



ISBN 88-85675-29-8

COD. MK19EST0034



Progetto **GEP**

# Banca dati nazionale sulle malattie endocrine gastroenteropancreatiche

Parte I

Tumori neuroendocrini non pancreatici

**A cura di C. De Angelis, L. Tesio, M. Rizzetto**

Con la collaborazione di F. Cirillo, M. Falconi, M. Fadda, M. Peracchi



Excerpta Medica



# Progetto **GEP**

## Parte I

### Tumori neuroendocrini non pancreatici

#### **Claudio De Angelis**

Struttura Complessa A Direzione Universitaria di Gastroepatologia  
Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino  
Ospedale Molinette

#### **Luisa Tesio**

Struttura Complessa DEA Medicina Generale 9  
D.O., Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino  
Ospedale Molinette

#### **Mario Rizzetto**

Struttura Complessa A Direzione Universitaria di Gastroepatologia  
Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino  
Ospedale Molinette

#### **Fernando Cirillo**

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

#### **Massimo Falconi**

U.O. Endocrinochirurgia  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche  
Università degli Studi di Verona  
Policlinico "GB Rossi" - Verona

#### **Maurizio Fadda**

Struttura Complessa di Dietetica e Nutrizione Clinica  
Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino  
Ospedale Molinette

#### **Maddalena Peracchi**

Dipartimento di Scienze Mediche  
Unità di Gastroenterologia, Università di Milano  
Ospedale Maggiore IRCCS



# SOMMARIO

<b>Centri partecipanti</b> .....	5
<b>Comitato Promotore</b> .....	8
<b>Comitato Scientifico</b> .....	9
<b>Premessa</b>	
● Aspetti generali riguardanti le neoplasie neuroendocrine gastroenteropancretiche .....	13
● Presupposti e finalità del Progetto GEP .....	14
● Organizzazione del Progetto GEP e arruolamento dei pazienti .....	15
<b>Tumori neuroendocrini non pancreatici</b>	
● Riassunto .....	19
● Introduzione .....	19
● Materiali .....	22
● Risultati .....	22
● Discussione .....	33
● Conclusioni .....	39
● Bibliografia .....	41



## CENTRI PARTECIPANTI

### NORD ITALIA

#### CENTRO PARTECIPANTE

Azienda Ospedaliera

Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista

Azienda Ospedaliera San Luigi

Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità"

Istituti Ospitalieri

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

Istituto Scienze Mediche Padiglione Granelli

Ospedali Civili Riuniti

Ospedale Generale Regionale

Ospedale Mauriziano

Ospedale Policlinico Borgo Roma

Ospedale S. Andrea

Ospedale S. Carlo Borromeo

Ospedale di Circolo - Università

Università di Parma

Istituto Nazionale dei Tumori

Presidio Ospedaliero "G. Fornaroli"

#### CITTÀ

Reggio Emilia

Torino

Torino

Novara

Cremona

Genova

Milano

Venezia

Aosta

Torino

Verona

Vercelli

Milano

Varese

Parma

Milano

Magenta (MI)

## CENTRO ITALIA

### CENTRO PARTECIPANTE

### CITTÀ

Azienda Ospedaliera Careggi	Firenze
Istituto Medico e di Ricerca Scientifica	Roma
Istituto Regina Elena	Roma
Ospedale Bufalini	Cesena (FO)
Ospedale Cisanello	Pisa
Ospedale Civile	Pescara
Ospedale Civile	Viareggio
Ospedale Civile Atessa	Atessa (CH)
Ospedale Civile SS. Annunziata	Chieti
Ospedale Fatebenefratelli	Roma
Ospedale S. Liberatore	Atri (TE)
Ospedale San Donato	Arezzo
Ospedale Santissima Trinità	Cagliari
Ospedale Sant'Eugenio	Roma
Ospedale di Casoli	Casoli (CH)
Ospedale di Perugia	Perugia
Ospedale di Pesaro	Pesaro
Policlinico Sant'Orsola - Chirurgia	Bologna
Policlinico Sant'Orsola - Gastroenterologia	Bologna
Policlinico Umberto I	Roma
Università di Sassari	Sassari
Università "La Sapienza"	Roma
Università "G. D'Annunzio"	Chieti
Ist. Clinica Chirurgica II - "La Sapienza"	Roma

**SUD ITALIA****CENTRO PARTECIPANTE**

Azienda Ospedaliera Cardarelli

Il Policlinico

Università di Palermo

Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale"

Ospedale Cardarelli

Policlinico "P. Giaccone"

Università Federico II

**CITTÀ**

Napoli

Napoli

Palermo

Napoli

Campobasso

Palermo

Napoli



## COMITATO PROMOTORE

CRS001

**Prof. Gaetano Lombardi**

**Prof. Bartolomeo Merola**

*Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Clinica e Molecolare  
Università Federico II - Napoli*

CRS002

**Prof. Domenico Marrano**

**Prof. Mario Taffurelli**

*Clinica Chirurgica I  
Policlinico Sant'Orsola - Bologna*

CRS003

**Dott. Claudio De Angelis**

*Struttura Complessa A Direzione Universitaria di Gastroepatologia  
Azienda Sanitaria Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino  
Ospedale Molinette - Torino*

**Prof. Giorgio Verme**

*Primario Emerito di Gastroenterologia  
Ospedale Molinette - Torino*

CRS004

**Prof. Lucio Zarrilli**

**Prof. Luigi Marzano**

*Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia Clinica e Molecolare  
Università Federico II - Napoli*





## COMITATO SCIENTIFICO

### **Prof. Alberto Angeli**

Medicina Interna

*Università di Torino*

*Azienda Ospedaliera San Luigi, Orbassano (TO)*

### **Prof. Paolo Bianchi**

Gastroenterologia

*Istituto di Scienze Mediche*

*Policlinico di Milano*

### **Prof. Francesco Boccardo**

Oncologia

*Divisione di Oncologia Medica II*

*Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

### **Dott. Emilio Bombardieri**

Medicina Nucleare

*Divisione di Medicina Nucleare*

*Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

### **Prof. Cesare Bordi**

Anatomia Patologica

*Istituto di Anatomia Patologica*

*Università di Parma*

### **Prof.ssa Maria Luisa Brandi**

Endocrinologia

*Dipartimento di Medicina Interna*

*Università di Firenze*

**Prof. Carlo Capella**

Anatomia Patologica

*Ospedale di Circolo, Università di Varese*

**Dott. Riccardo Casadei**

Chirurgia

*Clinica Chirurgica I*

*Policlinico Sant'Orsola, Bologna*

**Dott. Fernando Cirillo**

Chirurgia

*Divisione di Chirurgia Generale II*

*Istituti Ospitalieri, Cremona*

**Prof. Luigi Dogliotti**

Medicina Interna

*Università di Torino*

*Azienda Ospedaliera San Luigi, Orbassano (TO)*

**Dott. Massimo Falconi**

Endocrinochirurgia

*Servizio di Endocrinochirurgia*

*Ospedale Policlinico Borgo Roma*

**Dott. Secondo Lastoria**

Medicina Nucleare

*Divisione di Medicina Nucleare*

*Istituto Nazionale dei Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli*

**Prof. Vincenzo Macchia**

Metodiche di Laboratorio

*Cattedra di Patologia Clinica*

*Università Federico II, Napoli*

**Prof. Paolo Pederzoli**

Endocrinochirurgia

*Servizio di Endocrinochirurgia  
Ospedale Policlinico Borgo, Roma*

**Prof.ssa Maddalena Peracchi**

Gastroenterologia

*Istituto di Scienze Mediche  
Policlinico di Milano*

**Prof. Vincenzo Speranza**

Chirurgia

*Istituto di Clinica Chirurgica II  
Università "La Sapienza", Roma*

**Prof. Guido Tamburrano**

Endocrinologia

*Clinica Medica II,  
Policlinico Umberto I, Roma*

**Dott.ssa Paola Tomassetti**

Gastroenterologia

*Dipartimento di Medicina Interna e Gastroenterologia  
Università degli Studi di Bologna*

## Aspetti generali riguardanti le neoplasie neuroendocrine gastroenteropancretiche

---

Le neoplasie neuroendocrine (NE) gastroenteropancretiche (GEP) derivano dalle cellule neuroendocrine, ampiamente e diffusamente distribuite nell'organismo umano.

Tali tumori sono considerati, nel loro complesso, neoplasie rare che possono manifestarsi clinicamente con quadri molto differenti.

Vengono solitamente classificati, in base alla sede d'origine, in due gruppi principali: neoplasie a sede gastrointestinale (GI) e a sede pancreatiche.

Nel primo gruppo si colloca il tipo neoplastico di più frequente riscontro, il carcinoma, che ha un'incidenza variabile di 0,5–2,1 casi/100.000/anno [1], mentre le neoplasie endocrine pancreatiche, nel loro insieme, presentano un'incidenza di 0,4 casi/100.000/anno [2].

I tumori neuroendocrini (o solo "endocrini", secondo la nuova classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [3]) gastroenteropancretici hanno sempre posto problemi di nomenclatura e di classificazione, che spesso hanno avuto delle ripercussioni sulla possibilità di omogeneizzare le casistiche, per lo più esigue, e quindi di confrontarle in maniera affidabile tra loro.

Le problematiche legate alla classificazione delle neoplasie GEP sono, infatti, la conseguenza dei numerosi parametri di cui si deve tenere conto e che differenziano questi tumori: la sede primitiva d'insorgenza, la derivazione embrionale, il polimorfismo istologico, l'eventuale secrezione ormonale sono solo alcuni di quelli che possono essere citati.

Inoltre, non è sempre facile poter esaminare i dati istopatologici dei casi segnalati, tanto che alcune casistiche sono accompagnate da conferma anatomopatologica in una percentuale di pazienti non insufficiente [4].

La maggior parte della letteratura disponibile su questo tema si basa dunque su re-

port di singoli casi clinici o su articoli che trattano un numero non elevato di pazienti. Pochi Centri singoli – merita di essere citata in tal senso, ad esempio, la Mayo Clinic (Rochester, USA) [5] – possono documentare, grazie ai loro archivi, una casistica con un numero elevato di pazienti con una diagnosi di neoplasia GEP affidabile.

## Presupposti e finalità del Progetto GEP

---

Il Progetto GEP è nato nel 1995 allorché un gruppo interdisciplinare di specialisti ha avviato in Italia uno studio con lo scopo di creare una banca dati nazionale relativa alle neoplasie neuroendocrine gastroenteropancreatiche (“GEP”, per l’appunto).

Il primo obiettivo dell’iniziativa è stato il superamento di quella “aneddoticità”, che troppo spesso ha caratterizzato le casistiche, non solo italiane, comprendenti tali patologie, a causa, come già sottolineato, sia dell’esiguità numerica dei pazienti valutabili sia della complessa classificazione sottesa a queste neoplasie.

Il secondo obiettivo del Progetto GEP è stato quello di ottenere una fotografia di tipo clinico-epidemiologico di come si presentano e si affrontano in Italia queste patologie nelle loro due varianti principali, gastrointestinale (GI) e pancreatica, per giungere alla definizione di un comportamento clinico-terapeutico più omogeneo e razionale.

Attraverso un’apposita scheda di raccolta dati, distribuita ai 45 Centri Italiani che hanno aderito all’iniziativa, è stato possibile valutare i principali dati anagrafici, le modalità di presentazione della patologia, i dati istopatologici disponibili e l’eventuale terapia per ogni paziente. Sono stati in questo modo raccolti, e sono stati poi validati i dati riguardanti 470 pazienti con neoplasie neuroendocrine GEP individuati a partire dal 1995 ma con un’analisi retrospettiva dei casi documentati in maniera adeguata a partire dal 1960.

Il Comitato Scientifico del Progetto GEP ha valutato che i casi raccolti, pur con i limiti di questo tipo di banche dati, ma tutti suffragati da una diagnosi anatomopatologica, confermata dall’esame immunoistochimico in quasi il 60% dei pazienti, possano rappresentare un utile strumento per ampliare le attuali conoscenze clinico-epidemiologiche, traendone elementi per studiare il comportamento biologico di queste neoplasie e suggerimenti per tentare di rendere omogeneo l’approccio diagnostico e terapeutico.

La realizzazione del Progetto GEP è stata altresì l’occasione per aprire una via di

dialogo tra esperti di varie branche specialistiche implicate nella gestione di tali patologie rare, permettendo il confronto tra le esperienze di numerosi Centri Italiani. I dati raccolti sono stati riorganizzati in due sezioni principali distinguendo tumori NE a sede non pancreatica e tumori NE pancreatici.

Nella prima sezione, presentata in questa sede, sono state dunque esaminate le forme non pancreatiche, che vengono classicamente definite, pur con tutti i problemi di nomenclatura e classificazione attuale, carcinoidi gastrointestinali (GI).

Già di per sé, il termine “carcinoide”, coniato nel 1907 da Oberndorfer, è oggi oggetto di profondo dibattito e secondo alcuni autori andrebbe riservato soltanto per i classici tumori endocrini a cellule enterocromaffini (EC) che originano dal *midgut* (si veda oltre nel testo) [6]. In Europa, fin dal 1994, è stato dunque proposto di sostituire il termine carcinoide con quello di “tumore endocrino ben differenziato” specificando poi il grado di differenziazione in base ai criteri morfologici noti e considerando anche le dimensioni, l’angioinvasività e l’eventuale produzione ormonale [7]. Tale impostazione è stata ripresa nella nuova classificazione dei tumori endocrini dell’OMS, pubblicata nel 2000 [3].

Anche se solo il 7,8% dei casi che hanno mostrato i requisiti necessari per l’inclusione sono datati tra il 1960 e il 1985, mentre il 92,2% delle diagnosi è stato posto tra il 1986 e il 1998 non è apparso comunque possibile prescindere dal termine carcinoide per seguire la nuova classificazione OMS.

## **Organizzazione del Progetto GEP e arruolamento dei pazienti**

---

Il Comitato Promotore, composto da un numero ristretto di esperti, dopo alcune riunioni è stato affiancato da un più ampio e rappresentativo gruppo di lavoro che ha costituito il Comitato Scientifico del Progetto GEP. Si è deciso di contattare i Centri Italiani che, nella loro pratica clinica potevano teoricamente imbattersi in una diagnosi di neoplasie NE-GEP. Inizialmente sono stati coinvolti circa cinquemila specialisti di varie discipline e si è deciso di estendere retrospettivamente, con criteri precisi, la raccolta della casistica fino al 1960.

Le schede per la raccolta dati, insieme con il materiale informativo, sono state inviate a quei Centri che avevano risposto positivamente all’iniziativa. Tutte le regioni italiane, tranne Basilicata e Calabria, hanno aderito al progetto con almeno un Centro. Dopo un primo periodo di arruolamento, i Centri che avevano aderito, ma che non

**Tabella 1 - Distribuzione dei pazienti per città**

<b>Città</b>	<b>N.</b>	<b>%</b>
Verona	93	19,8
Cremona	75	16,0
Bologna	71	15,1
Roma	47	10
Torino	42	8,9
Varese	22	4,7
Parma	15	3,2
Pisa	12	2,6
Milano	9	1,9
Campobasso	9	1,9
Novara	8	1,7
Genova	7	1,5
Magenta (MI)	6	1,3
Napoli	5	1,1
Reggio Emilia	5	1,1
Pesaro	5	1,1
Perugia	5	1,1
Cesena	4	0,9
Viareggio	4	0,9
Chieti	3	0,6
Venezia	3	0,6
Firenze	2	0,4
Palermo	2	0,4
Cagliari	2	0,4
Arezzo	2	0,4
Pescara	2	0,4
Casoli (CH)	2	0,4
Atri (TE)	2	0,4
Vercelli	2	0,4
Aosta	2	0,4
Sassari	1	0,2
Atessa (CH)	1	0,2
<b>TOTALE</b>	<b>470</b>	<b>100,0</b>

avevano inviato casistica, sono stati ricontattati con un secondo modulo. Per la maggior parte di essi il mancato invio di materiale è risultato dipendere dall'assenza di casistica eleggibile.

L'arruolamento è stato chiuso nel 1998. Le schede inviate alla banca dati sono state, in totale, 611.

Una società di informatica ha provveduto alla validazione dei dati a mezzo di sistemi di controllo incrociati e ai singoli Centri sono state richieste le eventuali correzioni necessarie. Un gruppo di esperti (in parte facenti parte del Comitato promotore, in parte del Comitato scientifico) ha sottoposto a revisione le schede inviate. In un primo momento è stata giudicata sufficiente la documentazione del 60% circa delle diagnosi di neoplasia neuroendocrina presentate. Per tutte le altre è stata inviata richiesta ai singoli Centri di completare, ove possibile, la documentazione ritenuta carente. Alla fine il numero di pazienti in Banca Dati ritenuti validi per l'analisi statistica è stato di 470, comprendenti 254 donne e 216 maschi distribuiti su un arco di tempo di 38 anni (1960-1998) e provenienti da 45 diversi Centri Italiani, distribuiti in 32 città (Tabella 1).

Le analisi statistiche delle differenze sono state eseguite utilizzando il test esatto di Fisher.





## TUMORI NEUROENDOCRINI NON PANCREATICI

### Riassunto

---

L'analisi dei casi di tumore neuroendocrino non pancreatico ha evidenziato 244 casi, pari al 52% dell'intera popolazione del Progetto GEP, mostrando che il 44,8% delle diagnosi è stato posto tra il 1995 e il 1998, il 39,6% tra il 1990 e il 1994, e solo il 15,6% tra il 1960 e il 1989. L'età media dei pazienti, 117 maschi e 127 femmine, è risultata pari a 49,6 anni (range 7-95). Una familiarità oncologica generica è stata registrata nel 28,5% dei casi. Nel 32,4% dei pazienti è stata individuata la neoplasia a livello appendicolare, nel 23% a livello dell'ileo. Il tipo istologico più frequentemente diagnosticato è stato il carcinoma a cellule enterocromaffini (EC) (75,8%). Nel 43,8% dei casi si è trattato di tumori di piccole dimensioni, di diametro uguale o inferiore al centimetro, multipli nel 18,6% dei casi. Al momento della diagnosi metastasi sono risultate presenti nel 44% dei pazienti e una sindrome funzionale correlata è apparsa evidente nel 21,7% dei pazienti.

L'immunoistochimica ha dimostrato positività per la cromogranina A nel 75% dei pazienti valutati. Il marcatore più frequentemente ricercato è stato l'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA) urinario, seguito da gastrinemia basale, serotonina urinaria ed enolasi neurono-specifica (NSE). Le tecniche di immagine più frequentemente utilizzate sono state l'ecografia, la tomografia computerizzata (TC), l'endoscopia digestiva e l'octreoscan.

Il trattamento chirurgico, eseguito nell'85,7% dei casi, ha portato a una rimozione completa del tumore nel 77,8% dei pazienti. La terapia chirurgica non ha modificato i sintomi nel 16,5% dei pazienti. La terapia farmacologica è stata usata in una percentuale molto modesta di casi (29,1%), da sola (6,1%) o in associazione (23%) alla chirurgia.

### Introduzione

---

Nell'ambito del Progetto GEP si è optato per una valutazione indipendente dei pazienti con neoplasie neuroendocrine non pancreatiche rispetto a quelle pancreatiche, in quanto questi due gruppi hanno caratteristiche almeno in parte diverse in ter-

mini di epidemiologia, clinica, diagnostica e approccio terapeutico, in modo da inquadrare più precisamente come si presenti e si affronti in Italia la patologia NE gastrointestinale.

Tra i tumori NE non pancreatici, le neoplasie senza dubbio più frequenti sono rappresentate dai carcinoidi, dei quali l'incidenza riportata in letteratura è di 0,5-2,1 casi/100.000/anno [1].

I carcinoidi vengono tradizionalmente distinti, in base alla loro presunta derivazione embrionale, in tumori derivanti dall'intestino anteriore (*foregut*), che hanno sede primitiva nei polmoni, nei bronchi, nello stomaco e nel duodeno prossimale, in carcinoidi del tratto intermedio (*midgut*), che traggono invece origine dal piccolo intestino, dall'appendice e dalla prima parte del colon, e in carcinoidi dell'ultimo tratto gastroenterico (*hindgut*), che originano nel colon distale e nel retto.

Oggi il termine carcinoide dovrebbe essere impiegato solo per definire i classici tumori del *midgut*, mentre il termine di tumore neuroendocrino, seguito dalla specificazione di sede, potrebbe essere usato per tutti gli altri tipi, precisandone l'eventuale secrezione ormonale dominante, ove presente. I motivi che hanno giustificato, invece, la scelta di definire con tale termine tutte le neoplasie incluse nel capitolo, sono illustrati nella parte introduttiva del Progetto GEP.

Bisogna inoltre considerare che è possibile adottare uno schema di classificazione non solo in base alla sede di origine, ma anche in rapporto alle caratteristiche istologiche dei carcinoidi. Utilizzando questo sistema di stadiazione è possibile classificare le neoplasie endocrine del tratto GI in forme ben differenziate o scarsamente differenziate [8].

Le NE gastroenteriche presentano sintomi clinici variabili, correlati o meno, alla produzione ormonale. La manifestazione più comune è la sindrome da carcinoide che può essere presente sia nei pazienti con sede primitiva della neoplasia nel tratto intermedio dell'intestino (carcinoidi classici del *midgut*) e con localizzazioni epatiche secondarie, sia in alcuni pazienti che presentano neoplasie a partenza dal primo tratto dell'intestino (sindrome atipica). Tale sindrome ha un'incidenza riportata in letteratura di circa 0,5 casi/100.000 [9] ed è caratterizzata da flush cutaneo, diarrea, cardiopatia con interessamento prevalente del cuore destro, broncocostrizione, pellagra e livelli elevati nelle urine di acido 5-idrossindolacetico che è un metabolita della serotonina. Queste neoplasie rilasciano, inoltre, tachichinine, bradichinina e prostaglandine.

In alcuni pazienti la sindrome carcinoide presenta caratteri di tale gravità da poter essere potenzialmente letale per il soggetto, con episodi prolungati di flushing asso-

ciati a ipertensione o severa ipotensione, tachiaritmie, dolore addominale e/o ripetute scariche di diarrea.

La maggior parte (fino a oltre l'80%) dei carcinoidi GI trae origine da tre sole sedi: intestino tenue, appendice e retto [10] e il 40-67% di tutti i carcinoidi origina nel *midgut*. I carcinoidi che originano dal primo tratto dell'intestino, con localizzazione nella mucosa gastrica e duodenale, rappresentano il 15-20% di tutti i carcinoidi e includono quelli a origine timica e polmonare. Le neoplasie a localizzazione duodenale possono talora secernere gastrina e somatostatina e produrre, di conseguenza, dei sintomi correlati all'ipersecrezione ormonale [11].

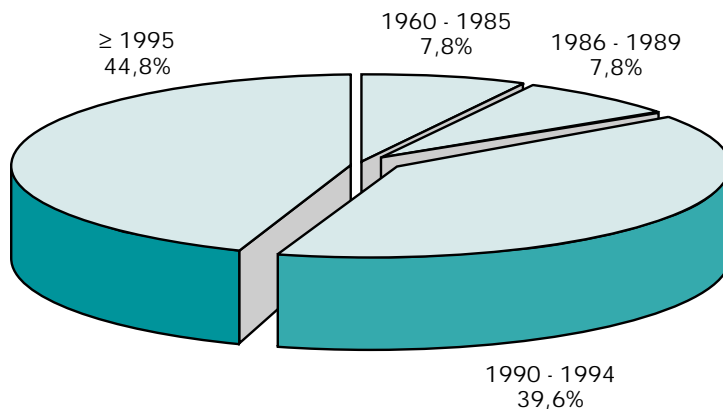
Esistono tre diversi gruppi di carcinoidi gastrici. Il primo è correlato alla gastrite cronica atrofica di tipo A con acloridria e aumentata produzione di gastrina da parte delle cellule antrali. La gastrina stimola la proliferazione delle cellule *enterochromaffin-like* (ECL) con conseguente formazione di polipi multipli nella regione del corpo e del fondo gastrico. Tali neoplasie sono sostanzialmente benigne e possono secernere istamina, cromogranina A e GHrelina.

Un secondo tipo di carcinoide gastrico è il cosiddetto carcinoide misto, che comprende i carcinoidi neuroendocrini dello stomaco: questi hanno sempre un potenziale severo di malignità e non sono associati né alla gastrite cronica atrofica né all'ipergastrinemia. Infine, il terzo tipo di carcinoide si correla con la sindrome MEN 1 e anch'esso può presentare un comportamento aggressivo [6].

I carcinoidi che originano dall'ultimo tratto dell'intestino rappresentano il 20% di tutti i carcinoidi e appartengono al gruppo dei tumori neuroendocrini non funzionanti. Nonostante essi producano sostanze come la cromogranina A, il PYY, le subunità alfa e beta dell'HCG, non presentano, tuttavia, sintomi a esse correlabili. Essi si manifestano, invece, con sintomi come il sanguinamento, l'ostruzione intestinale o la presenza di una massa addominale, non distinguibili clinicamente da quelli del carcinoma del colon-retto [12-13].

Un tipo particolare di carcinoide del tratto intermedio dell'intestino è il carcinoide appendicolare, che spesso viene diagnosticato in modo occasionale al momento dell'appendicectomia. Tale neoplasia, se di dimensioni inferiori ai 2 cm e localizzata all'apice o nella porzione media dell'appendice, è sempre benigna. Al contrario, i più rari (7%) carcinoidi localizzati alla base dell'appendice è più probabile che diano sintomi, come appendicite ostruttiva e mucocele, e dovrebbero essere considerati come classici carcinoidi del *midgut* con potenziale malignità, tale da indicare un intervento chirurgico più esteso della semplice appendicectomia [14].

Figura 1 - Anno della diagnosi



## Materiali

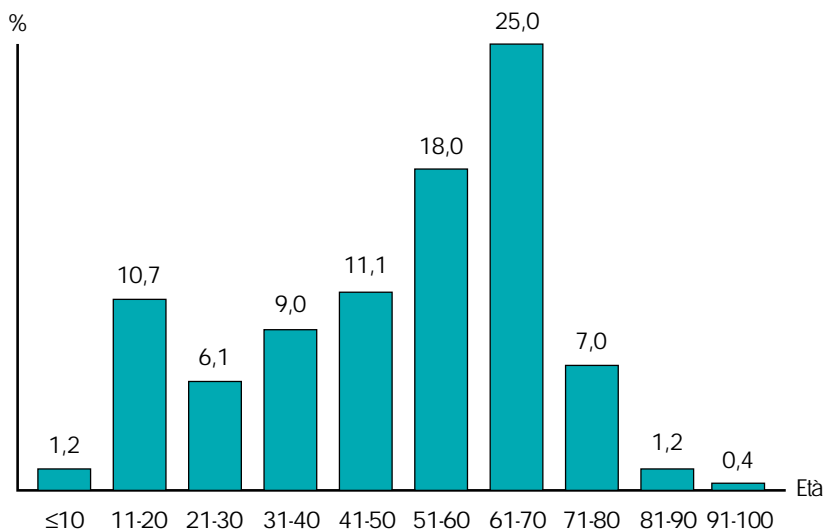
Ben 244 pazienti (127 donne e 117 maschi) dei 470 arruolati nel Progetto GEP, di età media di  $49,6 \pm 19,7$  anni (range 7-95), e pari al 52% della popolazione totale arruolata, sono risultati portatori di neoplasie neuroendocrine a sede non pancreatica e sono stati dunque arruolati in questa analisi.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il test esatto di Fisher.

## Risultati

**Dati clinico-epidemiologici:** Il 44,8% delle diagnosi è stato posto tra il 1995 e il 1998, il 39,6% tra il 1990 e il 1994, mentre solo il 15,6 % dei casi è stato diagnosticato tra il 1960 e il 1989 come indicato nella Figura 1. Una differenza significativa nella frequenza di diagnosi per questo tipo di neoplasia è stata riscontrata tra

Figura 2 - Et  alla diagnosi, suddivisa per fasce



due dei periodi considerati (1986-89 e 1990-94) ( $p < 0,0001$ ).

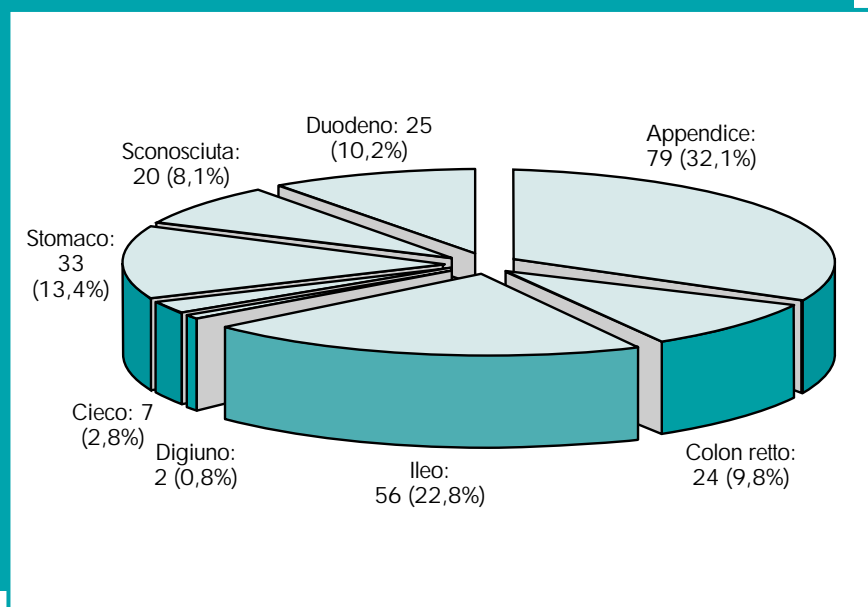
L'et  dei pazienti andava da un minimo di 7 anni a un massimo di 95 anni, con un'et  media di  $49,6 \pm 19,7$  anni. L'et  alla diagnosi   riportata nella Figura 2. Il rapporto maschi a femmine   risultato di 1:1,09.

Solo due pazienti (0,8%) presentavano una neoplasia associata a una sindrome MEN 1, mentre nel 99,2% dei casi la malattia si   presentata in forma sporadica.

Il dato relativo alla familiarit  oncologica   risultato disponibile in 144 pazienti: nel 28,5% dei casi   stata evidenziata una familiarit  generica per neoplasia. In particolare, il 12% dei pazienti ha mostrato una familiarit  per neoplasie dell'apparato digerente: in quasi la met  dei casi (8 pazienti) a localizzazione colica, in 4 casi a localizzazione gastrica e in 3 casi pancreaticata. Una familiarit  per neoplasie dell'apparato genitale e respiratorio   risultata presente rispettivamente nel 6% e nel 4% dei casi.

La frequenza del riscontro di carcinoidi in base alla sede   riportata nella Figura 3: l'appendice   risultata la sede pi  frequentemente colpita (32,1%), seguita dall'ileo

Figura 3 - Frequenza e sedi colpite da tumori NE non pancreatici



(22,8%) e dallo stomaco (13,4%). La sede del tumore primitivo è rimasta sconosciuta nell'8,1% dei casi.

Una sindrome funzionale è risultata presente complessivamente in 53 dei 244 pazienti valutati (21,7%) ed è consistita in diarrea in 50 pazienti, in *flushing* in 31, in ulcere peptiche in 22 casi, spesso complicate da emorragie digestive. Al di fuori della specifica sindrome funzionale, comunque, la maggior parte dei pazienti (oltre l'80%) ha presentato una sintomatologia generica a carico dell'apparato GI, con dolori addominali nel 53,3% dei casi e nausea e/o vomito nel 22,1%. Un ridotto numero di pazienti (15,6%) ha lamentato una sintomatologia cardiovascolare, in particolare ipertensione, palpitazioni e tachicardia. In 26 (10,7%) dei 244 pazienti, sono stati segnalati sintomi neurologici (cefalea, vertigine), così come talora si è manifestata ansia. Sintomi legati al sistema respiratorio (broncospasmo, rinorrea), al sistema genitourinario (litiassi, nefropatia) e al sistema endocrino (diabete mellito di tipo 2, ipercalcemia, disidratazione) sono risultati presenti in percentuali inferiori al 10% dei casi.

**Dati anatomopatologici:** il tipo istologico di gran lunga più rappresentato è stato il carcinomide a cellule EC (cellule enterocromaffini), riscontrato in 185 pazienti (75,8%), seguito dal carcinomide gastrico a cellule ECL (*enterochromaffin-like*) in 31 (12,7%) e dal gastrinoma duodenale in 19 casi (7,8%). Tra le forme più rare è da segnalare in questo gruppo un solo caso di somatostatina.

Nel 43,8% dei casi si è trattato di tumori di piccole dimensioni, uguali o inferiori a 1 cm, nel 24,3% le dimensioni sono risultate comprese tra 1 e 2 cm, mentre solo il 31,9% dei pazienti aveva manifestato neoplasie di dimensioni uguali o superiori a 2 cm.

Le lesioni sono state multiple nel 18,6% dei casi.

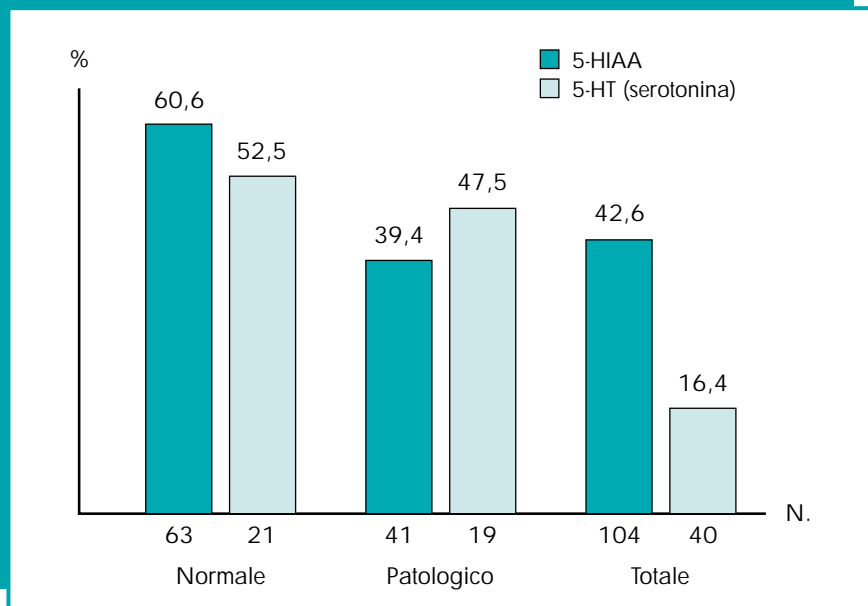
Nonostante le piccole dimensioni è stata segnalata un'invasività locale nel 38% dei casi, mentre nel 44% sono state individuate metastasi al momento della diagnosi. Le metastasi sono state così suddivise: epatiche (32%), linfonodali (41%), epatiche e linfonodali (27%).

La diagnosi anatomopatologica, in accordo anche con la nuova classificazione (OMS 2000) [3], è stata basata sul pattern morfologico di questi tumori che, nella maggior parte dei casi, è ben riconoscibile e non richiede indagini aggiuntive.

Dalla fine degli anni '70 l'immunoistochimica si è sempre più diffusa nei laboratori e, di conseguenza, nella nostra casistica, tale indagine si è resa disponibile in 146 pazienti su 244 (59,8%). Il marcatore generale di differenziazione neuroendocrina più frequentemente utilizzato è stata la cromogranina A, risultata positiva nel 75% dei casi (108/146), seguita dall'enolasi neuronospecifica (NSE), risultata positiva in 51 tumori e poi dalla sinaptofisina. Sporadicamente sono stati utilizzati altri marcatori, tra cui il LEU 7 (Hnk1) e il PGP 9.5. Tra i marcatori specifici per determinati fattori ormonali, in questo gruppo di neoplasie, sono risultati positivi gli anticorpi anti-serotonina in 17 casi, anti-gastrina in 16, anti-somatostatina in 6 (anche se in un solo paziente era presente una ipersecrezione dell'ormone e la sindrome clinica correlata), anti-polipeptide pancreatico in 4, anti-VIP (*vasoactive intestinal peptide*) in 3 (ma senza alcuna sindrome clinica), anti-glucagone e anti-insulina in 2 casi rispettivamente. La valutazione dell'espressione dei recettori per il progesterone è stata effettuata in un piccolo gruppo di 11 casi, di cui 3 sono risultati positivi; la valutazione dell'attività proliferativa cellulare a mezzo dell'anticorpo anti-Ki67 è stata eseguita solo in 8 casi (3,3%).

**Diagnosi di laboratorio:** i comuni esami ematochimici non hanno fornito, come era facile prevedere, informazioni rilevanti da un punto di vista diagnostico, se non per far supporre ed eventualmente ricercare sindromi associate, per esempio un'altera-

**Figura 4 - Marker urinari di neoplasia neuroendocrina valutati nei pazienti affetti da neoplasie NE non pancreatiche**



zione del metabolismo fosfo-calcico nel 10% dei casi, della glicemia nel 14% dei pazienti, della potassiemia nel 12%.

Per quanto concerne i marcatori generali e specifici di neoplasia neuroendocrina, i dosaggi più frequentemente utilizzati e i loro risultati sono riportati nella Figura 4 e nella Tabella 2.

Il marcatore più frequentemente ricercato è stato l'acido 5-idrossindolacetico (5-HIAA) sulle urine delle 24 ore, in 104 dei 244 pazienti (42,6%), con esito patologico in 41 casi (39,4%), mentre la serotonina urinaria è stata dosata solo in 40 pazienti (16,4%) ed è risultata patologica in 19 su 40 (47,5%).

Tra i marcatori generali circolanti l'NSE è stato dosato in 40 casi su 244 (16,4%) ed è risultato patologico soltanto in 13 (32,5%), mentre la cromogranina A plasmatica è stata dosata solo in 10 pazienti (4,1%) ed è risultata significativamente aumentata solo in 2. Tra i marcatori ormonali specifici, la gastrinemia basale è stata dosata in 56 pazienti, 26 dei quali (46,4%) presentavano dei valori aumentati. Il polipepti-



**Tabella 2 - Marker circolanti di neoplasia neuroendocrina valutati nei pazienti affetti da neoplasie NE non pancreatiche**

Generali	Aumentati				Totale	
	No		Sì		N.	%
	N.	%	N.	%		
NSE	27	67,5	13	32,5	40	16,4
HCG	14	93,3	1	6,7	15	6,1
Polipeptide pancreatico	7	70,0	3	30,0	10	4,1
Cromogranina A	8	80,0	2	20,0	10	4,1
<b>Specifici</b>						
Gastrina	30	53,6	26	46,4	56	23,0
PTH	16	72,7	6	27,3	22	9,0
Calcitonina	18	85,7	3	14,3	21	8,6
Insulina	19	90,5	2	9,5	21	8,6
ACTH	12	80,0	3	20,0	15	6,1
TSH	14	100,0	0	0,0	14	5,7
Peptide C	11	91,7	1	8,3	12	4,9
VIP	7	87,5	1	12,5	8	3,3
Somatostatina plasmatica	3	50,0	3	50,0	6	2,5
Glucagone	5	100,0	0	0,0	5	2,0
Serotonina plasmatica	8	72,7	3	27,3	11	4,5
Serotonina sierica	1	25,0	3	75,0	4	1,6
Serotonina piastrinica	1	25,0	3	75,0	4	1,6

de pancreatico è stato valutato in 10 pazienti ed è risultato patologico in 3 di essi. Suddividendo i pazienti a seconda della presenza o assenza di una sindrome funzionale, il dosaggio del 5-HIAA è risultato patologico in 41 su 53 pazienti (77%) con sindrome funzionale e in nessuno di quelli senza sindrome funzionale ( $p < 0,0001$ ). Andamento analogo ha dimostrato la gastrinemia basale: questa è risultata patologica in 18 di 28 pazienti (64,3%) con sindrome funzionale, ma solo in 6 su 25 (24%) di quelli senza sindrome clinica.

**Tabella 3 - Tecniche d'immagine e risultati degli esami nei pazienti con neoplasie NE non pancreatiche**

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	54	42,2	74	57,8	128	52,5
TAC	69	69,7	30	30,3	99	40,6
Endoscopia digestiva	60	61,2	38	38,7	98	40,1
Rx tubo digerente	29	42,6	39	57,4	68	27,9
Octreoscan	38	66,7	19	33,3	57	23,4
Arteriografia	10	62,5	6	37,5	16	6,6
Ecoendoscopia	9	75,0	3	25,0	12	4,9
RMN	5	45,5	6	54,5	11	4,5
Altra scintigrafia	4	44,4	5	55,6	9	3,7
Ecografia intraoperatoria	4	66,7	2	33,3	6	2,5
Clisma del colon	2	40,0	3	60,0	5	2,5
ERCP	1	50,0	1	50,0	2	0,8

Anche la serotonina plasmatica, è apparsa patologica in 3 dei 7 pazienti con sindrome carcinoide (42,9%) mentre non lo è stata in nessuno dei 4 casi senza sindrome, tuttavia in entrambi i casi le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica. Al contrario un marcatore generale come l'NSE è apparso ugualmente rappresentato nei due gruppi: in 4 dei 13 (30,8%) pazienti con sindrome funzionale e in 9 di 27 (33,3%) tra quelli senza sindrome.

La cromogranina A è stata dosata in un numero troppo esiguo di casi per poter valutare eventuali differenze tra i due gruppi. In questa serie di neoplasie neuroendocrine del tratto gastrointestinale, gli unici test di stimolo utilizzati per la diagnostica di laboratorio sono stati il test alla secretina, risultato patologico in 7 casi sui 9 studiati (77,8%) e il test di stimolo con infusione di calcio, eseguito solo in due pazienti e positivo in uno, impiegati nel sospetto di una sindrome di Zollinger-Ellison, nonché il test di stimolo del *flushing* con pentagastrina, risultato positivo in entrambi i pazienti studiati.

**Tabella 4 - Tecniche d'immagine e risultati degli esami nei pazienti con metastasi di neoplasie NE non pancreatiche**

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	45	63,4	26	36,6	71	29,1
TAC	57	82,6	12	17,4	69	28,3
Endoscopia digestiva	20	41,6	28	58,3	48	19,6
Rx tubo digerente	17	41,5	24	58,5	41	16,8
Octreoscan	31	72,1	12	27,9	43	17,6
Arteriografia	8	66,7	4	33,3	12	4,9
Ecoendoscopia	6	85,7	1	14,3	7	2,9
RMN	5	83,3	1	16,7	6	2,5
Altra scintigrafia	3	75,0	1	25,0	4	1,6
Ecografia intraoperatoria	4	80,0	1	20,0	5	2,0
Clisma del colon	2	50,0	2	50,0	4	1,6
ERCP	1	100,0	-	-	1	0,4

**Diagnostica per immagini:** le tecniche d'immagine utilizzate per una diagnosi di localizzazione e per una stadiazione della neoplasia sono riportate nella tabella 3, in ordine decrescente di frequenza d'utilizzo, con le relative percentuali di positività dell'indagine nell'individuare correttamente la neoplasia primitiva e/o le sue metastasi. Nella tabella 4 e 5 sono invece riportati i risultati delle stesse metodiche d'immagine suddividendo i pazienti in due gruppi, un gruppo con e uno senza metastasi. È evidente come le due tecniche più utilizzate, cioè l'ecografia e la tomografia computerizzata, abbiano mostrato una maggiore sensibilità nel rilevare la malattia metastatica (specie quella epatica) che non la neoplasia primitiva.

Nei pazienti con presenza di metastasi, la positività dell'ecografia e della TC è stata rilevata rispettivamente nel 63,4% e nell'82,6%; nei pazienti senza metastasi la positività delle due tecniche è stata rispettivamente del 14,5% e del 41,4%, ma solo per l'ecografia tale differenza ha raggiunto una significatività statistica ( $p < 0,0003$ ). Nelle ta-

**Tabella 5 - Tecniche d'immagine e risultati degli esami nei pazienti con neoplasie NE non pancreatiche non metastatiche**

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	8	14,5	47	85,5	55	22,5
TAC	12	41,4	17	58,6	29	11,9
Endoscopia digestiva	37	78,7	10	21,2	47	19,2
Rx tubo digerente	12	46,2	14	53,8	26	10,7
Octreoscan	7	53,8	6	46,2	13	5,3
Arteriografia	2	66,7	1	33,3	3	1,2
Ecoendoscopia	3	60,0	2	40,0	5	2,0
RMN	-	-	5	100,0	5	2,0
Altra scintigrafia	1	25,0	3	75,0	4	1,6
Ecografia intraoperatoria	-	-	1	100,0	1	0,4
Clisma del colon	-	-	1	100,0	1	0,4

belle 6,7,8 e 9 sono riportati i dati di utilizzo e i risultati delle singole metodiche d'immagine, a seconda del periodo in cui le diagnosi sono state poste. Tale precisazione appare particolarmente utile data l'estensione temporale della valutazione.

**Approccio terapeutico:** 209 pazienti su 244 (85,7%) sono stati sottoposti a terapia chirurgica, che in 153 casi (62,7%) è stata la sola terapia eseguita, mentre è stata associata a terapia medica nel 23% dei casi. La terapia farmacologica da sola è stata utilizzata soltanto in 15 casi (6,1%).

La terapia chirurgica ha permesso una rimozione completa della neoplasia nel 78,4% dei casi. Una scomparsa completa dei sintomi si è ottenuta nel 77,8% dei pazienti. Soltanto nel 16,5% dei pazienti operati la sintomatologia non è migliorata, a fronte di un'impossibilità di rimozione chirurgica nel 5,3% dei pazienti e di una resezione solo parziale in 34 pazienti (16,3%). La tipologia degli interventi chirurgici effettuati è riportata nella Figura 5. Solo 19 pazienti (7,8%) sono stati sottoposti a trattamento endoscopico e solo in 2 casi (0,8%) è stata utilizzata la radiologia inter-

Tabella 6 - Risultati delle metodiche d'immagine diagnosticate dal 1995 in poi

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	32	53,3	28	46,7	60	24,6
TAC	42	71,2	17	28,8	59	24,2
Endoscopia digestiva	26		21		47	19,2
Rx tubo digerente	10	34,5	19	65,5	29	11,9
Octeoscan	27	75,0	9	25,0	36	14,8
Arteriografia	6	85,7	1	14,3	7	2,9
Ecoendoscopia	8	72,7	3	27,3	11	4,5
RMN	4	80,0	1	20,0	5	2,0
Altra scintigrafia	3	75,0	1	25,0	4	1,6
Ecografia intraoperatoria	3	75,0	1	25,0	4	1,6
Clisma del colon	1	33,3	2	66,7	3	1,2
ERCP	1	100,0	-	-	1	0,4

Tabella 7 - Risultati delle metodiche d'immagine diagnosticate nel periodo 1990-94

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	14	31,1	31	68,9	45	18,4
TAC	17	63,0	10	37,0	27	11,1
Endoscopia digestiva	19	63,3	11	36,7	30	12,3
Rx tubo digerente	5	23,8	16	76,2	21	8,6
Octeoscan	7	41,2	10	58,8	17	7,0
Arteriografia	2	40,0	3	60,0	5	2,0
Ecoendoscopia	1	100,0	-	-	1	0,4
RMN	1	20,0	4	80,0	5	2,0
Altra scintigrafia	-	-	3	100,0	3	1,2
Ecografia intraoperatoria	1	50,0	1	50,0	2	0,8
ERCP	-	-	1	100,0	1	0,4

**Tabella 8 - Risultati delle metodiche d'immagine diagnosticate nel periodo 1960 - 1985**

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	4	40,0	6	60,0	10	4,1
TAC	3	75,0	1	25,0	4	1,6
Endoscopia digestiva	7	77,8	2	22,2	9	3,7
Rx tubo digerente	9	81,8	2	18,2	11	4,5
Arteriografia	1	33,3	2	66,7	3	1,2
Altra scintigrafia	1	50,0	1	50,0	2	0,8
Clisma del colon	1	50,0	1	50,0	2	0,8

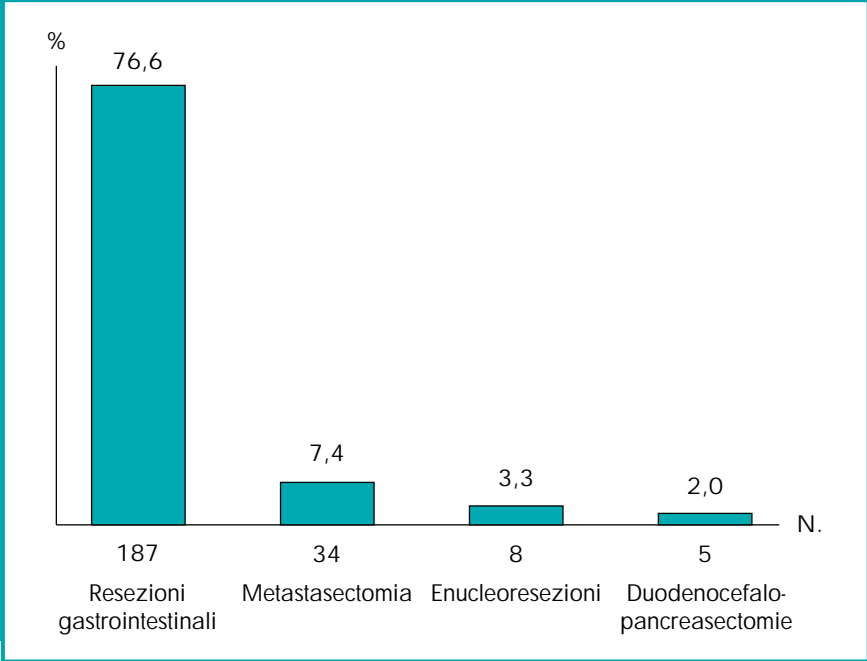
**Tabella 9 - Risultati delle metodiche d'immagine diagnosticate nel periodo 1986 - 1989**

Tecniche	Risultato				Totale	
	Positivo		Negativo		N.	%
	N.	%	N.	%		
Ecografia	1	25,0	3	75,0	4	1,6
TAC	2	66,7	1	33,3	3	1,2
Endoscopia digestiva	6	100,0	-	-	6	2,5
Rx tubo digerente	1	100,0	-	-	1	0,4
Octreoscan	1	100,0	-	-	1	0,4
Arteriografia	1	100,0	-	-	1	0,4

ventistica (una chemioembolizzazione e un'alcolizzazione di lesioni epatiche).

I farmaci più frequentemente utilizzati sono stati gli antisecretivi gastrici (inibitori della pompa protonica o H<sub>2</sub>-antagonisti), in 21 su 244 pazienti (8,6%), seguiti dagli analoghi della somatostatina in 16 casi (6,6%). I citostatici in questa casistica sono

**Figura 5 - Interventi effettuati nei pazienti sottoposti a chirurgia per neoplasia NE non pancreatica**



stati usati solo in 14 pazienti (5,7%) e del tutto sporadico è stato l'utilizzo dell'interferone-alfa (2,5%). Gli analoghi della somatostatina sono stati usati da soli in 5 pazienti (31%), mentre nella metà dei casi sono stati associati a chemioterapia e in 3 casi all'interferone-alfa. Gli analoghi della somatostatina sono stati usati più frequentemente (69%) in pazienti senza sindrome funzionale.

## Discussione

Una familiarità generica per neoplasia è stata dimostrata nel 28,5% dei casi, mentre l'associazione con la sindrome MEN 1 è risultata molto più rara nella nostra casistica (0,8%), rispetto a quanto riportato in letteratura (4-5,3% per i carcinoidi e fino al 25% per i gastrinomi) [15-18].

Il tipo istologico più frequentemente riscontrato è stato il carcinoide a cellule EC, che

rappresenta il 75,8% delle neoplasie a localizzazione non pancreatica, ma solo il 39,4% di tutti i tumori endocrini GEP che sono stati raccolti. Tale dato è inferiore a quello riportato in letteratura pari a circa il 55% e identificato comunque su grossi numeri [18] probabilmente per il fatto che quasi il 35% dei pazienti della casistica raccolta proveniva da centri di riferimento nazionale per la chirurgia del pancreas. Oltre il 95% di tutti i carcinoidi gastrointestinali ha mostrato di originare solo in 3 sedi: appendice, retto e piccolo intestino [10] e, in particolare, di essere localizzato a livello dell'appendice nel 44-59% dei casi, nell'intestino tenue nel 17-28% e nel retto nel 13-20% [1,11,19-22]. La nostra casistica conferma in parte i dati della letteratura, in cui si segnala come localizzazione più frequente l'appendice (32,4%), seguita dall'ileo (23%), ma anche che la localizzazione rettale (9,8%) è stata superata da quella gastrica (13,5%). In effetti un carcinoido gastrico a cellule ECL è stato riscontrato nel 12,7% dei casi a localizzazione non pancreatica (pari al 6,6% di tutti i tumori GEP della casistica). Comunque si tratta di valori nettamente superiori a quelli riportati in letteratura su casistiche statunitensi di carcinoidi, tra il 1950 e il 1991 (2-3,8%) [1,19] e su una casistica che ha valutato un totale di oltre 23.000 tumori GEP (4,3%) [18].

È possibile che le percentuali riportate in letteratura siano sottostimate e che il crescente interesse per questo tipo di neoplasia e l'applicazione su scala sempre più ampia delle tecniche endoscopiche possano giustificare l'aumentata frequenza di riscontro, ma poiché gli ECLomi si associano fino al 75% dei casi a ipergastrinemia [19], non si può escludere un reale aumento di incidenza legato all'uso sempre più diffuso di potenti inibitori della secrezione acida gastrica [23-26] e/o al diffondersi dell'infezione da *Helicobacter pylori* [27].

Per quanto riguarda l'età al momento della diagnosi (Figura 2) è stato osservato un picco di incidenza nella sesta (18%) e settima (25%) decade di vita, probabilmente legato alla più frequente presentazione in queste fasce di età dei carcinoidi del piccolo intestino, mentre un certo plateau di incidenza (tra 6,1 e 11,1%) nella seconda, terza, quarta e quinta decade è verosimilmente dovuto all'elevata percentuale di carcinoidi appendicolari, che di solito vengono diagnosticati più precocemente nel giovane adulto [19].

Nell'insieme sono neoplasie che difficilmente raggiungono, almeno nella sede primitiva, grosse dimensioni ed effettivamente il 43,8% dei casi aveva dimensioni uguali o inferiori al centimetro e solo il 31,9% delle lesioni superava i 2 cm; ciononostante un'invasività locale è risultata presente in circa il 38% dei casi e nel 44% vi erano metastasi all'atto della diagnosi. Ciò va a parziale conferma del fatto che se le me-



tastasi correlano strettamente con le dimensioni nei carcinoidi dell'appendice e del retto, questo non è sempre vero per quelli del piccolo intestino.

Metastasi epatiche, da sole o in associazione a metastasi linfonodali, erano presenti in circa 1/4 dei pazienti e una specifica sindrome funzionale, vale a dire una sindrome da carcinoide (*flushing* e diarrea soprattutto) o una sindrome ulcerogena, ha caratterizzato il quadro clinico nel 21,7% dei pazienti.

La sindrome da carcinoide rappresentata soprattutto da *flushing* (12,7%) e da diarrea (20,5%) è risultata assai più frequente rispetto a quelli che sono i dati medi in letteratura (5-7%) [19].

È stata riscontrata una sindrome ulcerogena nel 9% dei casi, a fronte di una diagnosi confermata istologicamente di gastrinoma duodenale nel 7,8% dei pazienti; si è manifestata con un'emorragia digestiva in una elevata percentuale di casi.

La diagnosi istopatologica, in accordo anche con i più recenti criteri della nuova classificazione (OMS 2000) [3], si è basata sul pattern morfologico di questi tumori, per lo più ben riconoscibile senza necessità di indagini particolari. Tuttavia in circa il 60% dei casi il fenotipo neuroendocrino è stato confermato da tecniche immunostochimiche e il marcatore generale di differenziazione endocrina più frequentemente utilizzato è stato la cromogranina A, seguita da NSE e sinaptofisina.

Quando una caratterizzazione morfo-funzionale della neoplasia si è resa necessaria si sono utilizzati marcatori specifici per determinati prodotti ormonali, in particolare anticorpi anti-serotonina, anti-gastrina, anti-somatostatina, anti-poli-peptide pancreatico, anti-VIP, anti-glucagone e insulina in ordine decrescente di frequenza. L'analisi dell'attività proliferativa del tumore, a mezzo dell'anticorpo anti-Ki67 [28], ha trovato ancora una scarsa applicazione in questa casistica. In un piccolo gruppo di 11 pazienti, provenienti dall'anatomia patologica dell'Università di Parma, è stata riscontrata una positività per i recettori del progesterone in 3 casi (27%) e la positività per questi recettori è stata messa in relazione con una prognosi più benigna della neoplasia [29].

Trattandosi di un gruppo di neoplasie endocrine della parete gastrointestinale, nella stragrande maggioranza dei casi di carcinoide, non sorprende che il marcatore più frequentemente ricercato sia stato l'acido 5-idrossindolacetico su urine delle 24 ore (42,6% dei casi). Anche nella nostra casistica questo marcatore si è dimostrato notevolmente specifico, risultando patologico nel 77% dei pazienti con sindrome funzionale e in nessuno di quelli senza sindrome.

Tra i marcatori generali circolanti di neoplasia neuroendocrina sorprende oggi l'utiliz-

zo scarsissimo (solo 10 casi) e la scadente sensibilità (20%) del dosaggio della cromogranina A, ma ciò probabilmente è dovuto al fatto che tale dosaggio è entrato nella pratica clinica e si è diffuso solo tardivamente in un numero sufficiente di Centri in Italia. L'NSE con le sue basse sensibilità e specificità è stato per questo motivo il marcatore circolante più frequentemente dosato (16,4% dei casi), confermando una bassa sensibilità (32,5%).

Il polipeptide pancreatico è stato proposto da alcuni Autori [11,30], oltreché come marcatore ormonale specifico, anche come importante marcatore generale, che potrebbe risultare aumentato nel 40-60% dei pazienti con carcinomide. Nella nostra esperienza è stato dosato soltanto in 10 pazienti, risultando patologico in 3.

Tra i marcatori ormonali specifici la gastrinemia basale è stata quella più frequentemente dosata (23% dei casi) ed è risultata patologica in quasi la metà dei campioni testati. Il dosaggio della gastrina trova indicazione in questo gruppo di neoplasie non solo nel sospetto di un gastrinoma della parete GI, ma anche in presenza di un carcinomide a cellule ECL dello stomaco. Il dosaggio della gastrina, in questo secondo caso, rappresenta un importante fattore prognostico, identificando un sottogruppo di carcinoidi gastrici associati a gastrite cronica atrofica di tipo A con acloridria, a comportamento clinico sostanzialmente benigno, che presentano un'incidenza di metastasi linfonodali solo nel 16% dei casi, di metastasi epatiche nel 4%, con una sopravvivenza a 5 anni del 90% [19,31-34].

La diagnosi di laboratorio dei tumori neuroendocrini deve ancora considerare la possibilità di eseguire test di soppressione o di stimolo, ma, nel campo dei cosiddetti carcinoidi GI, uno dei pochi test di stimolo definito utile in letteratura per la diagnosi precoce di carcinoidi del *midgut* è il test di stimolo del *flushing* con pentagastrina, che dosa il neuropeptide K e la sostanza P [9,11]. Nella nostra esperienza tale test è stato utilizzato solo in 2 casi (0,8%), risultando tra l'altro positivo in entrambi.

Per contro il test di stimolo più utilizzato è stato, nel sospetto di sindrome di Zollinger-Ellison da gastrinoma della parete GI, il test alla secretina, risultato diagnostico in 7 sui 9 casi studiati (77,8%), confermando di essere il test provocativo più utile per tale tipo di diagnosi [35].

La diagnostica per immagini ha un ruolo fondamentale nella gestione pre-trattamento di questo gruppo di pazienti, nell'ottica di localizzare il tumore primitivo e di stadiare la malattia [36], valutandone la diffusione locale (stadio T), il coinvolgimento metastatico linfonodale (stadio N) e le metastasi a distanza (stadio M), al fine di pianificare una strategia di trattamento il più possibile stadio-mirata.

Le tecniche di immagine in assoluto più utilizzate sono state l'ecografia nel 52,5% dei casi, la tomografia computerizzata nel 40,6% e l'endoscopia digestiva nel 40,2%. L'utilizzo del transito baritato nel tubo digerente in una percentuale ancora elevata di pazienti (27,9%) è giustificato dalla presenza nella casistica di neoplasie del piccolo intestino in quasi un quarto dei pazienti. Esso ha permesso di individuare la neoplasia nel 42,6% (29/68) dei pazienti studiati.

Ancora poco utilizzate sono invece risultate due delle tecniche d'immagine che negli ultimi anni sono state impiegate sempre più frequentemente e che hanno dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica in questo ambito clinico (37-39), vale a dire la scintigrafia dei recettori della somatostatina con octreotide marcato (octreoscan), impiegato solo nel 23,4% dei casi e l'ecoendoscopia (EUS), eseguita in soli 12 pazienti (4,9%). In proposito, se è vero che nei carcinoidi della parete GI, l'EUS può avere un ruolo solo secondario nella localizzazione, è altresì dimostrato che è la tecnica oggi più accurata nella stadiazione T e N preoperatoria dei carcinoidi della parete gastrica e rettale, e nella localizzazione e stadiazione locoregionale dei gastrinomi della parete duodenale (38,39).

Globalmente l'ecografia è risultata positiva nel visualizzare la neoplasia in 54/128 casi (42,2%) e la TC in 69/99 (69,7%), ma le due tecniche diagnostiche hanno dimostrato una sensibilità più elevata nel rilevare la malattia metastatica (specie quella epatica) che non la neoplasia primitiva, come era comunque logico attendersi sulla base delle caratteristiche tecniche delle due metodiche e delle peculiarità anatomopatologiche di queste neoplasie.

L'ecografia e la TC hanno infatti presentato una positività rispettivamente del 63,4% e dell'82,6% nei pazienti con presenza di metastasi, contro il 14,5 e il 41,4% nel gruppo senza metastasi, ma la differenza è risultata statisticamente significativa solo per l'US ( $p < 0,0003$ ) e non per la TC. Come era altresì logico attendersi, un comportamento opposto ha dimostrato l'endoscopia digestiva, che è risultata positiva nell'evidenziare la neoplasia soltanto in 20 su 48 (41,7%) pazienti con metastasi, contro il 78,7% (37 casi su 47) nel gruppo senza metastasi; anche in questo caso però la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

L'Octreoscan è risultato positivo in 38 su 57 pazienti (66,7%), confermando una discreta sensibilità, già dimostrata in letteratura, sia pure con un range molto variabile (58-100%) [40] e di nuovo la metodica ha dimostrato un trend verso una maggiore sensibilità nel gruppo con metastasi (72,1%) rispetto a quello senza (53,8%), ma la differenza non è apparsa statisticamente significativa.

Se si considera come si è modificato, nel corso degli anni, l'utilizzo dell'imaging diagnostico, emerge dai dati raccolti quanto l'impiego dell'ecografia abbia presentato un lieve, ma costante, incremento essendo stata impiegata nel 38,9% dei pazienti tra il 1960 e il 1989, nel 49,5% nel periodo 1990-94 e nel 58,3% successivamente al 1995. Molto più significativo è risultato l'aumento delle percentuali di utilizzo della TC nei tre periodi considerati, passando dal 19,4 al 57,3% ( $p < 0,012$ ). Una differenza statisticamente significativa è stata osservata anche tra il periodo 1990-94 e il periodo 1995-98 ( $p < 0,015$ ). Praticamente invariata nel corso degli anni è stata la frequenza di utilizzo sia dell'endoscopia sia della radiografia del tubo digerente. L'octeoscan è stato utilizzato in un solo caso prima del 1990, mentre il suo impiego è praticamente raddoppiato nel passare dal periodo 1990-94 al periodo 1995-98. Delle 12 ecoendoscopie effettuate, 11 sono state eseguite dopo il 1995. I dati confermano che queste due nuove tecniche di immagine si vanno affacciando anche sulla scena italiana, sia pure con un diverso impatto numerico.

L'85,7% dei pazienti di questa casistica è stato sottoposto a terapia chirurgica, che è stata la sola forma di trattamento nel 62,7% dei casi. Su queste percentuali incide certamente il fatto che la terapia chirurgica era e rimane l'unica forma di trattamento con intenti curativi radicali di queste neoplasie e che un approccio chirurgico ha senso anche in termini palliativi, sia come *debulking* sia come intervento derivativo. Certamente ha influito in proposito anche il fatto che il 54,7% dei pazienti della banca dati proviene da centri chirurgici. Nonostante la presenza di metastasi all'atto della diagnosi nel 44% dei casi, la terapia chirurgica ha permesso una rimozione completa del tumore nel 78,4% dei pazienti, con conseguente risoluzione della sintomatologia nel 77,8%. Già in questa casistica è dimostrata la possibilità di forme di trattamento endoscopico (7,8% dei casi), soprattutto per piccoli carcinoidi della parete gastrica, duodenale e rettale.

Con l'avvento di nuove tecniche endoscopiche, (coagulazione con Argon plasma, mucosectomia endoscopica, tecniche di resezione endoscopica a tutto spessore) e di sempre più precise metodiche stadiative pre-operatorie (ad esempio ecoendoscopia con sonde miniaturizzate ad alta frequenza), la terapia endoscopica di piccole lesioni limitate alla mucosa e/o agli strati più superficiali della sottomucosa è destinata ad avere un ruolo sempre più importante in gruppi selezionati di pazienti [41,42]. Una terapia farmacologica è stata segnalata soltanto nel 29,1% dei casi ed è stata la sola forma di trattamento in un numero esiguo di pazienti (6,1%). A fronte delle complesse e dibattute problematiche sollevate dall'uso degli analoghi della somatostatina,

pare importante sottolineare come in questa casistica essi siano stati in assoluto poco utilizzati (6,6% dei casi) e ancora più curioso è notare che nel 70% di questi pazienti non era presente una sindrome funzionale, che dovrebbe essere l'indicazione principe all'utilizzo di questi farmaci. In accordo con gli scarsi risultati riportati in letteratura per la chemioterapia in questo tipo di tumori, i citostatici sono stati usati solo nel 5,7% dei pazienti e del tutto sporadico è stato l'utilizzo dell'interferone-alfa.

## Conclusioni

---

Le neoplasie endocrine GEP a sede non pancreatica sono generalmente di piccole dimensioni, tuttavia sono spesso associate a invasività locale e metastasi, che condizionano una sindrome funzionale relativamente frequente. Il loro più sensibile marker tissutale è la cromogranina A, e la forma di trattamento di gran lunga prevalente nella casistica studiata è stata la chirurgia.

In conclusione, la nostra casistica offre uno spaccato dell'approccio clinico alle neoplasie neuroendocrine del tratto GI in Italia in un lungo arco di anni, in parte confermando dati e atteggiamenti assodati in letteratura, in parte fornendo alcuni nuovi elementi in un campo tanto complesso e, per certi aspetti, controverso.



## BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Sandor A: An Analysis Of 8,305 Cases Of Carcinoid Tumors. *Cancer* 1997; 79:813-829
2. Buchanam KD, Johnston CF, O Hare MMT et al: Neuroendocrine Tumors: A European View. *Am J Med* 1986; 81:14-22.
3. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH et al. Histological Typing Of Endocrine Tumours. World Health Organization International Histological Classification Of Tumours. Second Edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000.
4. Ambrosi A, Iacobone M, Fersini A, Neri V. Epidemiologia dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In: CIRILLO F (ed). I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento. Casa Editrice Ambrosiana 2001: pp. 1-19.
5. Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1503-22.
6. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three Subtypes Of Gastric Argrophil Carcinoid And The Gastric Neuroendocrine Carcinoma. A Clinico-Pathologic Study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006
7. Capella C, Heitz Ph U, Hoeffler H, Solcia E, Kloppel G. Revised Classification Of Neuroendocrine Tumors Of The Lung, Pancreas And Gut. *Digestion* 1994; 55(Suppl 3): 11-23.
8. Rindi G, Capella C, Solcia E: Pathobiology And Classification Of Gut Endocrine Tumors. In Recent Advances In The Pathophysiology And Management Of Inflammatory Bowel Disease And Digestive Endocrine Tumors. Edited By Mignon M, Coombel Jf. Paris: John Libbey Eurotext Publishing; 1999;177-191
9. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E Et Al: Malignant Carcinoid Tumors: An Analysis Of 103 Patients With Regard To Tumor Localization, Hormone Production And Survival. *Ann Surg*; 1987; 206:115-25.
10. Kvols LK. Gastrointestinal carcinoid tumors and the malignant carcinoid syndrome. In: Sleizenger MH, Fordtran JS (eds). WB Saunders, Philadelphia 1998: pp. 1831- 43.
11. Oberg K: Carcinoid Tumors: Current Concepts In Diagnosis And Treatment. *The Oncologist* 1998; 3:339-345
12. Wilander E, Lundqvist M, Oberg K.: Gastrointestinalcarcinoid Tumours. *Prog Histochem Cytochem* 1989; 19: 1-85.
13. Spread C, Berkel H, Jewell L Et Al: Colon

- Carcinoid Tumors. A Population-Based Study. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:482-491.
14. Makridis C, Oberg K, Juhlin C Et Al : Surgical Treatment Of Midgut Carcinoid Tumors. *World J Surg* 1990; 14:377
  15. Duh QJ, Hybarger CP, Jeist R, Gamsu G, Goodman PC, Gooding GAW, Clark OH. Carcinoids associated with multiple endocrine neoplasms syndromes. *Am J Surg* 1987;154:142-8.
  16. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1994;178:187-211.
  17. Andersen DK. Current diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1989;210:685-703.
  18. Percopo V, Cobellis L, Tesouro B. EC cell carcinoid tumors. In: Percolo V, Kaplan EL (eds). GEP and Multiple Neuroendocrine tumors. Piccin Ed, Padova 1996:pp. 249-73.
  19. Kulke Mh, Mayer Rj. Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 1999; 18:858-68.
  20. Wilson H, Cheek Rc, Sherman R, Storer Eh. Carcinoid Tumors. *Curr Probl Surg* 1970;7: 34-51.
  21. Godwin Dj. Carcinoid Tumors: An Analysis Of 2837 Cases. *Cancer* 1975; 36: 560-9.
  22. Sanders Rj. Carcinoids Of The Gastrointestinal Tract. Thomas Cc Publ, Springfield 1973;13-8.
  23. Poynter D, Pick Cr, Harcourt Ra, Selway Sa, Ainge G, Harman Iw Et Al. Association Of Long Lasting Unsurmountable Histamine H2 Blockade And Gastric Carcinoid Tumors In The Rat. *Gut* 1985; 26:1284-95.
  24. Carlsson E, Larsson H, Mattsson H, Ryberg B, Sundell G. Pharmacology And Toxicology Of Omeprazole With Special Reference To The Effects On The Gastric Mucosa. *Scand J Gastroenterology* 1986; 118 (Suppl): 31-8.
  25. Thomas Rm, Baybick Jh, Elsayed Alm, Sobin Lh. Gastric Carcinoids. An Immunohistochemical And Clinicopathologic Study Of 104 Patients. *Cancer* 1994; 73:2053-8.
  26. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of Very Long (up to 10 Years) Proton Pump Blockade on Human Gastric Mucosa. *Digestion* 2001;64:205-13
  27. Sato Y, Iwafuchi M, Ueki J, Yoshimura A, Mochizuki T, Motoyama H, Sugimura K, Honma T, Narisawa R, Ichida T, Asakura H, Van T. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2002;47:579-85.
  28. Lloyd RV. Utility of Ki67 as a prognostic marker in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1998;109:245-7.
  29. Viale G, Doglioni C, Gambacorta M, Zamboni G, Coggi G, Bordi C. Pro-gestosterone Receptor Immunoreactivity In Pancreatic Endocrine Tumors- An Immunocytochemical Study Of 156 Neuroendocrine Tumors Of The Pancreas, Gastrointestinal And Respiratory Tracts, And Skin. *Cancer* 1992; 70: 2268-77.
  30. Tiensuu Janson E, Holmberg L, Stridsberg M

- et al. Carcinoid Tumors: An Analysis Of Prognostic Factors And Survival In 301 Patients From A Referral Center. *Ann Oncol* 1997; 8: 685-90.
31. Percopo V. ECL Carcinoid Tumors. In: Percolo V, Kaplan El (Eds). *Gep And Multiple Neuroendocrine Tumors*. Piccin Ed, Padova 1996: Pp. 275-98.
  32. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Gianatti A, Cornaggia M, Chiaravalli A, Curzio M, Capella C. Morphology And Pathogenesis Of Endocrine Hyperplasias, Pre-Carcinoid Lesions, And Carcinoids Arising In Chronic Atrophic Gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (Suppl 180): 146-59.
  33. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric Carcinoids And Neuroendocrine Carcinomas: Pathogenesis, Pathology, And Behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-72.
  34. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three Subtypes Of Gastric Argrophil Carcinoid And The Gastric Neuroendocrine Carcinoma: A Clinicopathologic Study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
  35. Mignon M, Rigaud D, Cambray S, Chayvialle Ja, Accary Jp, Rene' E, Vatie J, Bonfils S. A Comparative Evaluation Of Secretin Bolus And Secretin Infusion As Secretin Provocation Tests In The Zollinger-Ellison Syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 791-7.
  36. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Current Opinion in Oncology* 2002; 14: 38-45.
  37. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38: 853-8.
  38. Zimmer T, stolzen U, Bader M, Koppenhagen K, hamm B, Buhr H, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996; 39: 562-8.
  39. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999 Nov; 10: 139-50
  40. De Angelis C, Carucci P, Malcotti C, Curri F. Ruolo dell'ecoendoscopia nella localizzazione e stadiazione delle neoplasie neuroendocrine gastroenteropancreatiche. In: In: Cirillo F (ed). *I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici*. Manuale di diagnosi e trattamento. Casa Editrice Ambrosiana 2001: pp. 201-15.
  41. Rau BK, Hari Krishnan KM, Krishna S. Endoscopic laser ablation of duodenal carcinoids: a new treatment modality. *J Clin Laser Med Surg* 1995; 13: 37-38.
  42. Nishimori I, Morita M., Sano S, Kino-Ohsaki J, Kohsaki T, Suenaga K, Yokoyama Y, Onischi S, Sugimoto T, Araki K. Endosonography-guided endoscopic resection of duodenal carcinoid tumor. *Endoscopy* 1997; 29: 214-7.