori tumorali, immunoistochimica, trattamento chirurgico, chemioterapia, analoghi della somatostatina, recettori per la somatostatina, interferone α .

• Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) gastroenteropancreatici (GEP), un tempo classificati come APUDomi (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation) (1), sono rappresentati dai carcinoidi e dai tumori endocrini del pancreas (conosciuti anche come tumori insulari).

Si tratta di neoplasie di non frequente osservazione, nella maggior parte dei casi caratterizzate da un basso indice proliferativo compatibile con lunghe sopravvivenze, tranne che nelle forme maligne (carcinoma endocrino) dove la neoplasia presenta una invasività caratteristica per i linfonodi regionali e per il fegato (20-30%), e nelle forme indifferenziate, clinicamente asintomatiche, dove invece le metastasi possono colpire anche polmoni, scheletro, encefalo e cute con prognosi sempre infausta.

Dal punto di vista clinico, i NET digestivi possono essere distinti in funzionanti (secernenti, sintomatici, attivi) (20%) oppure in non funzionanti (non secernenti, asintomatici, inattivi) in rapporto alla capacità di produrre e secernere sostanze ormonali capaci di evocare sintomi e segni del tutto aspecifici ma fortemente caratteristici per questo tipo di neoplasie, come il flushing e la diarrea cronica tipici della sindrome da carcinoide, le crisi ipoglicemiche nell'insulinoma, il diabete e l'eritema necrolitico nel glucagonoma, la gastrite erosiva talvolta associata alla diarrea nel gastrinoma.

Così, l'eterogenea presentazione clinica o la più frequente asintomaticità, rende pressoché impossibile un'accurata determinazione dell'incidenza di questi tumori, bassa in lavori non recenti (1 caso/100000/anno) (2) tanto da essere comunemente noti come tumori con evenienza rara. Ciò contrasta con la loro alta prevalenza autoptica (1500 casi/100000/anno) che induce a riflettere sulla loro reale frequenza. Non sarebbe quindi il tumore in sé ad essere raro, quanto il suo corretto riconoscimento in clinica.

L'aumento di casi diagnosticati come NET digestivi osservato negli ultimi anni, rende ragione di una maggiore attenzione del clinico e del patologo nei riguardi di questa particolare malattia, grazie anche al ricorso ad alcune nuove tecniche di *imaging* (3, 4) e di laboratorio (5, 6) e ad un indotto favorevole legato alla sintesi di nuove molecole (7, 8).

Di recente, una completa revisione classificativa anatomo-patologica ha provveduto a distinguere tumori ben differenziati da carcinomi endocrini con diverso grado di malignità (9, 10), affiancando ai vecchi criteri prognostici (istotipo, *grading* e diametro) nuovi parametri, quali l'attività biologica del tumore, l'an-

gioinvasività, l'indice mitotico e proliferativo cellulare, decisivi per una corretta interpretazione diagnostica e prognostica dei NET.

Scopo di questo articolo è confrontare i dati relativi alla nostra casistica personale con quelli che emergono dalla letteratura più recente per una ulteriore validazione, contribuendo in tal modo allo studio di un gruppo di tumori la cui identità sia in termini epidemiologici che terapeutici ha bisogno di ulteriori verifiche.

• Materiali e metodi

Presso la Seconda Divisione di Chirurgia Generale degli Istituti Ospitalieri di Cremona, dal 1° giugno 1990 al 31 maggio 2001 sono stati osservati 119 pazienti affetti da NET GEP, di cui il 64% ricoverato in reparto dopo verifica ambulatoriale (il 14% da altri servizi interni all'Istituto), il 36% proveniente invece da Istituti diversi (il 77% a scopo solo consulenziale, mentre il rimanente 23% con successivo ricovero in reparto). Di tutti, l'84% aveva già ricevuto altrove uno o più trattamenti (combinati), mentre solo il 16% era vergine.

In considerazione di questi primi dati, è facile comprendere come sia difficile, se non impossibile, analizzare statisticamente il campione in studio il quale, oltre che esiguo, non possiede i caratteri della omogeneità indispensabile per una corretta valutazione. Pertanto, i dati di questa serie saranno interpretati solo in termini osservazionali.

Dei 119 pazienti, 66 sono di sesso maschile (55%) con un range di 11-92; 27 sono affetti da carcinoide appendicolare (23%), 8 da carcinoide rettale (7%), 1 da carcinoide del cieco (1%), 6 da tumore endocrino duodenale (5%), 16 da carcinoide del tenue (13%), 1 da carcinoma endocrino della colecisti (1%), 27 da tumore endocrino del pancreas (23%), 2 affetti da MEN 1 accertata con test genetico (2%), 13 con metastasi da primitività occulta (11%) e 4 a componente mista esocrina/endocrina (3%) (Tabella 1).

Nell'82% dei casi il tumore si è presentato come non funzionante (97/119), nel 18% come funzionante (22/119) (Tabella 2).

Nella nostra casistica i NET digestivi sono stati individuati nel 9% dei casi nel corso di altri interventi. Solo in un caso (1%) la diagnosi è stata resa possibile dall'autopsia.

Il trattamento chirurgico è stato considerato nel 65% dei casi, la chemioterapia sistemica nel 18%, la chemioembolizzazione nel 2% dei casi.

Gli analoghi della somatostatina sono stati impiegati nel 34%, mentre l'interferone α -2b (IFN α) è stato

Tabella 1. Tumori neuroendocrini GEP (119 pazienti)

	Tipo											Misti	TOTALE	%
	Appendice	Retto	Cieco	Duodeno	Ileo	Stomaco	Colecisti	Pancreas	MEN 1	PR ignota*				
Pazienti	27	8	1	6	16	14	1	27	2	13	4	119		
Terapia chirurgica	27	4	1	4	15	4	1	15	1	3	2	77	65	
Chemioterapia	-	2	-	-	4	2	1	8	-	4	1	22	18	
Somatostatina analoghi	-	2	1	2	10	4	-	12	1	9	-	41	34	
IFN- α	-	-	-	-	5	1	-	-	-	1	-	7	6	
Chemo-embolizzazione	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	2	
Associazione con altri tumori	2	1	-	1	5	-	-	-	1	1	-	11	9	
Associazione con altri interventi	7	-	-	-	1	-	-	1	-	1	1	11	9	
Maschio	10	6	1	4	12	9	-	14	-	7	3	66	55	
Femmina	17	2	-	2	4	5	1	13	2	6	1	53	45	
Età media (anni)	25.9	52.3	59	67.6	69.3	59.8	56	58.5	68.5	62.5	70.2	59	-	
Range (anni)	11-75	35-74	-	59-76	41-92	57-82	-	40-79	-	30-87	52-84	11-92	-	
Metastasi**	-	1	-	1	8	3	1	12	-	7	2	35	29	
Endoscopia	-	4	-	2	-	6	-	-	-	-	-	-12	10	
Funzionanti	-	-	1	-	5	-	1	8	-	4	-	19	16	
Non funzionanti	27	8	-	6	10	14	-	13	2	8	4	92	77	
Autopsia	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	

*primitività ignota

**esclusi i linfonodi

Tabella 2. Sintomi

Dolore addominale	21%
Diarrea	11%
Gastrite	8.4%
Calo ponderale	7%
Occlusione intestinale	6.5%
Ulcera peptica	5%
Flushing	4.2%
Diabete	3.3%
Altre dermatopatie	2%
Pancreatite	1.5%
Asma	1.5%
Iperpiressia	1%
Artrite	0.8%
Cefalea	0.8%
Carcinoide cardiaco	0.8%

utilizzato nel 6% dei casi. Nel 10% dei casi le caratteristiche della lesione (diametro e invasività locale) hanno reso possibile il trattamento endoscopico.

Metastasi parenchimali sono state osservate nel 29% dei casi (Tabelle 3 e 4).

Il diametro medio delle lesioni (con misurazione macroscopica sul pezzo chirurgico oppure radiologica nei pazienti non operati) è di 2.73 cm (Tabella 5).

La localizzazione dei tumori insulari è illustrata nella tabella 6. Nelle tabelle 7 e 8 sono invece illustrate le caratteristiche immunoistochimiche delle lesioni e il loro grado di malignità: di 119 casi, 35 sono stati esclusi dal conteggio definitivo poiché i dati relativi alla diagnosi immunoistochimica risultavano incompleti o espressi in forma dubitativa. Pertanto, l'analisi di questi dati ha considerato solo 84/119 pazienti (70.5%). I casi esclusi sono "storici" per una piccola

Tabella 3. Metastasi sincrone (119 pazienti)

Linfonodi	26.8%
Fegato	26%
Polmone	3.36%
Scheletro	2.52%
Encefalo	2.52%
Cute	2.52%
Peritoneo	2.52%
Milza	1.68%
Surrene	1.68%
Pancreas	0.8%
Rene	0.8%

Tabella 4. Metastasi metacrone (119 pazienti)

Fegato	4.2%
Linfonodi	1.6%
Encefalo	0.8%
Rene	0.8%
Peritoneo	0.8%
Colon	0.8%

quota, relativi ad un periodo in cui il metodo immunoistochimico su pezzo chirurgico non era ancora routinario; in altri casi l'esclusione è tecnica, causata da materiale in esame insufficiente, in altri casi ancora (come per esempio nel carcinoma appendicolare con caratteristiche istologiche di benignità) per l'assenza di una evidente ricaduta prognostica e terapeutica legata alla metodica immunoistochimica. In particolare, il dosaggio sul pezzo chirurgico della cromogranina A, proteina acida espressa da questi tumori, è diventato ormai routinario nei grossi Centri del nostro Paese solo da qualche anno, ma ancora oggi tale metodica è disattesa da molti servizi di anatomia patologica. Ciò vale anche per altre metodiche che utilizzano anticorpi monoclonali, come per l'indice di proliferazione Ki67 (clone MIB-1) il cui dosaggio, disomogeneo in questa casistica come per la cromogranina A, impedisce l'acquisizione di dati la cui completezza potrebbe garantire una visione più organica ed esaustiva del problema in studio.

• Risultati

Nella nostra casistica i pazienti sono stati sottoposti a trattamenti singoli o combinati. La terapia chirurgica, quella endoscopica, la chemioterapia, la chemioembolizzazione, la terapia ormonale e biologica fanno parte del bagaglio terapeutico considerato in questa serie.

L'approccio chirurgico è stato considerato complessivamente nel 65% dei casi; nel 50% (4/8) per il carcinoma rettale, nel 94% (15/16) per il carcinoma del piccolo intestino, nel 28.5% (4/14) per il carcinoma dello stomaco, nel 55.5% (15/27) nel tumore endocrino del pancreas.

Fatta eccezione per l'*incidentaloma* appendicolare, trattato nel 100% dei casi con chirurgia curativa e radicale, negli altri casi il trattamento chirurgico è stato posto con criterio di palliazione nel 23% (3/13) dei casi di malattia metastatica con primitività ignota; nella malattia avanzata con primitività accertata preoperatoriamente, il trattamento chirurgico è stato posto in

Tabella 5. Dimensioni medie della lesione (range)*

Appendice	0.49 (0.1-1.0)	Un caso di duplice localizzazione alla punta dell'appendice Un caso associato a tumore ovarico Un caso con pregresso tumore polmonare Due casi associati ad adenocarcinoma intestinale
Retto	1.8 (0.1-3.0)	Un caso di carcinoma indifferenziato (Ki67=60-80%) Un caso associato ad adenocarcinoma intestinale
Cieco	4.5	Associato a carcinoide appendicolare
Duodeno	0.8 (0.1-2.0)	Un caso associato a tumore gastrico Un caso di gastrinoma
Digiuno-ileo	2.13 (1.5-10)	Associato a 5 casi di adenocarcinoma intestinale, di cui uno sincrono (ileo, Ki67<1%; colon, Ki67=25%)
Stomaco	2.4 (0.1-9.0)	Un caso di carcinoma neuroendocrino associato a componente adenocarcinomatosa
Colecisti	5.0	Associato ad artrite
Pancreas	3.22 (1.0-12.0)	Un caso incidentale Un caso associato ad adenocarcinoma intestinale Un caso associato a tumore renale Un caso di GRFoma del corpo pancreatico
Tumori misti	4.3 (2.0-8.0)	
Primitività ignota	nv	Un caso associato ad adenocarcinoma intestinale Un caso associato a tumore della prostata
MEN 1	nv	

* diametro in cm

isole o cordoni di cellule neoplastiche sono definiti per convenzione di diametro = 0.1 cm

nv = non valutabile

1/4 tumori endocrini del duodeno (25%), nell'unico caso di carcinoide della colecisti, in 2/15 carcinoidi del piccolo intestino (13%), in 3/15 tumori endocrini del pancreas (20%), per una quota complessiva pari al 9% dei casi (7/77). In questi ultimi 7 casi, il tumore presentava un grading di scarsa differenziazione in un caso di tumore pancreatico e di indifferenziazione nel carcinoma endocrino della colecisti. Negli altri 5 casi il tumore presentava invece un grading G₁ o G₂ con valori di Ki67 (MIB-1) mediamente assestati fra 0-6%.

La chirurgia d'urgenza è stata considerata in 2 soli casi (3%): in un caso di occlusione intestinale da carcinoide della valvola ileo-ciecale e in un caso di carcinoide gastrico con pancreatite necrotico-emorragica.

Tabella 6. Localizzazione pancreatica (24/27 pazienti)

Localizzazione	Casi	%
Coda	8	33.3
Corpo/Coda	4	16.6
Corpo	4	16.6
Testa	8	33.3

Scarsa è la percentuale di pazienti sottoposti in tempi successivi ad ulteriore valutazione chirurgica (8%, 6/77) per recidiva o per complicanze di altro genere, di cui 4 per occlusione, uno per infarto venoso intestinale, l'altro per l'asportazione di una metastasi unica mesenteriale in esiti pregressi (12 anni) di duodeno-cefalopancreasectomia per adenocarcinoma pancreatico, validato successivamente come neuroendocrino. In tutti gli altri casi, nelle recidive sono stati preferiti provvedimenti di tipo farmacologico; in soli 2 casi è stata considerata la chemioembolizzazione (2%, 2/119) per il trattamento delle metastasi epatiche.

Solo in un caso (1%) è stata posta l'indicazione al trapianto di fegato con risultato infausto a breve distanza.

La chemioterapia è stata impiegata nel 18% dei casi limitatamente ai tumori endocrini del pancreas e ai tumori metastatici con primitività occulta, spesso in associazione agli analoghi della somatostatina.

Lo schema streptozotocina (STZ) + 5-fluorouracile (5-FU) al dosaggio variabile rispettivamente da 500 a 1000 mg/m² e da 400 a 500 mg/m² (1-20, oppure 1.3/1.5-28) è stato utilizzato in 2 pazienti (un tumore pancreatico non funzionante e una metastasi da primitività

Tabella 7. Immunoistochimica (84/119 pazienti)

	Appendice (20/27) 74%	Retto (7/8) 87.5%	Cieco (1/1) 100%	Duodeno (5/6) 83.3%	Ileo (9/16) 56.2%	Stomaco (13/14) 92.8%	Colecisti (1/1) 100%	Pancreas (21/27) 77.7%	PR ignota* (6/13) 46.1%	Misti (1/4) 25%
CROM A+	85%	57.10%	0%	100%	88.80%	100%	100%	85.70%	66.60%	0%
CROM A-	0%	42.8%	100%	0%	11.1%	0%	0%	14.2%	33.3%	100%
missing	15%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
GRIMEL+	50%	14.20%	-	20%	55.50%	7.60%	-	19%	16.60%	0%
GRIMEL-	0%	28.5%	-	20%	11.1%	7.6%	-	9.5%	-	100%
missing	50%	57.1%	-	60%	33.3%	84.6%	-	71.4%	83.4%	0%
SINAPT+	25%	57.10%	100%	20%	55.50%	30.70%	100%	42.80%	0%	0%
SINAPT-	5%	0%	0%	0%	11.1%	23%	0%	9.5%	66.6%	100%
missing	70%	42.8%	0%	80%	33.3%	46.1%	0%	47.6%	33.3%	0%
NSE+	25%	71.40%	-	40%	44.40%	15.30%	-	57.10%	50%	-
NSE-	0%	0%	-	0%	0%	0%	-	14.2%	0%	-
missing	75%	28.5%	-	60%	55.5%	84.6%	-	28.5%	50%	-
CHER AE1+	60%	71.40%	100%	40%	88.80%	84.6%	100%	61.90%	83.30%	100%
CHER AE1-	10%	10%	0%	0%	0%	0%	0%	9.5%	16.6%	0%
missing	30%	28.5%	0%	60%	11.1%	15.8%	0%	28.5%	0%	0%
BASSO GR MAL	100%	71.40%	0%	100%	88.80%	69.20%	0%	66.60%	16.60%	0%
ALTO GR MAL	0%	28.50%	100%	0%	11.10%	30.70%	100%	33.30%	83.30%	100%

*primitività ignota

GRIMEL= colorazione di Grimelius

BASSO GR MAL= basso grado di malignità

ALTO GR MAL= alto grado di malignità

Tabella 8. Ki67 (84/119 pazienti)

Tipo	Ki67
Appendice	<1%=0.2%; <2%=0.5%; M=70%
Retto	>60%=28.5%; M=71.4%
Ileo*	<2%=44.4%; <5%=11.1%; 25%=11.1%; M=44.4%
Duodeno	5-10%=20%; M=80%
Stomaco	<5%=7.6%; 5-10%=7.6%; >80%=7.6%; M=76.9%
Pancreas**	0-2%=14.1%; 2-6%=23.8%; >10%=9.5%; M=52.3%
Pr ignota***	3%=16.6%; M=83.3%

* un caso di duplice localizzazione con due differenti valori di Ki67 (ileo <1%, colon 25%)

** ulteriore stratificazione per Ki67: 0%=4.7%; 1-2%=4.7%; 2%=4.7%; 2-3%=4.7%; 3%=4.7%; 2-5%=4.7%; 5%=9.5%; 5-6%=4.7%; >10%=4.7%; 80%=4.7%

*** primitività ignota

M = missing

occulta) per un totale di 12 cicli, con una stabilizzazione della malattia per oltre 2 anni in un caso (in associazione agli analoghi della somatostatina) e la progressione della malattia nell'altro.

In un caso di tumore pancreatico non funzionante è stata utilizzata l'associazione STZ + doxorubicina (DOXO) per 3 cicli (1-21) con una stabilizzazione per oltre 3 anni (in associazione agli analoghi della somatostatina).

In 3 casi (carcinoma endocrino indifferenziato, carcinoma metastatico dell'ileo, metastasi da primitività occulta) lo schema epirubicina (EPI) (30 mg/m²), deticine (200 mg/m²), 5-FU (500 mg/m²) per complessivi 23 cicli (1, 2, 3-21), si è osservata una risposta completa e in 2 casi la stabilizzazione della malattia, di cui in un caso per 6 mesi dopo il trattamento chemioterapico e nell'altro per oltre 5 anni (entrambi in associazione con analoghi della somatostatina).

In 2 casi di carcinoma indifferenziato, lo schema etoposide (120 mg/m²) + cisplatino (30 mg/m²) per complessivi 10 cicli (1-21), ha fatto osservare una risposta parziale nei primi cicli di terapia che ha lasciato quindi spazio alla progressione nei cicli successivi.

Altre associazioni (5-FU, EPI, acido folinico, carboplatino) hanno fornito risposte contrastanti. Scarso il contributo dei fluorofolati in associazione.

Nella nostra casistica, gli analoghi della somatostatina (octreotide e lanreotide) sono stati impiegati nel 34% dei casi alla dose variabile di 100-2000 µg al giorno (octreotide sottocute), 20-30 mg/mese (octreotide LAR), 60-90 mg/mese (lanreotide a lento rilascio).

Il controllo dei sintomi (flushing, diarrea e gastrite ulcerativa) è stato osservato mediamente nell'80% dei casi; il controllo biochimico della malattia (acido 5-idrossindolacetico o 5-HIAA, ed enolasi neurone-specifica o NSE per il carcinoma maligno, NSE e cromogranina A negli altri casi) è stato invece osservato mediamente nel 65% dei casi.

In particolare, in 3/10 casi di carcinoma dell'ileo metastatico (30%), si è osservata una netta discrepanza fra i valori di 5-HIAA, costantemente aumentati, e il controllo ottimale della diarrea; nei 3 casi descritti, i valori di NSE sono sempre risultati nella norma.

L'impiego degli analoghi della somatostatina ha fornito risposte obiettive sporadiche. In un caso di GRFoma pancreatico non funzionante metastatico, dopo 6 mesi di trattamento con octreotide (1500 µg al giorno sottocute) si è osservata una risposta parziale radiologica (TC) >25%, attualmente stabile da oltre 7 anni.

In un caso di tumore endocrino del pancreas non funzionante metastatico, è stata osservata la stabilizzazione della malattia col trattamento giornaliero sottocute di octreotide (1500 µg) seguito dal trattamento mensile LAR a 30 mg/mese per 48 e 30 mesi rispettivamente; in altri 2 casi metastatici con primitività occulta, il trattamento giornaliero con octreotide sottocute (1500 µg al giorno) ha garantito la stabilizzazione della malattia e il controllo dei sintomi (diarrea e flushing) per oltre 4 anni.

Infine, in un caso di carcinoma ileale funzionante con multiple metastasi epatiche associate, il trattamento combinato (asportazione del tumore primitivo, chemioembolizzazione epatica con doxorubicina, octreotide sottocute alla dose giornaliera di 1500 µg per 2 anni e di 30 mg mensili per altri 3 anni, IFN α - 2b alla dose di 9 milioni sottocute settimanali per 5 anni) ha garantito fino ad ora una sopravvivenza di 5 anni con una risposta obiettiva radiologica (TC) completa e un controllo dei sintomi superiore al 90%, sia per il flushing che per la diarrea cronica.

Tutti i casi descritti presentavano una captazione scintigrafica con ¹¹¹In pentetrotide (Octreoscan) con un'alta densità recettoriale, condizione indispensabile per legittimare il trattamento con analoghi della somatostatina.

IFN α-2b è stato utilizzato in questa casistica nel 6% dei casi, preferibilmente in associazione agli analoghi della somatostatina e alla chemioembolizzazione epatica nel carcinoma dell'ileo metastatico, con risposte favorevoli sia per quanto riguarda il controllo della malattia, mediamente nel 12% dei casi, che per il controllo dei sintomi (media 77%).

La raccolta e l'elaborazione dei dati non consentono stime sulla sopravvivenza globale o per istotipo.

• Discussione

Fatta eccezione per alcune interessanti metanalisi dalla letteratura internazionale (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19), la scarsa incidenza della malattia in clinica impedisce di raccogliere un campione significativo e, come in questo caso, omogeneo. Infatti, il paziente affetto da tumore neuroendocrino, come pure nel caso di altri tumori considerati rari, è destinato ad un pellegrinaggio continuo da una istituzione all'altra alla ricerca di una soluzione terapeutica ancorché diagnostica.

Tra l'altro, questi cosiddetti "viaggi della speranza" legano fra loro culture e abitudini differenti fra pazienti provenienti da regioni diverse, impedendo al ricercatore una lettura omogenea dei dati.

Nella realtà del nostro Paese, la maggior parte dei pazienti affetti da tumore neuroendocrino migra dal centro-sud al nord Italia dove è presente la maggiore concentrazione di grosse istituzioni impegnate in ambito oncologico. In qualche caso, anche questa felice condizione non è sufficiente a soddisfare la richiesta del paziente, in quanto la diagnosi e il trattamento di questi tumori hanno bisogno di una specifica esperienza, coltivata in modo del tutto particolare. Ciò può essere additato come uno dei motivi principali che relega questi tumori in una sorta di "nicchia" nella quale non esistono ancora linee guida codificate e riconosciute sia in senso diagnostico che terapeutico e dove anche il Centro con maggiore esperienza non è in grado di fornire un numero sufficiente di dati, tali da poter essere considerati significativi.

A causa della migrazione interna e per la bassa incidenza della malattia, può anche capitare che lo stesso paziente finisca per partecipare a più di una casistica o per essere inserito in altri *data base*, alterando il valore dei dati riportati.

Per i tumori a bassa incidenza, l'anormalità rischia quindi di diventare la norma, al di là di un riconosciuto rigore scientifico offerto dal ricercatore.

La diagnosi di laboratorio nel tumore funzionante prevede la ricerca nel plasma di quei peptidi prodotti e secreti dalla cellula neoplastica o di altri marcatori. Il problema nasce nel momento in cui ci si rende conto che nel nostro Paese non tutti i laboratori sul territorio sono in grado di garantire il dosaggio di alcune o di tutte queste sostanze, rimandando altrove questa specifica ricerca ma creando nel contempo un disagio al paziente, costretto a mettersi in viaggio talora anche solo per un prelievo ematico. I motivi di questa incongruenza sono da ascrivere a problemi di tipo tecnico ed economico, legati spesso al budget per la Sanità, diverso da regione a regione.

A parte la ricerca di alcuni ormoni specifici, cromogranina A e NSE sono sicuramente i marcatori biochimici più affidabili.

NSE presenta una sensibilità variabile tra il 40-70% (20, 21, 22), mentre cromogranina A ha una sensibilità oscillante tra il 70-90% (23, 24, 25). L'aumento del titolo plasmatico di questi marcatori, ed in particolare di cromogranina A, è direttamente proporzionale al grado di proliferazione della neoplasia e alla estensione della malattia (5, 21, 26).

Quanto riferito per il laboratorio, è in parte vero anche per la diagnostica per immagini. Infatti, se da un lato troviamo metodiche di 1° livello ubiquitariamente disponibili, di basso costo e non invasive come l'ecografia addominale, il clisma opaco e del tenue e tutta l'endoscopia digestiva, dall'altro vi sono metodiche di livello intermedio, come la TC spirale, con sensibilità maggiore rispetto all'ecografia (85% vs 20-70%) ma con costi meno contenuti (27, 28, 29), e metodiche di 2° livello non sempre disponibili, come la risonanza magnetica (RM), di costo medio-alto, ma con sensibilità mediamente sovrapponibile alla TC (30, 31). Ad un 3° livello troviamo l'ecografia endoscopica, di costo medio-alto e con complicanze quasi assenti (0.005-0.3%), con elevata sensibilità per lesioni pancreatiche di diametro inferiore a 2 cm (77-100%), ma disponibile in pochissimi centri (32, 33, 34).

Con un nuovo approccio alla diagnostica per immagini, gli analoghi marcati della somatostatina hanno creato una vera e propria rivoluzione nella gestione di questi tumori (35); è noto infatti che la maggior parte delle cellule a differenziazione neuroendocrina esprime recettori di superficie per la somatostatina (36).

In particolare, Octreoscan presenta una sensibilità assai elevata per i NET GEP che oscilla tra il 70-100% attraverso uno stabile legame col 2° e 5° sottotipo recettoriale per la somatostatina (SSTR_{2,5}); fa eccezione l'insulinoma (46%) a causa della ridotta densità di SSTR₂ sulla superficie cellulare del tumore (37, 38).

Questa metodica, potendo magnificare anche piccoli agglomerati cellulari non evidenti con altre tecniche, è in grado di modificare l'approccio terapeutico nel 21-47% dei casi (39, 40, 41, 42). Octreoscan conserva anche un valore prognostico in rapporto alla densità recettoriale, autorizzando il trattamento con analoghi della somatostatina allo scopo di controllare i sintomi della neoplasia funzionante (43, 44).

Recentemente, l'uso della tomografia ad emissione di positroni (PET) ha aperto nuove frontiere nella diagnostica dei NET, i cui dati sono attualmente in corso di validazione (4).

L'approccio multidisciplinare al trattamento dei NET GEP vede la terapia chirurgica in un ruolo di primo piano. L'asportazione radicale del tumore primitivo dà garanzia di cura in assenza di metastasi.

Nel tumore endocrino del pancreas non funzionante, la percentuale media di reseccabilità si assesta intorno al 50% dei casi, nettamente superiore nella forma funzionante (45). La presenza di malattia metastatica, nella maggior parte dei casi a carico del fegato, non deve pregiudicare l'esplorazione chirurgica; ciò è vero soprattutto per i NET funzionanti, dove il trattamento delle metastasi può essere in grado di favorire un miglior controllo dei sintomi con una ricaduta positiva sulla qualità di vita del paziente. Al contrario, il debulking chirurgico esasperato, così come proposto da alcuni Autori, non sembra in grado di modificare la sopravvivenza del paziente (46,47,48).

Nei casi di metastasi con primitività occulta, dove non esistano altre indicazioni terapeutiche, può essere indicata l'esplorazione chirurgica. In questa serie, la percentuale di casi sottoposti a chirurgia esplorativa con intento diagnostico è particolarmente elevata (23%); ciò dipende in parte dalla dotazione radiologica e dall'esperienza del radiologo, in parte dall'atteggiamento del chirurgo di fronte alla malattia metastatica. Non va dimenticato che in questa serie il paziente proviene anche da Centri dove ad una scarsa dotazione in termini tecnologici corrisponde una cultura limitata in questo specifico settore oncologico. Alcuni di questi casi sono poi datati in un periodo in cui le informazioni su questa patologia erano ancora molto scarse. L'avvento della citologia con ago-aspirazione e dell'immunoistochimica consentono oggi di decidere a quale tipo di trattamento destinare il paziente potendo evitare quindi, nei casi a basso rischio, l'esplorazione chirurgica.

Anche nella nostra casistica l'ecografia intraoperatoria, in associazione alla palpazione, è risultata particolarmente utile nella identificazione di piccole lesioni pancreatiche non identificate preoperatoriamente (49, 50) modificando l'atteggiamento chirurgico in circa il 10% dei casi. In questo ambito, anche la chirurgia radioguidata può trovare uno spazio nei casi di primitività occulta e con *imaging* medico-nucleare favorevole; la presenza di falsi positivi, ma anche di falsi negativi dovuti alla lenta clearance di Octreoscan o alla bassa densità recettoriale della sede captante, consigliano anche nella nostra esperienza una certa cautela nell'adozione di questa metodica in modo routinario (51).

Nei casi di recidiva, anche a distanza, può essere utile l'esplorazione chirurgica in rapporto alla sede,

al numero, alle dimensioni delle lesioni metastatiche e al rischio anestesilogico. Nella nostra serie il ricorso alla chirurgia è percentualmente modesto (7.8%); in tutti gli altri casi è stato preferito l'approccio farmacologico. In rapporto alla tipologia del tumore e nel rigoroso rispetto di alcuni parametri specifici, in qualche caso selezionato può essere preso in considerazione il trapianto di fegato, in un solo caso nella nostra casistica (52).

Il trattamento chemioterapico trova i carcinoidi poco responsivi (<30%) con durata della risposta inferiore ai 12 mesi. Al contrario, nel trattamento del tumore endocrino pancreatico l'associazione STZ + DOXO mostra risposte anche nel 69% dei casi con una durata media di 16-18 mesi (53).

Nel carcinoma neuroendocrino indifferenziato l'associazione etoposide + cisplatino ha consentito risposte variabili dal 54 al 67% dei casi con una sopravvivenza media fino a 18 mesi (54, 55, 56, 57).

Nonostante una recente contestazione (58), STZ in associazione si pone come una molecola particolarmente efficace nel trattamento del tumore endocrino metastatico del pancreas, come dimostrato anche da questa serie. L'associazione etoposide + cisplatino, nel trattamento del carcinoma indifferenziato, conferma il proprio ruolo; nella nostra serie, le risposte sono limitate alle prime fasi di trattamento.

Gli analoghi della somatostatina (octreotide e lanreotide), oggi anche nella formulazione long acting release (LAR), trovano il loro razionale di impiego nel controllo dei sintomi della malattia (43, 44, 59, 60).

Gli analoghi della somatostatina sono anche in grado di esercitare un controllo sulla crescita cellulare; ciò avviene attraverso una via indiretta, che prevede l'inibizione di numerosi fattori di crescita e una via diretta che prevede invece uno specifico legame recettoriale (35).

Gli analoghi della somatostatina sono anche in grado di modulare l'attività delle cellule immunitarie (61); recettori specifici per queste molecole sono stati osservati sui vasi peritumorali di numerose neoplasie (62, 63).

Numerosi lavori hanno studiato il ruolo antiproliferativo degli analoghi della somatostatina (64, 65, 66, 67, 68). Le differenti percentuali osservate nelle risposte parziali, variabili dallo 0 al 13%, mostrano i limiti di alcuni studi (anche multicentrici) nei quali vengono immessi dati relativi a tumori neuroendocrini anche non GEP (carcinoidi bronchiali, feocromocitoma, tumore a cellule di Merkel, carcinoma midollare della tiroide, paraganglioma, neuroblastoma), con diversa attività biologica (funzionanti e non funzionanti) e proliferativa, dove la molecola viene testata in dif-

ferenti linee terapeutiche talvolta in assenza di uno studio recettoriale *in vivo* (69). Le percentuali di stabilizzazione della malattia (40-63%) indicano invece una possibile partecipazione degli analoghi della somatostatina al controllo della proliferazione cellulare. Risposte parziali molto elevate (31%), ottenute con alte dosi, sostengono l'ipotesi di una dose-dipendenza (70). In qualche caso non è possibile escludere che risposte favorevoli siano condizionate dal basso indice di proliferazione del tumore, cosa che porterebbe ad una sovrastima dell'attività antiproliferativa di questo gruppo di molecole (Tabella 9).

Inoltre, la mancanza di coerenza fra l'espressione recettoriale *in vivo* e la risposta obiettiva offerta dagli analoghi della somatostatina, induce a ricercare degli indicatori che possano consigliare l'adozione di queste molecole in clinica, in considerazione del fatto che nella nostra serie un numero modesto di casi (4%) in trattamento con octreotide e con assenza di recettori *in vivo*, ha risposto per lungo tempo con la stabilizzazione della malattia (Tabella 10). Ciò potrebbe anche dipendere dalla presenza di altri sottotipi recettoriali ai quali Octreoscan non è in grado di legarsi.

Molti pazienti, dopo un lungo periodo di trattamento con gli analoghi della somatostatina, vanno incontro al fenomeno della tachifilassi che costringe all'aumento della dose del farmaco. Ciò può essere dovuto ad una *down-regulation* recettoriale oppure ad una selezione di cloni cellulari con recettori negativi (35, 71, 72).

Nella nostra serie, solo nel 11% dei casi è stato necessario aumentare la dose di analogo (octreotide sottocute) allo scopo di mantenere efficace il controllo dei sintomi della malattia nel tumore funzionante.

Quanto agli analoghi in formulazione LAR (in particolare per octreotide LAR 30), nella nostra esperienza è stato indispensabile supplementare la dose mensile con una dose quotidiana di farmaco pari a 500 µg fino al raggiungimento dello *steady state* allo

scopo di garantire una corretta saturazione recettoriale. In qualche caso (6%), anche al raggiungimento dello *steady state* si è assistito ad una recrudescenza dei sintomi (flushing, diarrea, gastroduodenite, iperpiressia) che hanno reso indispensabile l'adozione di una ulteriore supplementazione per brevi periodi di tempo.

Il ruolo degli analoghi della somatostatina, in associazione alla chemioterapia, deve ancora trovare la sua validazione definitiva, soprattutto in relazione ad alcune risposte favorevoli, come in questa serie.

IFN α (2 a, 2 b) si mostra particolarmente utile nel trattamento del carcinoma intestinale metastatico, con una risposta biochimica intorno al 50% dei casi e una risposta obiettiva del 12% (73), e una stabilizzazione nel 39% dei casi (74). IFN α potrebbe quindi possedere una attività apoptotica; in associazione con gli analoghi della somatostatina si è osservata la riduzione del diametro tumorale (6%) e una stabilizzazione dello stesso nel 61% dei casi per un periodo medio di 12 mesi (8, 75).

Nella nostra serie, l'ulteriore associazione con la chemioembolizzazione epatica ha determinato una risposta interessante (76).

Il trattamento radiometabolico con ^{131}I -MIBG costituisce ancora oggi una metodica indispensabile per il trattamento dei NET, sia in associazione con la chemioterapia, sia come trattamento primario o come trattamento postchirurgico allo scopo di eliminare eventuali residui di malattia, con risposte complessive nel 70% dei casi e stabilizzazione della malattia nel 20-55% (77). La terapia radiometabolica con ^{111}In pentetreotide ha mostrato incoraggianti risposte obiettive (66%) (78); la marcatura con ^{90}Y ha mostrato invece risposte obiettive globali nel 22% dei casi e una stabilizzazione nel 64% (79).

Una alternativa di un certo interesse è rappresentata dal ^{90}Y -DOTA-lanreotide, il cui studio è attualmente ancora al vaglio dei ricercatori (80, 81).

Tabella 9. Analoghi della somatostatina: risposta obiettiva (857 pazienti)

	Octreotide	Lanreotide	Lanreotide 10	Lanreotide 30	RC-160
Dose	50-6000 mg/die	2250-15000 mg/die	10 mg x 3/mese	30 mg x 2/mese	1.5 mg (infusione continua)
PR	0-31%	14.1%	-	7.7%	-
SD	40-63%	47%	90%	50%	68%
PD	24-54%	52.4%	-	24.3%	24%
Pazienti	416	62	10	334	35

PR=risposta parziale
SD=stabilizzazione della malattia
PD=progressione della malattia

Tabella 10. Indicatori terapeutici per gli analoghi della somatostatina

Sintomi +/-	Recettori +/-	Trattamento
+	++	Buon controllo dei sintomi
+	--	Scarso controllo dei sintomi
+	+ -	Verifica terapeutica
-	++	Risposta obiettiva non prevedibile
-	--	Nessuna indicazione terapeutica
-	(tumore indifferenziato)	
-	+ -	Risposta obiettiva non prevedibile
	(tumore ben differenziato)	Verifica terapeutica (possibile presenza di altre classi recettoriali)

In conclusione, i carcinoidi gastrointestinali e i tumori endocrini del pancreas, pur mantenendo la stessa derivazione embriologica presentano una diversa storia naturale con caratteristiche biologiche differenti. La diversità è resa ancora più eclatante dalle differenti risposte osservate in clinica dopo trattamento medico, come anche sottolineato in questa serie, dove la spiegazione potrebbe anche essere ricondotta ad un diverso stadio della malattia al momento del trattamento, oppure ad un diverso grado di malignità.

A questo proposito, la recente classificazione WHO di Solcia et al (9) cerca, con criterio sistematico, di offrire uno strumento oltre che metodologico anche prognostico. Nella nostra serie, in 6 casi di tumore endocrino ben differenziato del pancreas (Ki67 2-6%; diametro medio 5.1 cm; cromogranina A positiva nell' 83% dei casi) la sopravvivenza media rilevata è stata di 46.4 mesi (range 42-51) con pazienti tuttora in vita e in ottime condizioni di salute. Ciò significa che valori di Ki67 > 2% possono essere correlati con una buona prognosi. La nostra opinione è che il limite di Ki67 stabilito al 2% (9) per discriminare fra neoplasie con differente comportamento biologico sembra rappresentare un *cut off* troppo stretto. Infatti, al di sopra di questo valore (e almeno fino al 6%) si può osservare un vero e proprio ventaglio di possibilità con aspetti prognostici diversi. Ciò vale pure per il carcinoma endocrino scarsamente differenziato del pancreas, dove nello stesso gruppo sono raccolti tumori con valori di Ki67 compresi fra il 15 e il 100%, con ovvie ricadute prognostiche del tutto differenti.

Per i tumori endocrini gastrointestinali, in modo molto riassuntivo, il criterio discriminante per le neoplasie ben differenziate diviene il diametro della lesione correlato all'angioinvasività, mentre per il carcinoma endocrino la linea di demarcazione fra tumori a basso e alto grado di malignità è contrassegnata dalla presenza di invasività neoplastica locale e/o a

distanza. Ciò non trova concordanza con alcuni casi di tumore metastatico a primitività occulta osservati nella nostra serie, dove tre parametri distinti (metastasi, diametro del tumore primitivo sicuramente < a 1 cm, basso indice di proliferazione) confutano l'assioma per il quale la crescita metastatica sia direttamente proporzionale al diametro del tumore primitivo e all'indice di proliferazione.

Pur riconoscendo da un lato l'importanza di questa classificazione, che ha lo scopo di dare ordine ad un settore in via di ampliamento, dall'altro non ci sembra rappresentare un adeguato strumento prognostico.

Al clinico, a cui va riconosciuto un ruolo di importanza centrale, devono essere destinati strumenti adeguati allo scopo di ottimizzare in termini interdisciplinari lo studio diagnostico e terapeutico di questi tumori.

• Bibliografia

1. Pearse A.G.E., Takor T. Neuroendocrine embryology and APUD concept. *Clin Endocrinol* 5, 229-37 (1976).
2. Schein P.S., De Lellis R.P., Kahn C.R., Gorden P., Kraft A.R. Current concepts and management of islet cell tumor. *Ann Intern Med* 79, 239-45 (1973).
3. Chiti A., Briganti V., Fanti S., Monetti N., Masi R., Bombardieri E. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. *Q J Nucl Med* 44, 42-49 (2000).
4. Eriksson B., Bergström M., Örlfors H., Sundin A., Öberg K., Långström B. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med* 44, 68-76 (2000).
5. Seregini E., Ferrari L., Stivanello M., Dogliotti L. Laboratory tests for neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 44, 22-41 (2000).
6. Eriksson B., Öberg K., Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 62(1), 33-38 (2000).

7. Arnold R., Simon B., Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues. A review. *Digestion* **62**(1), 84-91 (2000).
8. Öberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumours. A review. *Digestion* **62**(1), 92-97 (2000).
9. Solcia E., Klöppel G., Sobin L.H. Histological typing of endocrine tumours. WHO, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (2000).
10. Rindi G., Capella C., Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med* **44**, 13-21 (2000).
11. Soga, J. Carcinoids of the colon and ileal region: a statistical evaluation of 363 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* **17**, 139-48 (1999).
12. Soga J. Statistical evaluation of 2001 carcinoid cases with metastases, collected from literature: a comparative study between ordinary carcinoids and atypical varieties. *J Exp Clin Cancer Res* **17**, 3-12 (1998).
13. Soga J. Carcinoids of the small intestine: a statistical evaluation of 1102 cases collected from the literature. *J Exp Clin Cancer Res* **16**, 353-63 (1997).
14. Sandor A., Modlin I.M. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* **93**, 422-28 (1998).
15. Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* **27**, 112-19 (1997).
16. Soga J., Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* **17**, 389-400 (1998).
17. Soga J., Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *J Hep Bil Pancr Surg* **5**, 77-85 (1998).
18. Soga J., Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hep Bil Pancr Surg* **5**, 312-19 (1998).
19. Soga J., Yakuwa Y., Osaka M. Insulinomas/Hypoglycemic syndrome: a statistical evaluation of 1085 reported cases of a Japanese series. *J Exp Clin Cancer Res* **17**, 379-88 (1998).
20. Gerbitz K.D., Summer J., Schumacher I., Arnold H., Kraft A., Mross K. Enolase isoenzymes as tumour markers. *J Clin Chem Clin Biochem* **24**, 1009-16 (1986).
21. Prinz R.A., Marangos P.J. Use of neurospecific enolase as a serum marker for neuroendocrine neoplasmas. *Surgery* **92**, 887-89 (1982).
22. Prinz R.A., Bermes E. W. Jr, Kimmel J.R., Marangos P.J. Serum markers for pancreatic islet cell and intestinal carcinoid tumors: a comparison of neuron-specific enolase, β -human chorionic gonadotropin and pancreatic polypeptide. *Surgery* **94**, 1019-23 (1983).
23. O' Connor D.T., Deftos L.J. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasm. *N Engl J Med* **314**, 1145-51 (1986).
24. Eriksson B., Arnberg H., Öberg K., Hellman U., Lundqvist G., Wernstedt C., Wilander E. Chromogranins-new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol* **28**, 325-29 (1988).
25. Nobels F.R.E., Kwekkeboom D.J., Coopmans W., Schoenmakers C.H.H., Lindemans J., De Herder W.W., Krenning E.P., et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* **82**, 2622-28 (1997).
26. Ferrari L., Seregni E., Bajetta E., Martinetti A., Bombardieri E. The biological characteristics of chromogranin A and its role as circulating marker in neuroendocrine tumours. *Anticancer Res* **19**(4c), 3415-27 (1999).
27. Krudy, A.G., Doppman J.L., Jensen R.T. et al. Localization of islet cell tumors by dynamic CT: comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling. *Am J Roentgenol* **143**, 585-89 (1984).
28. Van Hoe L., Gryspeerdt S., Marchal G., et al. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR* **165**, 1437-39 (1995).
29. Chung M.J., Choi B.I., Han J.K., et al. Functioning islet cell tumor of the pancreas. Localization with dynamic spiral CT. *Acta Radiol* **38**, 135-38 (1997).
30. Ichikawa T., Peterson M.S., Federle M.P., et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* **216**, 163-71 (2000).
31. Van Hoe L., Gryspeerdt S., Baert A.L., et al. Functioning endocrine tumors of the pancreas: comparison of single-shot MRI and dual-phase helical CT. *Eur Radiol* **7**, S142 (1997).
32. Rosch T., Lightdale C.T., Botet J.F., et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* **326**, 1721-26 (1992).
33. Ruszniewski P., Amouyal P., Amouyal G., et al. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* **117**, 629-35 (1995).
34. Schumacher B., Lubke H.J., Frieling T., et al. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* **28**, 273-76 (1996).
35. Lamberts S.W.J., Krenning E.P., Reubi J.C. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumours. *Endocrine Rev* **12**, 450-82 (1991).
36. Reubi J.C., Kvols L., Krenning E., Lamberts S.W. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* **39**(9 suppl.2), 78-91 (1990).
37. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Pauwels E.K., Kvols L.K., Reubi J.C. Somatostatin receptor scintigraphy. In: *Nuclear Medicine Annual*. 1-50, Raven Press, New York (1995).
38. Valkema R., Steens J., Cleton F.J., Pauwels E.K. The diagnostic utility of somatostatin receptor scintigraphy in oncology. *J Cancer Res Clin Oncol* **122**, 513-32 (1996).

39. Termanini B., Gibril F., Reynolds J.C., et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* **112**, 335-47 (1997).
40. Cadiot G., Bonnaud G., Lebtahi R., et al. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* **41**, 107-14 (1997).
41. Lebtahi R., Cadiot G., Sarda L., Daou D., Faraggi M., Petegnief Y., et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* **38**, 853-58 (1997).
42. Chiti A., Fanti S., Savelli G., Romeo A., Bellanova B., Rodari M., van Graafeiland B.J., et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* **25**, 1396-1403 (1998).
43. Öberg K., Eriksson B. Medical treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Acta Oncol* **28**, 425-31 (1989).
44. Lamberts S.W., Hofland L.J., van Koetsveld P.M., Reubi J.R., Bruining H.A., Bakker W.H., et al. Parallel *in vivo* and *in vitro* detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors: consequences with regard to diagnosis, localization, and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* **71**, 566-74 (1990).
45. Falconi M., Bonora A., Bassi C., Contro C., Marcucci S., Marchiori L., Salamini G., Scarpa A., Pederzoli P. Non-functioning pancreatic endocrine tumours. In: *Pancreatic tumors. Achievements and prospective* (Dervenis C.G., Bassi C., eds), 354-61, Thieme Verlag, Stuttgart (2000).
46. Mc Entee G.P., Nagorney M.D., Kvols L.K., et al. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumours. *Surgery* **108**(6), 1091-96 (1990).
47. Carty S.E., Jensen R.T., Norton J.A. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors. *Surgery* **112** (6), 1024-32 (1992).
48. Norton J.A. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* **55** (3), 98-103 (1994).
49. Klotter H.L., Ruckert K., Kummerle F., et al. The use of intraoperative sonographic in endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* **11**, 635-41 (1987).
50. Norton J.A., Cromack D.T., Shawker T.H., et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Ann Surg* **207**, 160-68 (1988).
51. Cirillo F., Bottini A., Lima G., Alquanti A. Chirurgia radioguidata nel trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. *Minerva Chir* **55**, 517-21 (2000).
52. Mazzaferro V., Schiavo M., Coppa J. Regalia E., Sarli D. Resezione chirurgica e trapianto di fegato nel trattamento delle metastasi epatiche da neoplasie neuroendocrine. In: *I tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. Manuale di diagnosi e trattamento* (Cirillo F. ed) third edition, 365-78, Casa Editrice Ambrosiana, Milano (2001).
53. Rougier P., Ducreux M. Systemic chemotherapy of advanced digestive neuroendocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* **31**(2), S 202-6 (1999).
54. Moertel G.C., Kvols L.K., O'Connell M.J., Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* **68**, 227-32 (1991).
55. Seitz J.F., Perrier H., Giovannini M., Monges G., Fourdan O., Barrière N., et al. Cancers neuroendocrines anaplasiques avancés: intérêt de l'association VP16-CDDP. *Bull Cancer* **82**, 433-44 (1995).
56. Yakendji K., Ducreux M., Duviliard P., Fabri M.C., Lasser Ph., Armand J.P., et al. L'efficacité de l'association etoposide (VP16) et cisplatine (CDDP) dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) peu différenciées d'origine digestive. *Bull Cancer* **82**, 433 (1995).
57. Mitry E., Baudin E., Ducreux M., Sabourin J.C., Rufie P., Aparicio T., Lasser P., Elias D., Duvillard P., Schlumberger M., Rougier P. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* **81**(8), 1351-55 (1999).
58. Cheng P.N.M., Saltz L.B. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozotocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* **86**, 944-48 (1999).
59. Wymenga A.N.M., Eriksson B., Salmela P.I., Jacobsen M.B., Van Cutsem E.J.D.G., Fiasse R.H., Välimäki M.J., De Vries E.G.E., Öberg K.E. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* **17**, 111-17 (1999).
60. Rubin J., Ajani J., Schirmer W., Venook A., Bukoski R., Pommier R., Saltz L., Dandona P., Anthony L. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* **17**(2), 600-6 (1999).
61. Van Hagen P.M., Krenn E.P., Kwekkeboom D.J., Reubi J.C., Anker Lugtemburg P.J., Lowenberg B., et al. Somatostatin and the immune and haematopoietic system; a review. *Eur J Clin Invest* **24**, 91-99 (1994).
62. Reubi J.C., Horisberger U., Laissue J. High density of somatostatin receptors in veins surrounding human cancer tissue: role in tumor-host interaction? *Int J Cancer* **56**, 681-88 (1994).
63. Denzler B., Reubi J.C. Expression of somatostatin receptors in peritumoral veins of human tumors. *Cancer* **85**, 188-98 (1999).
64. Gorden P. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in the treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non neoplastic disease of the gut. *Ann Intern Med* **110**, 35-50 (1989).

65. Arnold R., Frank M., Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors; the place of somatostatin analogues. *Digestion* **55**, 107-13 (1994)/
66. Saltz L., Trochanowsky B., Buckley M., et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuro-endocrine tumors. *Cancer* **72**, 244-48 (1993).
67. Di Bartolomeo M., Bajetta E., Buzzoni R., et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* **77**, 402-8 (1996).
68. Ducreux M., Ruzsniwski P., Chayvialle J.A., Blumberg J., et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* **95**, 3276-81 (2000).
69. Cirillo F. Medical treatment of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Med Biol Environn* **25** (1), 3-7 (1997).
70. Anthony L., Johnson D., Hande K., Shaff M., Winn S., Krozely M., Oates J. Somatostatin analogue phase I trial neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* **32**, 217-23 (1993).
71. Lamberts S.W., Pieters G.F., Metselar H.J., Ong G.L. Tan, H.S. Reubi J.C. Development of resistance to a long-acting somatostatin analogue during treatment of two patients with metastatic endocrine pancreatic tumours. *Acta Endocrinol* **119**, 561-66 (1988).
72. Wynick D., Anderson J.V., Williams S.J. Bloom S.R. Resistance of metastatic endocrine tumours after long-term treatment with the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995). *Clin Endocrinol* **30**, 385-88 (1989).
73. Pelley R.J., Bukowski R.M. Recent advances in systemic therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* **11**, 32-37 (1999).
74. Öberg K. Eriksson B., Janson E.T. The clinical use of interferons in the management of neuroendocrine of gastroenteropancreatic tumors. *Ann N Y Acad Sci* **733**, 471-78 (1994).
75. Frank M., Klose K.J., Wied M., et al. Combination therapy with octreotide and α interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* **94**, 1381-87 (1999).
76. Ruzsniwski P., Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* **62**(1), 79-83 (2000).
77. Castellani M.R., Chiti A., Seregni E., Bombardieri E. Role of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) in treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med* **44**, 88-95 (2000).
78. Mc Carhy K.E., Woltering E.A., Anthony L.B. *In situ* radiotherapy with ^{111}In -pentetreotide. State of the art perspectives. *Q J Nucl Med* **44**, 88-95 (2000).
79. Otte A., Jerman E., Behe M., Goetze M., Bucher H.C., Roser H.W., Heppeler A., Mueller-Brand J., Maecke H.R. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* **24**, 792-95 (1997).
80. Otte A., Mueller-Brand J., Dellas S., Nitzsche E.U., Herrmann R., Maecke H.R. Yttrium-90-labeled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* **351**, 417-18 (1998).
81. Virgolini I., Traub T., Leimer M., Novotny C., Pangeri T., et al. New radiopharmaceuticals for receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Q J Nucl Med* **44**, 50-58 (2000).

Copyright© 2002 by Momento Medico S.r.l. - Via R. Wenner, 66 - Zona Ind.le Fuorni - 84131 Salerno
Tel. 089/3055511 (r.a.) - Fax 089/302450
E-mail: momentomedico@tin.it

01AC2086 - 03/02

Coordinamento Editoriale a cura del Dipartimento Medico.
Grafica, Impaginazione, Fotocomposizione, Edizione e Stampa Momento Medico.
Allestimento Legatoria Industriale Mediterranea.