

COD. STK1 9EST041



Progetto **GEP** 

Banca dati nazionale sulle malattie endocrine gastroenteropancreatiche

Parte II
Tumori neuroendocrini pancreatici

A cura di **C. De Angelis, L. Tesio, M. Rizzetto**
Con la collaborazione di F. Cirillo, M. Falconi, M. Fadda, M. Peracchi



ISBN 88-85675-28-X

 Excerpta Medica

COD. STK1 9EST041



Progetto **GEP** 

Banca dati nazionale sulle malattie endocrine gastroenteropancreatiche

Parte II
Tumori neuroendocrini pancreatici

A cura di **C. De Angelis, L. Tesio, M. Rizzetto**
Con la collaborazione di F. Cirillo, M. Falconi, M. Fadda, M. Peracchi



ISBN 88-85675-28-X

 Excerpta Medica



Parte II

Tumori neuroendocrini 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



Excerpta Medica

An Elsevier Science Company

Copyright © 2002 by Excerpta Medica Italia Srl
Excerpta Medica Italia Srl
Largo Volontari del Sangue, 10
20097 S. Donato Milanese (MI), Italia
Tel. 02 5277041
Fax 02 5274775

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Design copertina e impaginazione: Fabio Ceriani
Stampa: Grafiche Milani - Segrate (MI)
Edizione riservata per i Sigg. Medici

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni espone in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato ad evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sui foglietti illustrativi allegati ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di novembre 2002



SOMMARIO

Centri partecipanti	5
Comitato Promotore	8
Comitato Scientifico	9
Premessa	
● Aspetti generali riguardanti le neoplasie neuroendocrine gastroenteropancretiche	13
● Presupposti e finalità del Progetto GEP	14
● Organizzazione del Progetto GEP e arruolamento dei pazienti	15
Tumori neuroendocrini pancreatici	
● Riassunto	19
● Introduzione	21
● Materiali	24
● Risultati	25
● Discussione	39
● Conclusioni	45
● Bibliografia	47



CENTRI PARTECIPANTI

NORD ITALIA

CENTRO PARTECIPANTE	CITTÀ
Azienda Ospedaliera	Reggio Emilia
Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista	Torino
Azienda Ospedaliera San Luigi	Torino
Azienda Ospedaliera "Maggiore della Carità"	Novara
Istituti Ospitalieri	Cremona
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro	Genova
Istituto Scienze Mediche Padiglione Granelli	Milano
Ospedali Civili Riuniti	Venezia
Ospedale Generale Regionale	Aosta
Ospedale Mauriziano	Torino
Ospedale Policlinico Borgo Roma	Verona
Ospedale S. Andrea	Vercelli
Ospedale S. Carlo Borromeo	Milano
Ospedale di Circolo - Università	Varese
Università di Parma	Parma
Istituto Nazionale dei Tumori	Milano
Presidio Ospedaliero "G. Fornaroli"	Magenta (MI)

CENTRO ITALIA

CENTRO PARTECIPANTE

Azienda Ospedaliera Careggi
 Istituto Medico e di Ricerca Scientifica
 Istituto Regina Elena
 Ospedale Bufalini
 Ospedale Cisanello
 Ospedale Civile
 Ospedale Civile
 Ospedale Civile Atessa
 Ospedale Civile SS. Annunziata
 Ospedale Fatebenefratelli
 Ospedale S. Liberatore
 Ospedale San Donato
 Ospedale Santissima Trinità
 Ospedale Sant'Eugenio
 Ospedale di Casoli
 Ospedale di Perugia
 Ospedale di Pesaro
 Policlinico Sant'Orsola - Chirurgia
 Policlinico Sant'Orsola - Gastroenterologia
 Policlinico Umberto I
 Università di Sassari
 Università "La Sapienza"
 Università "G. D'Annunzio"
 Ist. Clinica Chirurgica II - "La Sapienza"

CITTÀ

Firenze
 Roma
 Roma
 Cesena (FO)
 Pisa
 Pescara
 Viareggio
 Atessa (CH)
 Chieti
 Roma
 Atri (TE)
 Arezzo
 Cagliari
 Roma
 Casoli (CH)
 Perugia
 Pesaro
 Bologna
 Bologna
 Roma
 Sassari
 Roma
 Chieti
 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, Verona*

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, Verona*

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 pancreaticca.

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

La maggior parte della letteratura disponibile su questo tema si basa dunque su report 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 immunostochimico 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.

Mentre in precedenza [6] sono state esaminate le forme pancreatiche, che vengono classicamente definite, pur con tutti i problemi di nomenclatura e classificazione attuale, carcinoidi gastrointestinali (GI), in questa sezione saranno invece descritti i tumori neuroendocrini pancreatici che rappresentano l’altro importante gruppo di neoplasie GEP. A proposito dei carcinoidi GI, tuttavia, vale la pena di richiamare anche in questa occasione come 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) [7]. 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 [8].

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

Città	N.	%
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
TOTALE	470	100,0

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.

Lo studio è stato quindi condotto su un totale di 470 pazienti (254 F, 216 M), con diagnosi di neoplasia neuroendocrina GEP, raccolti in un arco di tempo di 38 anni (1960-1998), provenienti da 45 diversi Centri Italiani, distribuiti in 32 città (Tabella 1).

La media dei pazienti per centro è stata di 9,8, con un'ampia deviazione standard ($\pm 19,2$) e un range da 1 a 93 casi/centro. È stato, inoltre, evidenziato che 257 pazienti (54,7%) provenivano da centri chirurgici, 103 (21,9%) da medicine interne o reparti di gastroenterologia, 28 (6%) da reparti di endocrinologia e solo 17 pazienti (3,6%) da reparti di oncologia. Tale distribuzione dei pazienti nelle singole discipline è risultata solo parzialmente modificata considerando i centri in cui i pazienti sono stati poi seguiti nel corso del follow-up successivo ai processi di diagnosi e cura: chirurgia 58,3% (274 pazienti); oncologia 11,3% (53 pazienti); endocrinologia 9,6% (45 pazienti), mentre solo 45 pazienti (9,6%) sono risultati seguiti in medicina interna o in gastroenterologia.

Riassunto

Dei 470 pazienti arruolati nel Progetto GEP, 226 (48,1%), 127 donne (56,2%) e 99 maschi (43,8%), di età media pari a 52,8 anni (range 14-87), sono risultati portatori di neoplasie a sede pancreatica. Le patologie sono state poi suddivise in due grandi gruppi: 118 tumori endocrini pancreatici non funzionanti (52,2%) e 108 tumori associati a sindrome funzionale (47,8%).

Il 36,3% delle diagnosi è stato posto tra il 1995 e il 1998, il 36,7% tra il 1990 e il 1994, e solo il 10,6% tra il 1960 e il 1985. Solo il 17% delle diagnosi di tumori non funzionanti è stato posto prima del 1990, rispetto al 37% delle diagnosi di neoplasie associate a sindrome funzionale. È stato, inoltre, evidenziato che 11 pazienti (4,9%), di cui solo uno con un tumore non funzionante, erano affetti da una sindrome MEN I. Una familiarità oncologica generica è stata dimostrata nel 28% dei pazienti. Nell'intera casistica i sintomi di presentazione più frequenti sono risultati correlati all'apparato digerente (68,1%), seguiti da sintomi endocrinologici (46,9%), neurologici (37,6%) e dermatologici (20,8%). Nel gruppo dei tumori funzionanti, la sintomatologia digestiva è scesa al terzo posto (55,6%), e il dolore addominale è risultato presente solo nel 19,4% dei casi, mentre i sintomi endocrinologici (80,6%) e neurologici (69,4%) – in primis crisi ipoglicemiche, obnubilazione mentale, perdita di coscienza e vertigine – sono saliti, rispettivamente, al primo e al secondo posto. I quadri sintomatologici nei due gruppi sono risultati significativamente differenti per quanto concerneva il dolore addominale ($p=0,0002$), la sintomatologia endocrinologica e neurologica ($p=0,0001$), nonché per la diarrea ($p=0,0533$). I tumori endocrini non funzionanti sono risultati i più frequenti (52,2%), seguiti dagli insulinomi (34,1%) e dai gastrinomi (4,9%). Sono, invece, apparsi più rari i VIPomi (3,1%), i glucagonomi (1,3%) e i somatostatini (1,3%). Le sedi pancreatiche più frequentemente coinvolte sono state la testa (31,9%) e la coda (31,4%). Nel 60,2% dei casi si è trattato di tumori > 2 cm, significativamente più frequenti ($p=0,0027$) nel gruppo

dei tumori non funzionanti, mentre quelli < 2 cm sono risultati significativamente più frequenti tra quelli funzionanti. Le lesioni si sono dimostrate multiple in 22 casi (9,7%), di cui 21 nel gruppo dei funzionanti ($p < 0,0001$). Un'invaginazione locale è stata segnalata nel 38% dei casi, mentre la presenza di metastasi all'atto della diagnosi è stata riscontrata nel 41,1%; entrambe queste evoluzioni sono risultate significativamente più frequenti nel gruppo dei tumori non funzionanti. L'immunoistochimica si è rivelata disponibile nel 73,5% dei casi; il marcatore generale di differenziazione neuroendocrina più frequentemente utilizzato è stato la cromogranina A (positiva nel 68,1%). Nel gruppo dei tumori funzionanti il marcatore specifico più frequentemente positivo è stata l'insulina (59 casi), seguita dalla cromogranina A (44 casi) e dall'enolasi neuronospecifica (NSE) (32). Tra i marcatori specifici, una positività per anticorpi anti-glucagone è stata rinvenuta in un numero sorprendentemente alto di casi (31 pazienti) senza associazione con alcuna sindrome funzionale. Il marcatore generale circolante più frequentemente ricercato è stata la NSE, risultata poi patologica solo nel 20% dei casi. Insulina, gastrina e peptide C sono stati i marcatori specifici più frequentemente dosati e sono risultati patologici in un numero consistente di casi. Valori aumentati di insulinemia e di peptide C sono apparsi significativamente più frequenti nei pazienti con sindrome funzionale, mentre non vi sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto riguardava i risultati patologici di gastrina e glucagone. Il test funzionale più frequentemente utilizzato è stato il test del digiuno, positivo in tutti i 38 pazienti valutati per un sospetto di insulinoma. Le tecniche d'immagine più frequentemente applicate sono state la tomografia computerizzata (TC), l'ecografia (US) e l'arteriografia, seguite a distanza dalla risonanza magnetica nucleare (RMN), dall'octreoscan e dall'ecoendoscopia (EUS). La sensibilità dell'US è stata significativamente superiore nel gruppo dei tumori non funzionanti. La terapia chirurgica (91,6% dei casi) ha permesso una rimozione completa della neoplasia nel 75,8% dei pazienti, determinando una completa eliminazione dei sintomi nel 79,2%. La terapia farmacologica senza altri interventi terapeutici è stata utilizzata soltanto in 14 casi (6,2%), mentre è risultata associata alla chirurgia nel 33,6%. I farmaci più frequentemente utilizzati sono stati gli analoghi della somatostatina (15,9%), seguiti dai citostatici (9,7%) e dagli antisecretivi gastrici (8%). Le neoplasie endocrine GEP a sede pancreatica sono, dunque, funzionalmente silenti in oltre la metà dei pazienti e, soprattutto in tal caso, vengono spesso diagnosticate in uno stadio relativamente avanzato: dimensioni > 2 cm, presenza di invaginazione locale e metastasi all'atto della diagnosi in circa il 40% dei casi. Gli insulinomi si con-

fermano, invece, i tumori più frequenti tra le forme funzionanti. L'immunoistochimica e i marcatori ormonali circolanti suggeriscono un frequente interessamento di diverse linee cellulari, con un'ipersecrezione pluri-ormonale, che spesso non si associa però a una sindrome clinica specifica. La chirurgia è la principale forma di trattamento e dimostra di poter essere radicale, almeno macroscopicamente, in una percentuale elevata di casi, mentre gli analoghi della somatostatina sono i farmaci più frequentemente utilizzati.

Introduzione

Come precedentemente accennato, le neoplasie endocrine (NE) gastroenteropancretiche (GEP) derivano dal sistema delle cellule neuroendocrine che sono ampiamente distribuite nel corpo umano e che presentano aspetti per certi versi unici in termini di patogenesi, istologia, comportamento biologico, presentazione clinica, diagnosi e trattamento. Questi tumori che sono solitamente considerati rari, si possono suddividere in 2 gruppi principali: neoplasie a sede gastrointestinale (GI) e neoplasie a sede pancreatica.

In questa sezione sarà preso in considerazione il secondo di questi due gruppi, comprendente quei tumori endocrini del pancreas, che sono solitamente chiamati tumori a cellule insulari, nonostante non sia ancora del tutto provato che essi originino proprio dalle isole pancreatiche [9,10]. Queste neoplasie, infatti, contengono frequentemente strutture duttulari [11,12] e producono ormoni che non sono normalmente presenti nel pancreas adulto, come la gastrina e il peptide vasoattivo intestinale (VIP). Le loro cellule, inoltre, sono spesso multipotenti, in quanto hanno la capacità di produrre diversi tipi di ormoni e di peptidi, eutopici o ectopici rispetto al pancreas [9-13]. I tumori endocrini del pancreas possono essere classificati come funzionanti, se si associano a una sindrome clinica causata dalla secrezione ormonale del tumore e come non funzionanti, quando hanno le caratteristiche istologiche dei tumori endocrini ma non sono associati a una sindrome clinica né a una elevata concentrazione plasmatica di ormoni [9].

Il primo dei tumori endocrini a cellule insulari funzionante fu descritto nel 1927 da Wilder et al. [14]; esso condizionava una sindrome ipoglicemica per ipersecrezione di insulina. Nel 1955 Zollinger e Ellison descrissero il primo caso di sindrome da gastrinoma [15] e nel 1958 Verner e Morrison [16] il primo caso di sindrome da VIPoma. Oggi è sempre più frequente il riconoscimento di tumori endocrini pancreatici non funzionanti, che sono arrivati a rappresentare il 33% dei casi in alcune serie [17,18] e addirittura il 50% in altre [19,20]. La prevalenza dei tumori endocrini funzionanti è pari a

circa 10 casi/1.000.000 di abitanti [2,21], ma la prevalenza nelle serie autoptiche è molto più alta (0,5-1,5%) [22,23]. L'incidenza annua globale di tutti i tumori endocrini pancreatici riportata in letteratura è di 3,6-4,0 casi/1.000.000 di abitanti [2,9,21-23]. L'insulinoma risulta la forma più frequente con un'incidenza pari a 1 nuovo caso/1.000.000 abitanti/anno riportata da diversi Autori. In proposito, però, va precisato che altri Autori riferiscono invece un'incidenza annua compresa tra 0,5 e 3 nuovi casi per milione di abitanti ogni anno, uguale cioè a quella dei gastrinomi [2,9,21-24]. I dati suggeriscono, inoltre, che i VIPomi e i glucagonomi sarebbero rispettivamente 8 e 17 volte meno frequenti; i somatostatini risultano rari, mentre l'incidenza dei tumori secernenti *growth hormone-releasing factor* (GRF) e ACTH resta ignota [2,9].

Allorché questi tumori hanno un diametro inferiore a 0,5 cm vengono chiamati microadenomi e rappresentano, per lo più, un riscontro autoptico incidentale. Quando queste lesioni sono multiple, come tipicamente accade nella sindrome MEN I, si parla di microadenomatosi. Macrotumori sono invece quelli con un diametro superiore a 0,5 cm. Queste neoplasie possono essere benigne o maligne, ben differenziate o scarsamente differenziate [25,26]. La classificazione dell'OMS del 2000, inoltre, suddivide i tumori neuroendocrini GEP in rapporto alla sede di insorgenza e, nel caso delle neoplasie pancreatiche, distingue: tumori endocrini ben differenziati confinati al pancreas, senza segni di angioinvasione, a comportamento benigno o indefinito; carcinomi endocrini ben differenziati (basso grado di malignità) con invasione locale e/o metastasi, clinicamente funzionanti o non funzionanti; e carcinomi endocrini scarsamente differenziati (alto grado di malignità), di regola clinicamente non funzionanti [3]. Questa classificazione prende quindi in considerazione le dimensioni del tumore, il grado di differenziazione, la produzione ormonale e l'eventuale angioinvasione.

Gli insulinomi sono tumori endocrini pancreatici secernenti insulina, localizzati quasi esclusivamente nel pancreas e i cui sintomi sono dovuti all'ipoglicemia. L'85-99% degli insulinomi è rappresentato da neoplasie benigne, solitarie e di piccole dimensioni (inferiori a 2,5 cm) [27-29].

I gastrinomi sono caratterizzati dall'eccessiva secrezione di gastrina, che determina la classica sindrome di Zollinger-Ellison (ulcere peptiche, grave malattia da reflusso gastro-esofageo, dolore addominale, diarrea e steatorrea). Possono presentarsi in forma sporadica oppure, nel 20-25% dei casi, associati a MEN I; in circa il 60% dei casi, colpiscono soggetti di sesso maschile. Nelle forme familiari la sede più frequente è il duodeno e va considerato che lo 0,1% dei pazienti con ulcera duodenale negli Stati Uniti sarebbe portatore di un gastrinoma. La localizzazione extrapancreatica

appare, infatti, sempre più frequente, tanto che è arrivata a rappresentare oltre i 2/3 dei casi, rispetto al 14-20% delle prime casistiche [30-34]. Circa il 90% dei gastrinomi primitivi si localizza comunque in un'area anatomica definita come 'triangolo del gastrinoma'. Questi tumori risultano maligni nel 60-65% dei casi, multipli in almeno il 50% e quasi sempre nelle forme familiari. Sono neoplasie difficili da localizzare e perfino dopo un'approfondita ricerca, effettuata anche intra-operatoriamente, può risultare impossibile il loro rinvenimento nel 10-20% dei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison. Metastasi epatiche sono presenti nel 24% dei pazienti al momento della diagnosi e questo dato è di fondamentale importanza poiché vi sono notevoli differenze in termini di outcome clinico e di sopravvivenza tra pazienti con metastasi limitate ai linfonodi e quelli con metastasi epatiche. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con metastasi epatiche è nell'ordine del 20-30%, mentre in assenza di tali lesioni la sopravvivenza a 5 anni raggiunge circa il 90% dei casi [29,35,36].

I VIPomi sono tumori a cellule insulari che secernono peptide intestinale vasoattivo (VIP) e sono caratterizzati clinicamente da importante diarrea secretoria, ipopotassiemia e ipocloridria. Il rapporto tra maschi e femmine colpite è di 1 a 3. Si tratta, nella maggior parte dei casi, di tumori sporadici e l'associazione con una sindrome MEN I si rinvia solo nel 6% dei pazienti. La derivazione è per circa il 15% da tessuti neurali non pancreatici con caratteristiche istologiche di ganglioneuroma o neuroblastoma. Le manifestazioni cliniche compaiono soprattutto nell'infanzia. Nel 90% dei casi si tratta di tumori benigni, mentre i VIPomi pancreatici sono maligni in almeno il 50-60% dei casi. Sono, per lo più, neoplasie solitarie e di grosse dimensioni [9,15,29,37-39].

I glucagonomi sono tumori rari delle cellule alfa-insulari tanto che ne sono riportati in letteratura poco più di 400 casi. Tipicamente si presentano in soggetti di mezza età con una sindrome clinica caratterizzata da diabete mellito, eritema necrolitico migrante, glossite o stomatite angolare, diarrea, calo ponderale e anemia. La prevalenza è leggermente maggiore nel sesso femminile (55%) rispetto che tra i maschi, si tratta di tumori per lo più solitari e di grosse dimensioni (5-10 cm) al momento della diagnosi, con metastasi epatiche già presenti nel 43-82% dei casi. La maggior parte dei glucagonomi si localizza nel pancreas, anche se ne è stato descritto almeno un caso associato alla sindrome clinica tipica localizzato nel duodeno. Sono multipli solo nel 10-12% dei pazienti e raramente si associano a una sindrome familiare [9,29,40,41].

I somatostatini sono tumori neuroendocrini costituiti in modo predominante o esclusivo da cellule D che producono somatostatina. Queste neoplasie rappresentano meno del 5% dei tumori endocrini del pancreas. Sono solitari nella maggior par-

te dei casi e hanno dimensioni variabili tra 1,5 e 10 cm. Si localizzano nel pancreas nel 50-75% dei casi; le altre sedi più frequenti sono l'ampolla di Vater e il duodeno. Metastasi sono già presenti al momento della diagnosi nel 92% dei pazienti con tumori pancreatici e nel 69% di quelli con localizzazioni intestinali. La sindrome clinica caratteristica è rappresentata da diabete, colelitiasi, diarrea e steatorrea, ipocloridria e anemia. In circa la metà dei pazienti è stata segnalata un'associazione con altre endocrinopatie (sindrome MEN I e MEN II) [9,29,42,43].

I GRFomi sono tumori che secernono grosse quantità di *growth hormone releasing factor* (GRF) che è causa di acromegalia. Essi originano nel pancreas nel 30% dei casi, nei polmoni nel 53% dei casi e nel piccolo intestino nel 10% dei casi. I GRFomi pancreatici sono multipli nel 30% dei pazienti e, in tal caso, risultano sempre associati a una sindrome MEN I. Si tratta, in genere, di grossi tumori con metastasi presenti nel 30% delle localizzazioni pancreatiche [9,43]. Sono state pubblicate in letteratura sporadiche segnalazioni di tumori insulari secernenti altre sostanze, per esempio ACTH, paratormone, colecistochinina, GIP [9,10].

I tumori secernenti polipeptide pancreatico (PPomi) o neurotensina (neurotensinomi) non causano, di solito, una sindrome clinica distinta e vengono in genere raggruppati insieme con i tumori endocrini pancreatici non funzionanti [9,10].

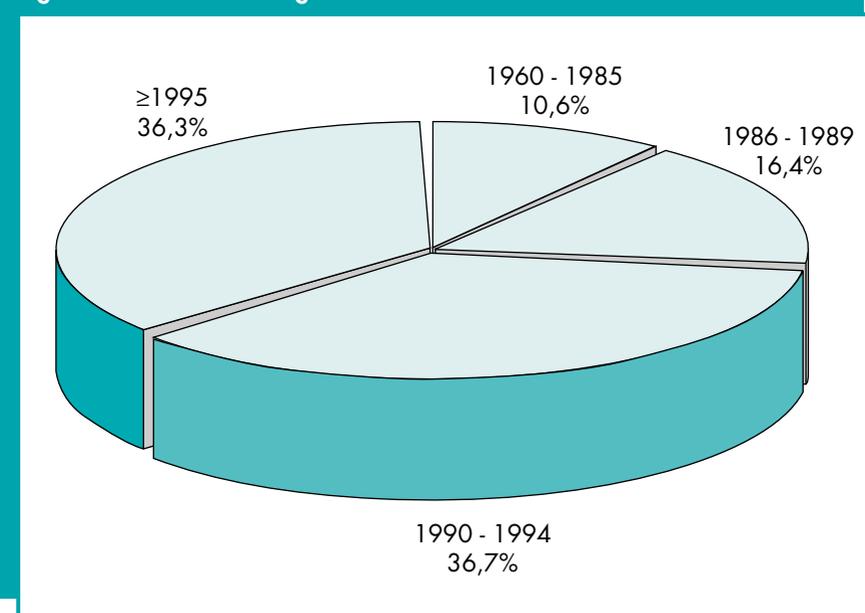
Dal 1995, con l'avvio del Progetto GEP ad opera di un gruppo interdisciplinare di specialisti (clinici chirurgi, endocrinocirurghi, endocrinologi e gastroenterologi) si è perseguito, per lo meno inizialmente, l'obiettivo di creare una banca dati nazionale di queste neoplasie, onde uscire, come precedentemente illustrato, dall'aneddoticità che troppo spesso ha caratterizzato tali casistiche per l'esiguità numerica dei pazienti valutabili. Si auspica, in tal modo, di riuscire a ottenere una fotografia di tipo clinico-epidemiologico di come si presenta e si affronta in Italia questa patologia.

Materiali

I 226 pazienti portatori di neoplasie neuroendocrine a sede pancreaticata, hanno rappresentato il 48,1% del totale dei 470 casi arruolati nel Progetto GEP. I casi di tumori GEP a sede pancreaticata sono stati in seguito suddivisi in due grandi gruppi: 118 tumori endocrini pancreatici non funzionanti (52,2%) e 108 tumori associati a una sindrome funzionale (47,8%).

L'analisi statistica delle differenze è stata eseguita utilizzando il test esatto di Fisher e il test χ^2 , mediante Stats Direct 2.0.

Figura 1 - Anno della diagnosi

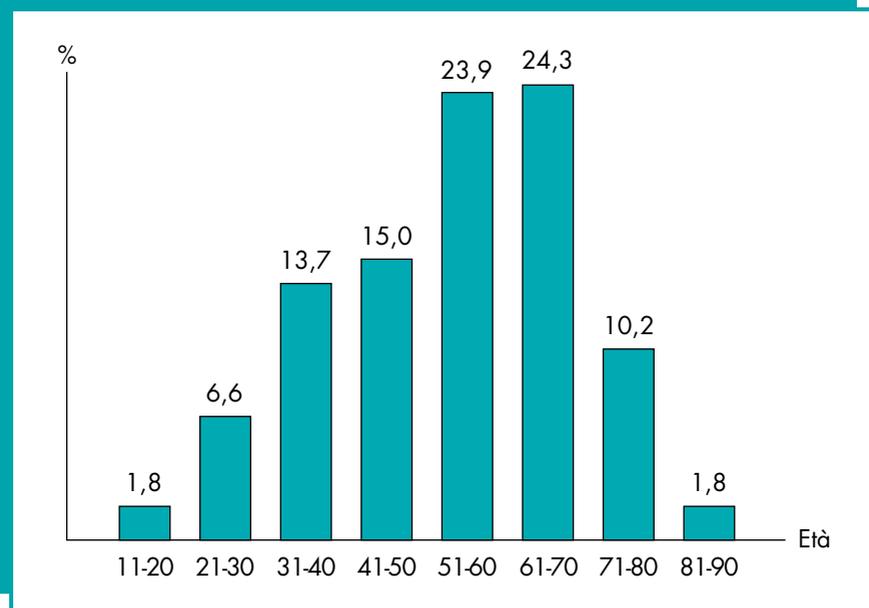


Risultati

Dati clinico-epidemiologici: il 36,3% delle diagnosi è stato posto tra il 1995 e il 1998, il 36,7% tra il 1990 e il 1994, il 16,4% tra il 1986 e il 1989, mentre solo 24 diagnosi (10,6%) sono state poste tra il 1960 e il 1985 (Figura 1). Se consideriamo separatamente il gruppo dei tumori funzionanti e non funzionanti si può osservare come solo il 17% delle diagnosi di neoplasie non funzionanti sia stato posto prima del 1990, con una differenza statisticamente significativa rispetto al 37% delle diagnosi di neoplasie associate a sindrome funzionale individuate prima del 1990 ($p=0,0093$).

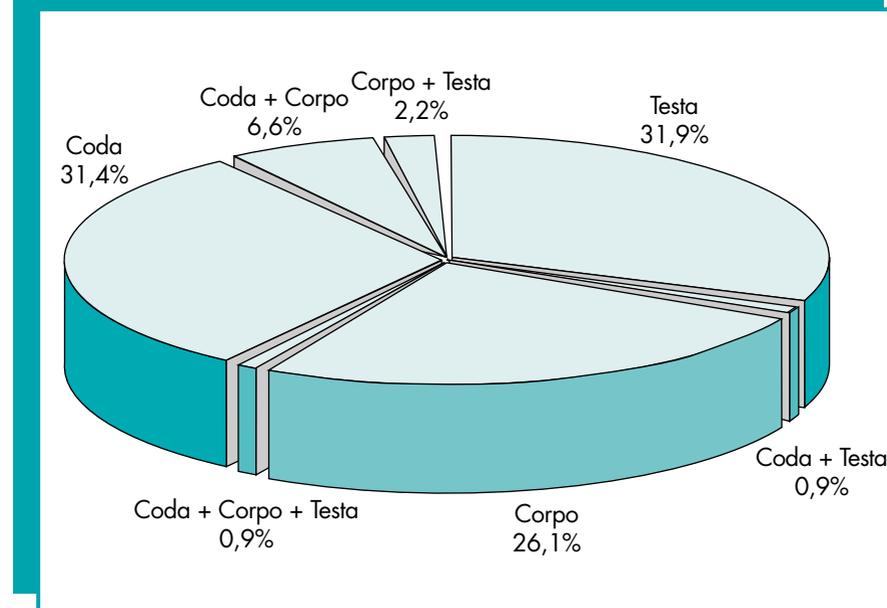
È risultato che i pazienti avevano un'età media di $52,8 \pm 15,3$ anni (range: 14 e 87 anni), che 99 di essi erano di sesso maschile (43,8%) e 127 di sesso femminile (56,2%), con un rapporto M:F di 1:1,28. La distribuzione per età alla diagnosi, illustrata nella Figura 2 per l'intera popolazione studiata, è risultata sostanzialmente sovrapponibile nel gruppo di pazienti con tumori funzionanti rispetto a quella dei pazienti con tumori non funzionanti. Solo nella fascia di età compresa fra 61 e 70 anni, sono stati diagnosticati il

Figura 2 - Et  alla diagnosi, suddivisa per fasce



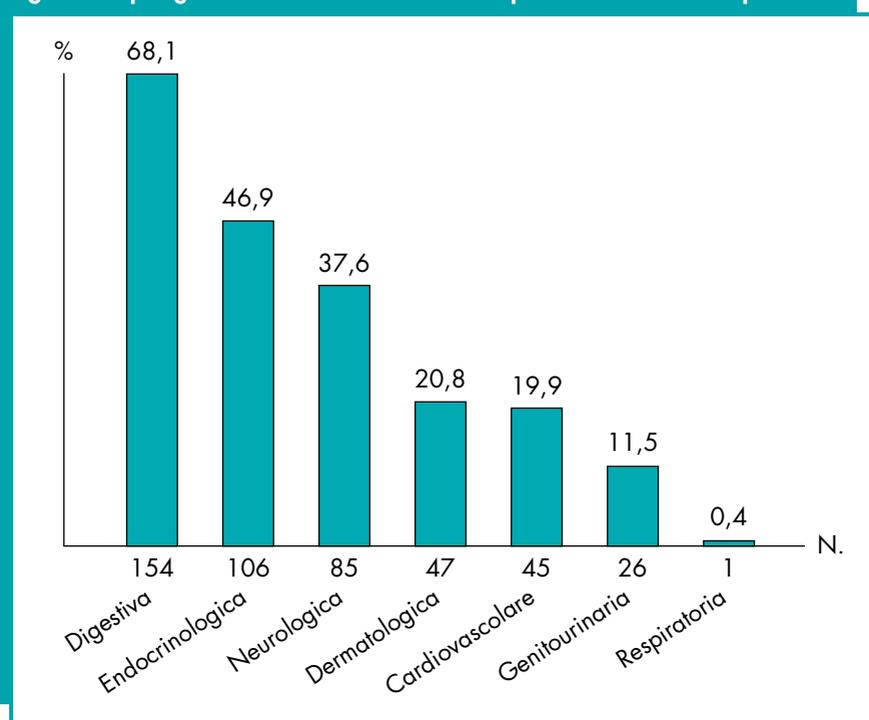
34,7% dei tumori non funzionanti contro il 14,8% di quelli funzionanti ($p=0,0073$). Undici pazienti (4,9%), di cui uno solo con tumore non funzionante, hanno manifestato la propria neoplasia nell'ambito di una sindrome MEN I, mentre nel 95,1% dei pazienti la malattia si   presentata in forma sporadica. Nel 28,0% dei casi in cui il dato   risultato disponibile (200 pazienti)   stata evidenziata una familiarit  generica per neoplasia, riferita in 26 casi (13%) a una familiarit  per neoplasie dell'apparato digerente, in 9 casi (4,5%) per neoplasie dell'apparato respiratorio e in 4 casi (2%) per tumori genito-urinari. La familiarit  oncologica dei pazienti del gruppo con tumori funzionanti   risultata presente solo nel 23,2% dei casi rispetto al 33,7% osservato tra i portatori di tumori non funzionanti; tale differenza non si   dimostrata statisticamente significativa ($p=0,2921$). La sede in rapporto alla distribuzione di frequenza dei tumori endocrini pancreatici   riportata nella Figura 3: la testa (31,9%) e la coda (31,4%) del pancreas sono risultate le sedi pi  frequenti, seguite dal corpo pancreatico in 59 casi (26,1%). Solo in 24 pazienti (10,6%) la patologia ha mostrato di interessare due o pi  regioni dell'organo, in al-

Figura 3 - Frequenza e sedi colpite da tumori NE pancreatici



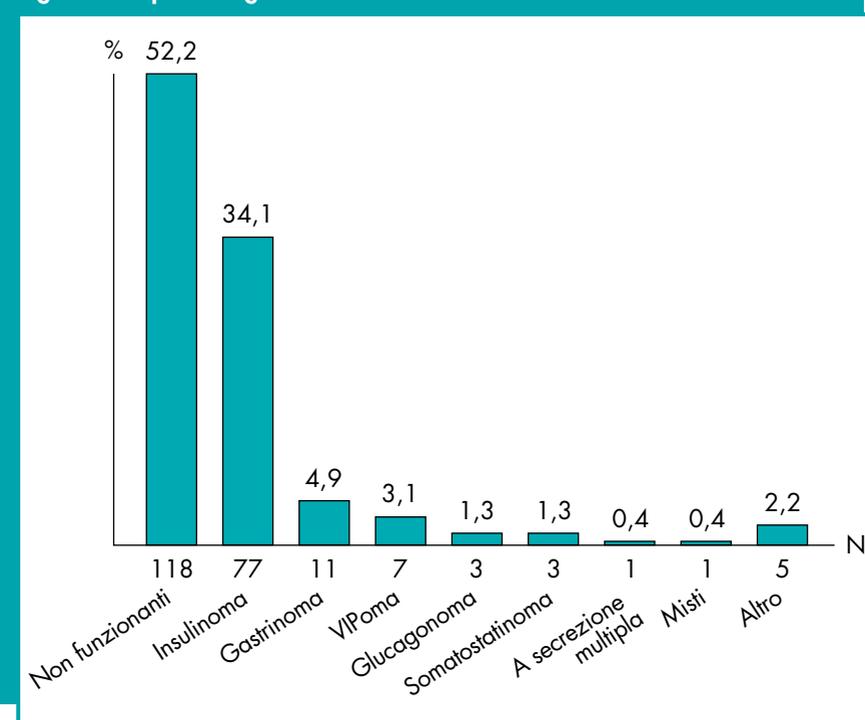
ternativa nel caso in cui le neoplasie sono risultate multiple (22 casi, pari al 9,7%) oppure allorch  la massa tumorale, bench  unica, aveva interessato due aree adiacenti della ghiandola (2 casi). Considerando il gruppo delle neoplasie endocrine del pancreas nel loro insieme, la sintomatologia di presentazione   risultata rappresentata pi  frequentemente (68,1%) da sintomi correlati all'apparato digerente (154 pazienti), seguiti in ordine decrescente di frequenza da sintomi endocrinologici (46,9%), neurologici (37,6%), dermatologici (20,8%), cardiovascolari (19,9%), e da altri sintomi (11,9%) (Figura 4). Fra i sintomi digestivi il pi  rappresentato   stato il dolore addominale in 94 casi (41,6%), fra quelli endocrinologici le crisi ipoglicemiche in 70 pazienti (31%), fra quelli neurologici l'obnubilazione mentale in 49 (21,7%), mentre tra quelli dermatologici le ipersudorazioni in 33 (14,6%).   evidente come, per , il peso di questi dati clinici cambi in maniera radicale qualora vengano considerati separatamente il gruppo di pazienti con sindrome funzionale da quello senza tale sindrome. Nel

Figura 4 - Tipologia e distribuzione dei sintomi nei pazienti con tumori NE pancreatici



gruppo dei 108 pazienti con tumori funzionanti, la sintomatologia digestiva rilevata in 60 pazienti (55,6%) con il dolore addominale presente solo in 21 casi (19,4%), ha mostrato di essere terza per frequenza dopo i sintomi endocrinologici (80,6%) e quelli neurologici (69,4%) rappresentati, per lo più, da sintomi correlati a riduzione dei livelli glicemici: crisi ipoglicemiche in 69 pazienti (63,9%), obnubilazione mentale in 48 (44,4%), perdita di coscienza in 34 (31,5%) e vertigini in 27 (25%). La diarrea, che rappresenta un sintomo gastroenterologico importante, in questo gruppo di tumori è risultata presente soltanto in 17 pazienti (15,7%). Al contrario, nel gruppo dei 118 pazienti con tumori non funzionanti la sintomatologia digestiva si è dimostrata assolutamente predominante (72%) manifestandosi prevalentemente con dolore addominale in 67 casi (56,8%), mentre la diarrea è stata segnalata solo in 7

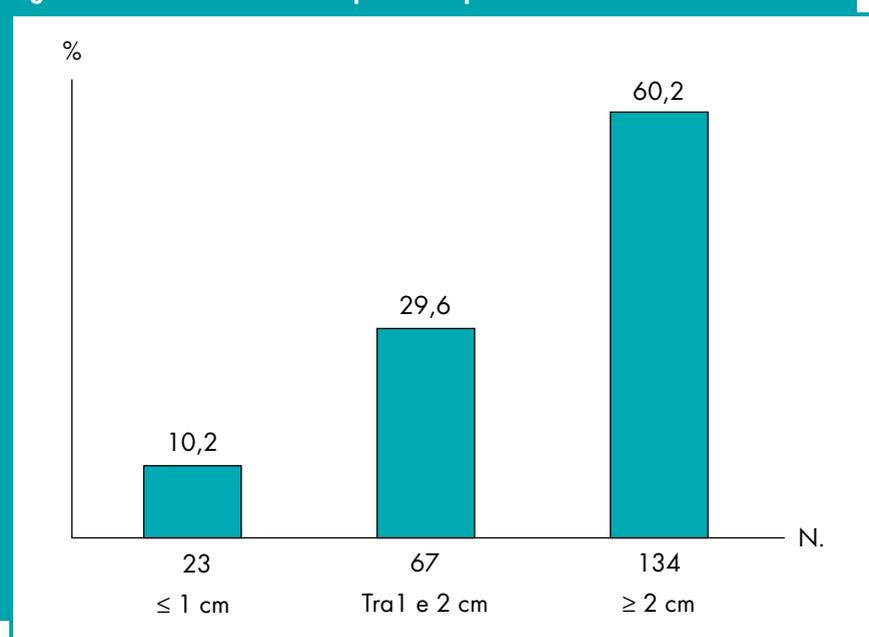
Figura 5 - Tipo istologico



casi (5,9%). Le differenze sintomatologiche fra i due gruppi sono risultate differenti in maniera altamente significativa per quanto concerne il dolore addominale ($p=0,0002$), la sintomatologia endocrinologica e neurologica ($p=0,0001$) e anche, sia pure ai limiti della significatività, per la diarrea ($p=0,0533$).

Dati anatomopatologici: i diversi tipi di neoplasie endocrine riscontrati sono riassunti nella Figura 5, in cui si evidenzia come i tumori endocrini non funzionanti siano i più frequenti in assoluto (118 casi, pari al 52,2%), seguiti a distanza dagli insulinomi (77 casi, pari al 34,1%) e dai gastrinomi (11 casi, 4,9%). Tra le forme più rare possono essere segnalati i 7 VIPomi (3,1%), i 3 glucagonomi (1,3%) e i 3 somatostatini (1,3%). Nel 60,2% dei casi si è trattato di tumori >2 cm, mentre solo il 10,2% dei pazienti

Figura 6 - Dimensioni delle neoplasie NE pancreatiche



ha mostrato neoplasie di dimensioni uguali o inferiori a 1 cm e 67 pazienti (29,6%) tumori di dimensioni comprese tra 1 e 2 cm (Figura 6). I tumori > 2 cm sono stati significativamente più frequenti ($p=0,0027$) nel gruppo dei non funzionanti, mentre quelli < 1 cm e tra 1 e 2 cm sono stati significativamente più frequenti (rispettivamente con $p=0,0203$ e con $p=0,001$) tra i funzionanti. Le lesioni sono risultate multiple in 22 casi (9,7%), di cui 21 nel gruppo dei funzionanti ($p<0,0001$). Un'invasività locale è stata segnalata nel 38% dei casi, mentre nel 41,1% dei casi sono risultate presenti metastasi al momento della diagnosi. Le localizzazioni metastatiche sono apparse così suddivise: epatiche (33%), linfonodali (37%), epatiche e linfonodali (30%). Sia l'invasività locale sia le metastasi si sono dimostrate presenti con maggiore frequenza nel gruppo dei tumori non funzionanti (54,2% e 52,5%, rispettivamente), rispetto che nel gruppo dei tumori funzionanti (19,4% e 25,9%) con differenze che sono apparse in entrambi i casi statisticamente significative (rispettivamente $p=0,0042$ e $p=0,01$).

La diagnosi anatomopatologica, in accordo anche con la classificazione dell'OMS del 2000 [3], è stata basata sul pattern morfologico di questi tumori, che in molti casi è ben riconoscibile e non richiede indagini aggiuntive. A partire dalla fine degli anni '70, l'immunohistochimica ha in buona misura sostituito le tecniche istochimiche tradizionali (per es., Grimelius). Nella nostra casistica l'immunohistochimica si è resa disponibile in 166 pazienti su 226 (73,5%). Il marcatore generale di differenziazione neuroendocrina più frequentemente utilizzato è stata la cromogranina A, risultata positiva nel 68,1% dei casi (113/166), al secondo posto si rinviene la NSE, risultata positiva in 84 tumori e, a distanza, il polipeptide pancreatico e la sinaptofisina, positivi rispettivamente in 27 e 25 casi.

Tra i marcatori specifici per determinati prodotti ormonali, in questo gruppo di neoplasie, sono risultati positivi gli anticorpi anti-insulina in 72 casi, anti-glucagone in 43 casi, anti-somatostatina in 32, anti-gastrina in 19, anti-proinsulina in 10, anti-VIP in 9, anti-serotonina in 8, ma una sindrome clinica da gastrinoma è risultata presente solo in 11 casi, da glucagonoma e somatostatinoma in 3 casi, rispettivamente, e infine una sindrome di Verner-Morrison è stata segnalata soltanto in 7 pazienti. Nel gruppo dei tumori funzionanti il marcatore risultato più frequentemente positivo è stata l'insulina (59/108), seguita dalla cromogranina A (44 casi) e dalla NSE (32 casi), mentre la cromogranina A è risultata positiva in 69 casi di neoplasie non funzionanti, seguita dalla NSE positiva in 52 casi, dalla sinaptofisina in 21 e dal PP in 18 casi. Tra i marcatori specifici una positività per anticorpi anti-glucagone è stata osservata in un numero sorprendentemente alto di casi (31 pazienti) non associata ad alcuna sindrome funzionale.

I recettori per il progesterone sono risultati positivi in 19 casi e la valutazione dell'attività proliferativa a mezzo dell'anticorpo anti-Ki67 è stata eseguita solo in 47 casi (20,8%), per lo più nel gruppo dei tumori non funzionanti (32/118, pari al 27,1%). Ancora più raramente (14 casi) è stata eseguita l'immunohistochimica con anticorpi monoclonali anti-PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), impiegato come indice di proliferazione cellulare.

Diagnosi di laboratorio: i comuni esami ematochimici non hanno fornito, come era facile prevedere, informazioni rilevanti da un punto di vista diagnostico, nel gruppo dei tumori non funzionanti, anche se un'alterazione dei valori glicemici è stata segnalata in 28 casi (23,7%), mentre alterazioni della calcemia in 4 (3,4%), e della potassiemia solo in 2 casi (1,7%). L'albuminemia è risultata ridotta in 14 pazienti (11,9%).

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

Generali	Dosaggio eseguito/ N. pazienti totale (%)	Valori aumentati (N. pazienti)	%
NSE	60/226 (26,5)	12	20
Polipeptide pancreatico	14/226 (6,2)	6	42,9
Cromogranina A	3/226 (1,3)	2	66,7
Sostanza P	2/226	0	-
Specifici	N. pazienti	Valori aumentati (N. pazienti)	%
Insulina	110	62	56,4
Gastrina	78	24	30,8
Peptide C	73	38	52,1
Glucagone	39	9	23,1
PTH	36	7	19,4
ACTH	31	2	6,5
Cortisolo	30	2	6,7
GH	29	4	13,8
Calcitonina	26	4	15,4
VIP	21	6	28,6
Somatostatina	11	3	27,3

Nei pazienti con sindrome funzionale sono state ovviamente più frequenti le alterazioni dei parametri metabolici: la glicemia è apparsa alterata in 83 casi (76,9%), la calcemia in 12 casi (11,1%) e la potassiemia in 9 (8,3%), ma la differenza è risultata statisticamente significativa solo nel caso della glicemia ($p < 0,0001$). Inoltre abbiamo riscontrato una glicosuria in 3 casi e una cortisoloria aumentata in altri 3. Per quanto concerne i marcatori generali e specifici di neoplasia neuroendocrina, i dosaggi più frequentemente utilizzati e i loro risultati sono riportati nella Tabella 2. Il marcatore generale circolante più frequentemente ricercato è stata la NSE, peraltro dosata solo in 60 casi su 226 (26,5%) che è risultata patologica soltanto in 12 di essi (20%). Il polipeptide pancreatico è stato dosato in un piccolo numero di casi

Tabella 3 - Marker circolanti di neoplasia neuroendocrina valutati nei pazienti affetti da tumori funzionanti e non funzionanti

Generali	Tumori funzionanti		Tumori non funzionanti	
	Valori aumentati N.	%	Valori aumentati N.	%
NSE	3/16	18,8	8/39	20,5
Polipeptide pancreatico	4/10	40	2/4	50
Cromogranina A	1/2	50	1/1	100
Sostanza P	0/2	0	-	-
Specifici				
Insulina	59/76	77,6*	2/31	6,5*
Gastrina	12/35	34,3	10/40	25
Peptide C	37/50	74**	1/22	4,5**
Glucagone	7/24	29,2	2/15	13,3
PTH	4/21	19	2/12	16,7
Cortisolo	1/24	4,2	1/6	16,7
ACTH	1/21	4,8	1/8	12,5
GH	1/18	5,6	1/8	12,5
Calcitonina	2/11	18,2	2/12	16,7
VIP	6/15	40	0/6	-
Somatostatina	3/8	37,5	0/3	-

* Test esatto di Fisher: $p < 0,0001$
 ** Test esatto di Fisher: $p = 0,000$

(6,2%) ed è risultato patologico in 6 di questi (42,9%), mentre la cromogranina A plasmatica è stata dosata solo in 3 pazienti (1,3%) ed è risultata significativamente aumentata solo in 2 (66,7%).

Tra i marcatori ormonali specifici, insulina, gastrina e peptide C sono stati di gran lunga quelli più frequentemente ricercati e sono risultati patologici in un numero consistente di casi (Tabella 2). La Tabella 3 illustra il confronto dei marcatori circolanti tra i due gruppi di pazienti con tumori funzionanti e non funzionanti. Non sono state dimostrate differenze significative per quanto concerne i marcatori generali, men-

tre sono evidenti alcune differenze tra i due gruppi per quanto riguarda i marcatori specifici: valori di insulinemia e di C-peptide aumentati sono stati riscontrati rispettivamente nel 77,6 e nel 74% dei pazienti con sindrome funzionale, ma solo nel 6,5% e nel 4,5% di quelli senza sindrome funzionale ($p < 0,0001$ e $p < 0,0003$, rispettivamente). I dosaggi del VIP e della somatostatina sono risultati patologici nel 40 e nel 37,5% dei pazienti con sindrome funzionale e in nessun caso nei pazienti senza sindrome funzionale. Curiosamente, invece, non vi sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i dosaggi patologici di gastrina e glucagone. È verosimile tuttavia che la determinazione della gastrina sia stata effettuata per valutare, oltre ai pazienti con sospetto gastrinoma, anche pazienti con gastrite atrofica.

In questa serie di neoplasie neuroendocrine pancreatiche, il test funzionale più frequentemente utilizzato è stato il test del digiuno, risultato positivo in tutti i 38 pazienti valutati. Il test da carico orale di glucosio, la cui utilità per la diagnosi di insulinoma viene attualmente negata, è stato tuttavia usato in 17 pazienti e definito positivo in 8 di essi (47,1%). Tra i test di stimolo, impiegati nel sospetto di una sindrome di Zollinger-Ellison, quello alla secretina è risultato positivo in 7 su 11 pazienti (63,6%) e il test con infusione di calcio in 3 su 4 (75%). Per lo stimolo alla secrezione di insulina, nel sospetto di un insulinoma, sono stati utilizzati sporadicamente il test al glucagone (positivo in 7 casi su 8) e il test all'arginina (positivo in 1 caso su 2). Più specifici ma sempre poco utilizzati sono stati i test di soppressione, in particolare quello al diazossido, risultato positivo in 10 su 14 pazienti (71,4%), il test all'octreotide, positivo in 6 su 11 (54,5%) e, infine, il test di soppressione di peptide C, positivo in 7 pazienti su 8 (87,5%). La quasi totalità di questi test dinamici è stata effettuata nel gruppo dei pazienti con sindrome funzionale.

Diagnostica per immagini: le tecniche d'immagine utilizzate per una diagnosi di localizzazione e una stadiazione delle neoplasie sono riportate nella Tabella 4, in ordine decrescente di frequenza d'utilizzo, con le relative percentuali di positività dell'indagine nell'individuare correttamente la neoplasia primitiva e/o le metastasi. Nella Tabella 5 sono invece riportati i risultati delle stesse metodiche d'immagine suddividendo i pazienti in due gruppi, con e senza metastasi. La maggior parte delle tecniche utilizzate, cioè tomografia computerizzata (TC), ecografia (US), arteriografia, risonanza magnetica nucleare (RMN) e octreoscan, presentano un evidente trend nel senso di una sensibilità più elevata nel rilevare la malattia metastatica (spe-

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

Tecniche	Risultato				Totale
	Positività		Negatività		
	N.	%	N.	%	
TAC	158	83,6	31	16,4	189
Ecografia	148	79,1	39	20,9	187
Arteriografia	87	77,0	26	23,0	113
RMN	38	76,0	12	24,0	50
Ecografia intraoperatoria	45	91,8	4	8,2	49
Octreoscan	33	73,3	12	26,7	45
Endoscopia digestiva	14	41,2	20	58,8	34
Rx tubo digerente	5	20,0	20	80,0	25
Ecoendoscopia	21	91,3	2	8,7	23
ERCP	6	66,7	3	33,3	9
Altra scintigrafia	2	50,0	2	50,0	4
Cateterismo portale	3	100,0	-	-	3

Tabella 5 - Tecniche d'immagine nei pazienti con neoplasie NE pancreatiche: risultati a seconda della presenza o assenza di metastasi

Tecniche	Presenza di MTS		Assenza di MTS	
	Positività		Negatività	
	N.	%	N.	%
TAC	81/85	95,3	77/104	74
Ecografia	76/80	95	71/106	67
Arteriografia	32/34	94,1	55/78	70,5
RMN	17/17	100	21/33	63,6
Ecografia intraoperatoria	12/13	92,3	33/36	91,7
Octreoscan	17/18	94,4	16/27	59,3
Ecoendoscopia	9/10	90	11/12	91,7

Tabella 6 - Tecniche d'immagine nei pazienti con neoplasie NE pancreatiche: risultati nei due gruppi di tumori funzionanti e non funzionanti

Tecniche	Tumori pancreas funzionanti		Tumori pancreas non funzionanti	
	Positività		Positività	
	N.	%	N.	%
TAC	55/85	68,3	92/94	97,9
Arteriografia	60/83	72,3	21/24	87,5
Ecografia	47/81	58*	93/98	94,9*
Ecografia intraoperatoria	34/38	89,5	11/11	100
RMN	22/34	64,7	13/13	100
Octreoscan	17/26	65,4	14/17	82,4
Ecoendoscopia	13/15	86,7	7/7	100
Cateterismo portale	3/3	100	-	-

* Test χ^2 : p = 0,0458

cie quella epatica) che non la neoplasia primitiva. Infatti, nei pazienti con presenza di metastasi la positività della TC e dell'ecografia sono state rispettivamente del 95,3% e del 95%, contro il 74% e 67% nel gruppo senza metastasi. Arteriografia, RMN e octreoscan sono risultati positivi nel gruppo con malattia metastatica rispettivamente nel 94,1%, nel 100% e nel 94,4%, versus il 70,5%, il 63,6% e il 59,3% nel gruppo senza metastasi, ma nessuna di queste differenze ha raggiunto la significatività statistica, contrariamente a quanto avevamo osservato almeno per l'ecografia, nella nostra casistica di neoplasie endocrine a sede non pancreatica [6].

Nella Tabella 6 sono confrontati i risultati delle stesse metodiche diagnostiche nei due gruppi di tumori funzionanti e non funzionanti. La sensibilità di tutte le metodiche considerate è risultata superiore nel gruppo dei tumori non funzionanti, ma una significatività statistica è stata raggiunta solo dall'ecografia (p=0,0458). Sono stati segnalati ancora 3 casi in cui è stato utilizzato il cateterismo venoso portale per la localizzazione di un tumore pancreatico funzionante, che ha avuto esito positivo in tutti i pazienti. Se scomponiamo ulteriormente i dati relativi alla diagnostica per immagini, suddivisi per presenza o assenza di metastasi, nei due gruppi con e senza sindrome funzionale (Tabella 7), pos-

Tabella 7 - Tecniche d'immagine nei pazienti con neoplasie NE pancreatiche: risultati nei due gruppi di tumori funzionanti e non funzionanti, a seconda della presenza o meno di metastasi

Tecniche	Tumori funzionanti				Tumori non funzionanti			
	Mts presenti		Mts assenti		Mts presenti		Mts assenti	
	Positività		Positività		Positività		Positività	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
TAC	23/26	88,5	35/59	59,3	51/51	100	41/43	95,3
Arteriografia	15/17	88,2	45/66	68,2	11/11	100	10/12	83,3
Ecografia	20/24	83,3	27/57	47,4	49/49	100	43/48	89,6
Eco intraoperat.	7/8	87,5	27/30	90	5/5	100	6/6	100
RMN	7/7	100	15/27	55,6	8/8	100	5/5	100
Octreoscan	7/7	100	10/19	52,6	8/9	88,9	6/8	75
Ecoendoscopia	6/7	85,7	6/7	85,6	3/3	100	4/4	100

siamo osservare che la sensibilità maggiore delle metodiche d'immagine per i tumori metastatici è risultata presente solo nel gruppo delle neoplasie endocrine non funzionanti. Nelle Tabella 8 sono messi a confronto i dati di utilizzo e i risultati delle singole metodiche d'immagine, a seconda del periodo in cui le diagnosi sono state poste.

Approccio terapeutico: 207 pazienti su 226 (91,6%) sono stati sottoposti a terapia chirurgica (Tabella 9), che in 136 casi (60,2%) è stata la sola modalità di trattamento, mentre è stata associata a terapia medica nel 33,6% dei casi. La terapia farmacologica da sola è stata utilizzata soltanto in 14 casi (6,2%).

La terapia chirurgica ha permesso una rimozione completa della neoplasia nel 75,8% dei casi, mentre una chirurgia di *debulking* con rimozione solo parziale della massa tumorale, ha trovato applicazione in 25 casi (12,1%) e un intervento soltanto palliativo o esplorativo, senza alcuna rimozione di tessuto tumorale è stato eseguito in altri 25 pazienti (12,1%). Il trattamento chirurgico ha portato a una completa eliminazione dei sintomi in 164 pazienti (79,2%). Una resezione pancreatica è stata eseguita in 113 casi (54,6%), un'enucleoresezione in 45 (21,7%), una duodenocefalopancreasectomia in 29

Tabella 8 - Tecniche d'immagine e risultati nei pazienti con neoplasie NE pancreatiche, suddivisa per anno di diagnosi

Tecniche	1960/1985		1986/1989		1990/1994		≥ 1995	
	Positività		Positività		Positività		Positività	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Ecografia	16/21	71,2	25/33	75,8	49/62	79	58/70	82,9
TAC	15/17	88,2	26/31	83,9	50/65	76,9	65/73	89
Arteriografia	11/14	78,6	17/21	81	33/42	78,6	25/35	71,4
Eco intraoper.	-	-	14/14	100	17/21	81	14/14	100
RMN	-	-	1/1	100	22/30	73,3	14/18	77,8
Octreoscan	2/2	100	2/2	100	9/12	75	19/27	70,4
Ecoendoscopia	1/1	100	2/2	100	12/13	92,3	6/7	85,7
Cateter. portale	3/3	100	-	-	-	-	-	-

Tabella 9 - Terapia impiegata nei pazienti con neoplasie NE pancreatiche

Tecniche	Pancreas		Funzionanti		Non funzionanti	
	N.	%	N.	%	N.	%
Chirurgia	207/226	91,6	103/108	95,4	95/118	80,5
Farmaci	90/226	39,8	41/108	38	49/118	41,5
Chemoembolizzazione	17/226	7,5	5/108	4,6	11/118	9,3
Endoscopia	4/226	1,8	-	-	2/118	1,7
Alcolizzazione	2/226	0,9	1/108	0,9	1/118	0,8

(14%) e, infine, si è proceduto a una resezione di metastasi epatiche in 12 casi (5,8%). 90 pazienti (39,8%) sono stati sottoposti a terapia farmacologica (Tabella 9), da sola (6,2%) o in associazione con la chirurgia (33,6%): i farmaci più frequentemente utilizzati sono stati gli analoghi della somatostatina (36 pazienti, pari al 15,9%), seguiti dai citostatici in 22 casi (9,7%) e dagli antisecretivi gastrici (inibitori della pompa protonica

o H₂-antagonisti) in 18/226 pazienti (8%). Del tutto sporadico è stato l'utilizzo dell'alfa-interferone (6,2%). Gli analoghi della somatostatina sono stati usati da soli in 17/36 pazienti (47,2%), mentre in un terzo dei casi (12 casi) sono stati associati a chemioterapia e in 6 all'alfa-interferone. Gli analoghi della somatostatina sono stati usati più frequentemente (69,4%) in pazienti senza sindrome funzionale.

Nella Tabella 9 sono anche confrontati i tumori funzionanti e non per quanto concerne i tipi di trattamento applicato. Tipologia e risultati del trattamento sono del tutto sovrapponibili fra i due gruppi. Altre modalità di approccio terapeutico in questa serie di neoplasie endocrine pancreatiche sono state la radiologia interventistica (17 chemoembolizzazioni e 2 alcolizzazioni di lesioni epatiche) e un trattamento endoscopico palliativo in 4 casi.

Discussione

In questo lavoro, che rientra nell'ambito del Progetto GEP, abbiamo preso in considerazione le neoplasie neuroendocrine a sede pancreatica, quelle classicamente definite neoplasie a cellule insulari, sebbene, come accennato, la loro esatta origine non sia stata dimostrata [11,12] e alcuni dati sembrano suggerire un'origine dutturale [44]. I tumori endocrini del pancreas vengono classificati come "funzionanti" se si associano a una sindrome clinica causata dalla secrezione ormonale del tumore e "non funzionanti" quando hanno le caratteristiche istologiche dei tumori endocrini, ma non si associano a una sindrome clinica né a un'elevata concentrazione plasmatica di ormoni [9]. Per anni i tumori funzionanti sono stati definiti con il nome dell'ormone che era causa della sindrome clinica, associato al suffisso -oma (insulinoma, gastrinoma ecc.). In Europa, fin dal 1994, è stato proposto di sostituire questi termini 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 [8]. Tale impostazione classificativa è stata ripresa nella nuova classificazione dei tumori endocrini dell'OMS, pubblicata nel 2000 [3]. Essa suddivide i tumori neuroendocrini GEP in rapporto alla sede di insorgenza e quelli pancreatici in tumori endocrini ben differenziati confinati al pancreas, a comportamento benigno o indefinito, in carcinomi endocrini ben differenziati (basso grado di malignità) con invasione locale e/o metastasi, clinicamente funzionanti o non funzionanti e in carcinomi endocrini scarsamente differenziati (alto grado di malignità), di regola clinicamente non funzionanti [3]. Anche questa nuova classificazione prende quindi in considerazione le dimensioni del tumore, il grado di differenziazione, la produzione ormonale e l'eventuale angioinvasione.

Poiché la nostra casistica va indietro di oltre 30 anni, non abbiamo potuto prescindere dai termini classicamente e tuttora ampiamente utilizzati nella pratica clinica. Proprio il lungo arco temporale contemplato, offre lo spunto per una prima considerazione: solo il 10,6% dei casi è stato diagnosticato nei primi 25 anni (1960-1985), mentre l'89,4% delle diagnosi è stato posto tra il 1986 e il 1998 e, in particolare, il 73% della casistica è stato raccolto negli ultimi 9 anni (1990-98). Solo il 6,6% delle diagnosi di tumori non funzionanti è stata posta nei primi 25 anni, contro il 15% dei funzionanti e ciò è ben comprensibile per la scarsa e tardiva sintomatologia di queste forme, che possono essere diagnosticate incidentalmente solo grazie all'affinamento della diagnostica per immagini. Una familiarità generica per neoplasia è risultata presente nel 28% dei casi, valore simile a quello (28,5%), che abbiamo riscontrato nella nostra casistica di tumori endocrini a sede GI. Tale familiarità è apparsa superiore per le forme non funzionanti (33,7%) rispetto che per quelle funzionanti (23,2%), ma la differenza non è stata statisticamente significativa ($p=0,29$). Quasi la metà dei casi ha presentato una familiarità per neoplasie dell'apparato digerente. Come già evidenziato nella nostra casistica di tumori endocrini a sede non pancreatico [6], anche le forme pancreatiche si associano a una sindrome MEN I solo nel 4,9% dei casi, una percentuale molto inferiore a quella segnalata in letteratura, che va dal 10% al 40% per i gastrinomi [45-47] e dal 5% al 10% per gli insulinomi [48,49]. I tumori endocrini non funzionanti sono risultati i più frequenti in questa casistica di neoplasie pancreatiche (118/226 casi, pari al 52,2%), seguiti dagli insulinomi (77 casi, 34,1%). Questi dati confermano una tendenza, già segnalata in letteratura [17-20], verso un aumento di frequenza dei tumori pancreatici non funzionanti nelle casistiche degli ultimi anni. Le ragioni di questo incremento non sono chiare, ma potrebbero essere legate a differenze nella definizione anatomo-clinica di queste neoplasie oppure a una maggiore consapevolezza della loro esistenza e quindi a un'augmentata attenzione diagnostica, favorita anche dalla sempre maggiore diffusione e sofisticatezza delle tecniche immunoistochimiche e di *imaging* diagnostico. Queste neoplasie sono per lo più sporadiche e si associano a una sindrome MEN I soltanto nello 0,8% dei casi, un dato simile a quello che abbiamo riscontrato per i carcinoidi GI [6]. Gli insulinomi si confermano il tipo istologico più frequente di tumori endocrini funzionanti del pancreas, mentre la proporzione insolitamente bassa di gastrinomi (4,9%) è in parte spiegata dal fatto che nella casistica globale del Progetto GEP (sede pancreatico e non), conformemente ai dati più recenti di letteratura [32-34], 19 dei 30 gastrinomi (63,3%) avevano sede extrapancreatica. Per quanto riguarda l'età al momento della diagnosi (Figura 2) è stato osservato un picco di incidenza nella sesta (23,9%) e nella settima (24,3%) decade di vita, mentre è risultato

un certo plateau di incidenza (tra 6,6 e 15%) nella terza, quarta, quinta e ottava decade. L'elevata percentuale di tumori con dimensioni > 2 cm (60,2%) correla con l'elevata frequenza di neoplasie non funzionanti, a diagnosi solitamente tardiva, e si associa con un'invasività locale all'atto della diagnosi nel 38% dei casi e con la presenza di metastasi in oltre il 40% dei pazienti. In effetti, il 78,8% dei tumori non funzionanti e il 38,9% dei funzionanti avevano dimensioni > 2 cm, con una differenza tra i gruppi statisticamente significativa ($p=0,0027$).

Per quanto riguarda le caratteristiche anatomopatologiche, il gruppo dei tumori non funzionanti si è distinto in maniera statisticamente significativa da quello dei pazienti con tumori funzionanti, per un minor numero di lesioni multiple e una frequenza significativamente maggiore di invasività locale e di metastasi epatiche e/o linfonodali. L'immunoistochimica è risultata disponibile nel 73,5% dei casi in esame e il marcatore generale di differenziazione endocrina più utilizzato è stata la cromogranina A, positiva in quasi il 70% dei casi. Essa, tuttavia, è stata applicata meno frequentemente nel gruppo dei tumori funzionanti ove si è preferito utilizzare direttamente un pannello di marcatori specifici come gli anticorpi anti-insulina, anti-glucagone, anti-somatostatina e anti-gastrina, che sono stati impiegati in ordine decrescente. Una positività per anticorpi anti-glucagone e anti-somatostatina è stata riscontrata in 43 e 32 casi, rispettivamente, e una positività per anticorpi anti-gastrina in 19 casi anche se una sindrome clinica da gastrinoma è stata segnalata solo in 11 casi e una sindrome da glucagonoma e somatostatina solo in 3 casi. Questi dati confermano che spesso le neoplasie endocrine pancreatiche sono caratterizzate dall'interessamento di diverse linee cellulari, con un'ipersecrezione pluri-ormonale, anche se poi la sindrome clinica è dovuta a un prodotto ormonale predominante o, in altri casi, non vi è addirittura alcuna manifestazione clinica (forme non funzionanti) [11,25,50]. È interessante notare che nella nostra casistica cominciano ad affacciarsi, sia pure su piccoli numeri anche se già superiori a quelli riscontrati sempre nell'ambito del Progetto GEP nella casistica di tumori a sede non pancreatico [6], test immunoistochimici per valutare l'attività proliferativa del tumore, come il Ki 67 (valutato nel 20,8% dei casi) o il PCNA (6,2%) o, più genericamente test che mirano al raggiungimento di indici prognostici ricercando, per esempio, i recettori per il progesterone che, se positivi, si assocerebbero a un comportamento più benigno e quindi a una migliore prognosi [51]. Da un punto di vista clinico, come era logico attendersi, differenze statisticamente significative tra i due gruppi di tumori funzionanti e non, sono state riscontrate nel corredo sintomatologico, dato che il dolore addominale è apparso significativamente

più frequente come sintomo di presentazione nei tumori endocrini non funzionanti, mentre i sintomi endocrinologici, neurologici e la diarrea sono apparsi significativamente più frequenti nei pazienti con sindrome funzionale.

Il laboratorio non ha fornito ausili sostanziali alla diagnostica di questo gruppo di neoplasie, fatto salvo il test del digiuno risultato positivo in tutti i pazienti con insulinoma valutati e i test di stimolo con secretina e calcio, risultati positivi nei due terzi dei pazienti con sospetta sindrome di Zollinger-Ellison. Questi test confermano quindi la loro utilità nella diagnostica di laboratorio dei tumori endocrini pancreatici funzionanti relativamente più frequenti nella pratica clinica. Tuttavia alcuni spunti di riflessione possono essere tratti anche da questi dati di laboratorio: glicemia, calcemia e potassiemia sono stati gli esami ematochimici più comunemente alterati e, logicamente, più frequentemente nei pazienti con sindrome funzionale. Il riscontro di un'alterazione di questi valori, anche in assenza di una sindrome clinica, deve dunque indurre a sospettare e ricercare possibili neoplasie endocrine associate a livello paratiroideo, ipofisario o surrenalico. Lo stesso dicasi per il riscontro di una cortisoloria aumentata in 3 pazienti con tumori pancreatici funzionanti. Il test da carico orale di glucosio, la cui utilità per la diagnosi di insulinoma trova pareri contrastanti in letteratura [52,53], è risultato positivo per la diagnosi in quasi il 50% dei casi in cui è stato utilizzato. Tra i test di stimolo e di soppressione, sempre meno utilizzati nella pratica clinica e impiegati in casi selezionati, che nella nostra casistica hanno dimostrato una buona accuratezza, si ricordano i test al glucagone, al diazossido, all'octreotide e il test di soppressione del peptide C.

Tra i marcatori generali circolanti di neoplasia neuroendocrina sorprende oggi l'utilizzo scarsissimo (solo 3 casi) del dosaggio della cromogranina A (aumentata in 2 pazienti, pari al 66,7%), ma ciò probabilmente è dovuto al fatto che tale dosaggio è entrato nella pratica clinica e si è diffuso a un numero sufficiente di centri in Italia solo successivamente. La NSE, nonostante la sua bassa sensibilità e specificità, è stata, per questo motivo, il marcatore generale circolante più frequentemente dosato (26,5% dei casi), confermando una ridotta sensibilità (20%). Il polipeptide pancreatico è stato proposto da alcuni Autori [54,55], oltretutto come marcatore ormonale specifico, anche come importante marcatore generale, che risulterebbe aumentato nel 25-70% dei pazienti con tumore endocrino pancreatico. Nella nostra esperienza è stato dosato soltanto in 14 casi, risultando significativamente aumentato in 6 (42,9%); sembrerebbe quindi più sensibile della NSE, ma il dato non raggiunge la significatività statistica, mentre non possiamo fare confronti con la cromogranina A per il numero troppo esiguo di casi.

Tra i marcatori ormonali specifici, insulina, gastrina e peptide C sono stati di gran lun-

ga quelli più frequentemente dosati e che sono anche risultati maggiormente patologici (Tabella 2). L'aumento di glucagone, paratormone, ACTH, cortisolo, GH e calcitonina in un sia pur piccolo numero di pazienti, indica l'opportunità di eseguire una valutazione poliendocrina in questo tipo di patologia, onde evidenziare possibili sindromi associate o anche la multipotenzialità della neoplasia in studio. Tra i due gruppi di pazienti con tumori funzionanti e non, non vi sono state differenze statisticamente significative per quanto concerneva i marcatori generali (NSE e PP), mentre sono apparse evidenti, e peraltro attese, alcune differenze per quanto atteneva marcatori specifici, come l'insulina e il peptide C, aumentati in modo significativamente più frequente nei pazienti con sindrome funzionale ($p < 0,0001$ e $p < 0,0003$, rispettivamente). I dosaggi del VIP e della somatostatina sono risultati patologici nel 40% e nel 37,5% dei casi valutati, solo nel gruppo con tumori funzionanti e in nessun caso degli altri. Curiosamente invece non vi sono state differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i dosaggi patologici di gastrina e glucagone, a nuova conferma del fatto che anche i tumori non funzionanti possono avere una secrezione ormonale specifica, sia pure non in grado di produrre, per molteplici motivi, una sindrome clinica.

La diagnostica per immagini ha un ruolo fondamentale nella gestione pretrattamento di questo gruppo di pazienti, nell'ottica di localizzare il tumore primitivo e di stadare la malattia, valutandone la diffusione locale, il coinvolgimento metastatico linfonodale e le metastasi a distanza (stadiazione TNM), al fine di pianificare una strategia di trattamento il più possibile stadio-mirata [56,57]. Le tecniche d'immagine in assoluto più utilizzate (circa nell'83% dei casi) sono state la tomografia computerizzata e l'ecografia. Nella metà dei pazienti è stata ancora utilizzata l'arteriografia, che trova oggi applicazione sempre meno frequente.

Ancora poco utilizzate, nella nostra esperienza, sono invece risultate alcune tecniche d'immagine che negli ultimi anni si sono imposte, avendo dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica in questo ambito clinico [56-61], vale a dire la RMN e, soprattutto, la scintigrafia dei recettori della somatostatina con octreotide marcato (octreoscan), impiegata solo nel 20% dei casi e l'ecoendoscopia (EUS), eseguita in soli 23 pazienti (10,2%). Complessivamente l'US è risultata positiva nel visualizzare la neoplasia in 148/187 casi (79,1%) e la TC in 158/189 (83,6%). Una sensibilità così elevata per queste due metodiche, specie considerando che la TC spirale non aveva ancora fatto la sua apparizione, è probabilmente giustificata dall'elevata percentuale di neoplasie di grosse dimensioni e di malattia avanzata nella nostra casistica. L'arteriografia e la RMN hanno dimostrato sensibilità quasi sovrapponibili (77% e 76%) a quelle di TC e US.

l'octreoscan, oggi considerato da molti indagine di primaria importanza in questo ambito clinico, è risultato positivo in 33 su 45 casi (73,3%), confermando una discreta sensibilità, già dimostrata in letteratura sia pure con un range molto variabile (58-100%) [62]. L'EUS è oggi considerata da molti Autori il *gold standard nell'imaging* pancreatico [57,63,64] e vi sono molteplici evidenze in letteratura che essa sia la tecnica di localizzazione preoperatoria dei tumori endocrini pancreatici che, singolarmente, risulta più sensibile e *cost-effective* [57,61,65-67]. Questi dati sembrano confermati nella nostra casistica, ove l'EUS è risultata positiva in 21 dei 23 casi studiati, con una sensibilità del 91,3%, eguagliata soltanto da quella dell'ecografia intraoperatoria (91,8%), ma le differenze di sensibilità rispetto a TC, RMN e octreoscan non hanno raggiunto la significatività statistica, verosimilmente per il piccolo numero di EUS nella casistica.

Pur in presenza di un evidente trend, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la sensibilità delle diverse tecniche d'immagine tra il gruppo di pazienti con e senza metastasi, contrariamente a quanto era stato rilevato nella nostra casistica di neoplasie endocrine a sede non pancreatico, almeno per ciò che concerne l'ecografia [6]. Se poi si confrontano i risultati delle stesse metodiche diagnostiche nei due gruppi di tumori funzionanti e non funzionanti (Tabella 6), osserviamo un netto trend verso una maggiore sensibilità di quasi tutte le metodiche nel gruppo delle neoplasie non funzionanti, ma una significatività statistica appare raggiunta solo dall'ecografia. Anche questo dato si spiega con le maggiori dimensioni di questi tumori al momento della diagnosi e ciò giustifica probabilmente anche il fatto che la sensibilità più elevata delle metodiche d'immagine per i tumori metastatici è presente invece solo nel gruppo delle neoplasie endocrine funzionanti, in cui il tumore primitivo ha dimostrato di essere, abitualmente, significativamente più piccolo.

Analizzando, infine, l'utilizzo dell'*imaging* diagnostico nel lungo arco di tempo coperto dalla nostra casistica, curiosamente non si osserva alcuna significativa differenza nella frequenza d'impiego e nelle percentuali di positività delle singole indagini diagnostiche nei quattro periodi considerati (Tabella 8) e ciò appare in contrasto con quanto avevamo osservato nella casistica dei tumori endocrini gastrointestinali [6]. Inoltre, nella pratica clinica degli ultimi anni l'arteriografia è stata quasi completamente soppiantata dalle tecniche di ricostruzione vascolare mediante TC spirale o RMN. Octreoscan ed EUS, utilizzati solo sporadicamente prima del 1990, hanno trovato una maggiore, sia pur ancora modesta, applicazione negli anni successivi. Troviamo infine segnalazione di una tecnica oramai storica, come il cateterismo venoso portale, applicata ancora in 3 casi nel periodo 1960/85. Perché un iter diagnostico complesso come quello che abbiamo percorso abbia un sen-

so, esso deve poter sfociare in un adeguato approccio terapeutico: il 91,6% dei pazienti di questa casistica è stato sottoposto a terapia chirurgica, che è stata la sola forma di trattamento nel 60,2% dei casi, mentre è stata associata a terapia medica in 76 pazienti (33,6%). Su queste percentuali incide certamente il fatto che la terapia chirurgica era e rimane l'unica forma di trattamento con intenti curativi di queste neoplasie e che un approccio chirurgico ha senso anche in termini di chirurgia palliativa, sia come *debulking* sia come intervento derivativo. Certamente ha influito però anche il fatto che il 54,7% dei pazienti raccolti nella banca dati provenisse da centri chirurgici. Nonostante la presenza di un'elevata percentuale di neoplasie avanzate, almeno localmente, la terapia chirurgica ha permesso una rimozione completa del tumore nel 75,8% dei pazienti e una risoluzione almeno temporanea della sintomatologia nel 79,2%. Già in questa casistica è stata dimostrata la possibilità di forme di trattamento palliativo radiologico interventistico nell'8,4% dei pazienti (17 chemioembolizzazioni e 2 alcolizzazioni di metastasi epatiche) ed endoscopico nell'1,8% dei casi.

Una terapia farmacologica è stata segnalata nel 39,8% dei casi ed è stata la sola forma di trattamento in un numero esiguo di pazienti (6,2%). A fronte delle complesse e dibattute problematiche sollevate dall'uso degli analoghi della somatostatina, pare importante sottolineare come, in questa casistica, essi siano stati utilizzati in una discreta percentuale di pazienti (15,9%), specie se si considera l'elevata percentuale di interventi chirurgici con intento curativo. Questo dato contrasta con le percentuali che abbiamo invece osservato [6] nel gruppo delle neoplasie endocrine non pancreatiche (6,6%). Poco utilizzati, nonostante i dati di letteratura più favorevoli rispetto ai carcinoidi [9,68], i citostatici (9,7%) e del tutto sporadico l'uso dell'alfa-interferone. Come già nel caso dei tumori a sede non pancreatico [6], anche in questa casistica gli analoghi della somatostatina sono stati usati più frequentemente (69,4%) in pazienti senza sindrome funzionale, che dovrebbe essere l'indicazione principe all'utilizzo di questi farmaci. Non abbiamo rilevato alcuna differenza nella tipologia e nei risultati del trattamento fra i due gruppi di tumori pancreatici funzionanti e non.

Conclusioni

La nostra casistica offre, dunque, uno spaccato dell'approccio clinico alle neoplasie neuroendocrine pancreatiche in Italia, in un arco di quasi 40 anni, in parte confermando dati e atteggiamenti diagnostico-terapeutici assodati in letteratura, in parte fornendo alcuni nuovi elementi di riflessione e di comportamento clinico in un campo tanto complesso e per certi aspetti ancora controverso.



BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79:813-829.
2. Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MM, Ardill JE, Shaw C, Cillins JS, Watson RG, Atkinson AB, Hadden DR, Kennedy TL et al. Neuroendocrine tumors. A European view. *Am J Med* 1986;81(6B):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, Milano 2001:1-19.
5. Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5:1503-22.
6. De Angelis C, Tesio L, Rizzetto M. Progetto GEP. Banca dati nazionale sulle malattie endocrine gastroenteropancreatiche. Parte I: Tumori neuroendocrini non pancreatici. Excerpta Medica, Milano 2002.
7. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma. A Clinico-Pathologic Study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
8. Capella C, Heitz U, Hoefler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994;55(3):11-23.
9. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas. In: Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH (eds). Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease-pathophysiology, diagnosis, management. WB Saunders, Philadelphia 1998:871-95.
10. De Angelis C. Tumori esocrini ed endocrini del pancreas. In: Resegotti L. (ed) "Manuale di terapia medica". Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1993:300-6.
11. Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G. Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 1982;13(3):263-71.
12. Kloppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract* 1988;183 (2):155-68.
13. Chiang HC, O'Dorisio TM, Maton PN, Gardner JD and Jensen RT. Prospective study of multiple hormone production and symptomatic secondary endocrine tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES). *Gastroenterology* 1989; 96:A529.

14. Wilder RM, Allan FN, Power WH et al. Carcinoma of the islands of the pancreas: Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 1927;89:348.
15. Zollinger RM and Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955;142:709-28.
16. Verner JV and Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25:374-80.
17. Dial PF, Braasch JW, Rossi RL, Lee AK, Jin GL. Management of nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1985;65(2):291-9.
18. Eriksson B, Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1993; 32(2): 203-8.
19. Evans DB, Skibber JM, Lee JE, Cleary KR, Ajani JA, Gagel RF, Sellin RV, Fenoglio CJ, Merrel RC, Hickey RC. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1993;114(6):1175-82.
20. Madura YA, Cummings OW, Wiebke EA, Broadie TA, Goulet RL, Howard TJ. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas: a difficult diagnosis but one worth the effort. *Ann Surg* 1997;63:573-8.
21. Eriksson B, Oberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncol* 1989;28(3):373-7.
22. Weil C. Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Klin Wochenschr* 1985; 63(10): 433-59.
23. Creutzfeldt W, Arnold R. Endocrine tumors of the pancreas. In: Berk JE (ed). *Bockus Gastroenterology*, 7th ed. WB Saunders Co, Philadelphia 1988:4122.
24. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66(7):711-9.
25. Kloppel G, Schroder S, Heitz PU. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors. In: Mignon M, Jensen RT (eds). *Endocrine tumors of the pancreas*. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger 1995;23:99-120.
26. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991;36(7):933-42.
27. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of study on 1067 cases. *Surgery* 1974;75(4):597-609.
28. Liu TH, Tseng HC, Zhu Y, Zhong SX, Chen J, Cui QC. Insulinoma. An immunocytochemical and morphologic analysis of 95 cases. *Cancer* 1985;56 (6):1420-9.
29. Andriulli A, Gindro T, Cabodi S, De Angelis C. Terapia medica dei tumori endocrini del pancreas. In: Mussa A, Orecchia C. "I tumori del pancreas". CIC Edizioni Internazionali, Roma 1988:19-27.
30. Norton JA, Doppman JL, Collen MJ, Harmon JW, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Prospective study of gastrinoma localization and resection in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1986; 204(4): 468-79.
31. Vogel SB, Wolfe MM, McGuigan JE, Hawkins IF, Howard RJ, Wood ER. Localization and resection of gastrinomas in Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1987; 205(5):550-6.
32. Howard TJ, Zinner MJ, Stabile BE, Passaro E. Gastrinoma excision for cure: A prospective analysis. *Ann Surg* 1990;211:9-14.
33. Weber HC, Venzon DJ, Lin J et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995;108:1637.
34. Cadot G, Lebtahi R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Resziniewski P, Leguldec D, Mignon M. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Gastroenterology* 1996; 111(4): 845-54.
35. McGuigan JE. Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease-pathophysiology, diagnosis, management*. WB Saunders, Philadelphia 1998:679-95.
36. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984;147(1):25-31.
37. Bloom SR, Long RG, Bryant MG et al. Clinical biochemical and pathological studies on 62 VIPomas. *Gastroenterology* 1980;78:A1143.
38. Capella C, Polak JM, Buffa R, Tapia FJ, Heitz P, Usellini L, Bloom SR, Solcia R. Morphologic patterns and diagnostic criteria of VIP-producing endocrine tumors. A histologic, histochemical, ultrastructural, and biochemical study of 32 cases. *Cancer* 1983;52(10):1860-74.
39. Matuchansky C, Rambaud JC. VIPomas and endocrine cholera. Clinical presentation, diagnosis, and advances in management. In: Mignon M, Jensen RT (eds). *Endocrine tumors of the pancreas*. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger 1995;23:166-82.
40. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, Kvols LK, Loyd RV. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996;75(2):53-63.
41. Guillausseau PJ, Guillausseau-Scholer C. Glucagonomas. Clinical presentation, diagnosis, and advances in management. In: Mignon M, Jensen RT (eds). *Endocrine tumors of the pancreas*. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger 1995;23:183-93.
42. Krejs GJ, Orzi L, Conlon JM, Ravazzola M, Davis GR, Raskin P, Baetens D, Rubenstein A, Aldor TA, Collins SM, McCarthy DM. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* 1979;301(6):285-92.
43. Sassolas G, Chayvialle J-A. GRFomas, somatostatinomas: clinical presentation, diagnosis, and advances in management. In: Mignon M, Jensen RT (eds). *Endocrine tumors of the pancreas*. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger 1995;23:194-207.
44. Heitz PU, Kloppel G, Hacki WH, Hacki WH, Polak JM, Pearse AG. Nesidioblastosis: the pathologic basis of persistent

- hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and electron microscopy. *Diabetes* 1977;26(7):632-42.
45. Bardram L, Stage JG. Frequency of endocrine disorders in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(2):233-8.
46. Doppman JL, Shawker TH, Miller DL. Localization of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(4): 793-804.
47. Mignon M, Cadiot G, Rigaud D, Ruzniewski Ph, Jais P, Lehy T, Lewin MJM. Management of islet cell tumors in patients with Multiple Endocrine Neoplasia type 1. In: Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine tumors of the pancreas. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger 1995;23:342-59.
48. Sardi A, Singer JA. Insulinoma and gastrinoma in Wermer's disease (MEN I). *Arch Surg* 1987;122(7):835-6.
49. Proye C. Surgical strategy in insulinoma of adults: clinical review. *Acta Chir Scand* 1987;153(9):481-91.
50. Philippe J, Powers AC, Mojsov S, Drucker DJ, Comi R, Habener JF. Expression of peptide hormone genes in human islet cell tumors. *Diabetes* 1988;37(12):647-51.
51. Viale G, Doglioni C, Gambacorta M, Zamboni G, Coggi G, Bordi C. Progesterone 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.
52. Tamburrano G, Paoloni A, Pietrobono D, D'Amico E, Durante C, Baldelli R. Pancreatic endocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(2):S104-7.
53. Findley A, Arenas RB, Kaplan EL. Insulinoma. In: Percopo V, Kaplan EL (eds). GEP and multiple neuroendocrine tumors. Piccin Editore, Padova 1996:299-318.
54. Oberg K. Carcinoid tumors: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist* 1998;3(5):339-45.
55. Modlin IM, Tang LH. Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 1997; 112(2):583-90.
56. Orbuch M, Doppman JL, Strader DB, Fishbeyn VA, Benya RV, Metz DC, Jensen RT. Imaging for pancreatic endocrine tumor localization: recent advances. In: Mignon M, Jensen RT (eds). Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger 1995;23:268-81.
57. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur Ultrasound* 1999;10:139-50.
58. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;323(18):1274-6.
59. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Pategnief Y, Mignon M, Guludec D. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38(6):853-8.
60. 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.
61. De Angelis C, Repici A, Arena V, Pellicano R, Rizzetto M. Preoperative endoscopic ultrasonography in decision making and management for pancreatic endocrine tumors: a 6 year experience. *Endoscopy* 1998; 30(1): A182-6.
62. De Angelis C, Carucci P, Malcotti C, Curri F. Ruolo dell'ecoendoscopia nella localizzazione e stadiazione delle neoplasie neuroendocrine gastroenteropancreatiche. In: Cirillo F (ed). I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento. Casa Editrice Ambrosiana, Milano 2001:201-15.
63. Rosch T, Lorenz R, Braig C, Feuerbach S, Siewert JR, Schusdziarra V, Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37(3):347-52.
64. Savides TJ, Gress FG, Zaidi SA, Ikenberry SO, Hawes RH. Detection of embryological ventral pancreatic parenchyma with endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1996;43(1):14-9.
65. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V, Classen M. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992;326 (26):1770-2.
66. Ruzniewski P, Amouyal P, Amouyal G, Grange JD, Mignon M, Bouche O, Bernades P. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995;117(6):629-35.
67. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 1999;49(1):19-25.
68. Cirillo F. Trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In: Cirillo F (ed). I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento. Casa Editrice Ambrosiana, Milano 2001: 293-344.