

## Tumori neuroendocrini: linee guida per la diagnosi e il trattamento

### *Neuroendocrine tumours: an update about diagnosis and treatment*

Fernando Cirillo

Dipartimento di Chirurgia Generale, Unità Operativa di Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri", Cremona, Italia

#### Riassunto

I tumori neuroendocrini sono neoplasie considerate rare, anche se recenti osservazioni confermano un aumento di casi diagnosticati. Si tratta prevalentemente di tumori ben differenziati, con basso grado di malignità e con lunghe sopravvivenze, spesso caratterizzate dalla presenza di sintomi invalidanti difficilmente dominabili. Nel 20-30% dei casi sono invece tumori maligni metastatici e, nel caso di tumori indifferenziati, con prognosi sempre infausta a breve termine. La diagnostica radiologica e medico nucleare permettono una pianificazione del programma terapeutico in oltre il 50% dei casi. La diagnostica di laboratorio e l'immuno-(cito)isto-chimica consentono invece di valutare gli aspetti prognostici della malattia. Il trattamento chirurgico deve essere sempre considerato come scelta primaria quando curativo. La chemioterapia va riservata ai casi di malattia metastatica non aggredivibile chirurgicamente e nelle forme indifferenziate. I tumori ben differenziati a basso indice di proliferazione possono invece avvantaggiarsi dall'uso degli analoghi della somatostatina. L'associazione analoghi della somatostatina e interferone  $\alpha$  ha consentito un buon controllo della malattia nel carcinoma maligno. La chemioembolizzazione ha dato buoni risultati, col vantaggio di essere ripetibile nel tempo. La terapia radiometabolica può essere impiegata nella malattia avanzata, con un controllo ottimale dei sintomi anche per lungo tempo. Le forme familiari sono di solito caratterizzate da un basso grado di malignità che permette un approccio primariamente farmacologico alla malattia; in alcuni casi, la presenza di forme metastatiche autorizza ad una aggressività chirurgica, allo scopo di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente. Il trapianto di fegato può essere considerato in casi selezionati. Eur. J. Oncol., 9 (1), 37-47, 2004

**Parole chiave:** tumori neuroendocrini, carcinoma, tumore a cellule di Merkel, feocromocitoma

Received/Pervenuto 16.5.2003 - Accepted/Accettato 10.9.2003  
Address/Indirizzo: Prof. Fernando Cirillo, Dipartimento di Chirurgia Generale, Unità Operativa di Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri", Largo Priori 1, 26100 Cremona, Italia  
Tel. 0039/0372/405309 - Fax: 0039/0372/405617  
E-mail: f.cirillo@neuroendocrini.it

#### Summary

Neuroendocrine tumours are considered rare neoplasias, even if recent observations confirm an increase of diagnosed cases. They are frequently well differentiated tumours, with low grade of malignancy and with long survival periods often characterized by the presence of disabling symptoms that are difficult to control. In 20-30% of cases, however, these are metastatic malignant tumours and, in the case of poorly differentiated tumours, always with an unfavourable short-term prognosis. Radiologic and nuclear imaging allow to plan a programme of therapy in over 50% of cases. On the contrary, laboratory and immuno-(cyto) histo-chemical diagnosis permit a prognostic evaluation of the disease. Surgical treatment, when curative, must always be considered as first choice therapy. Chemotherapy must be reserved to cases of metastatic disease and undifferentiated forms. Well differentiated tumours with a low proliferation index may obtain some improvement from the use of somatostatin analogues. The association of analogues with  $\alpha$ -interferon have resulted in a good control of the disease in the malignant carcinoid. Chemoembolisation has given good results, with the advantage of being repeatable. Radiometabolic therapy may be employed in advanced disease, with a good control of symptoms even over a long period of time. Familial forms are usually characterized by a low grade of malignancy that permits a primarily pharmacological approach; in some cases the presence of metastatic forms justify a surgical aggressiveness, in order to improve the quality of life and survival of the patient. Liver transplant may be considered in selected cases. Eur. J. Oncol., 9 (1), 37-47, 2004

**Key words:** neuroendocrine tumours, carcinoid, Merkel cell carcinoma, pheochromocytoma

## Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) sono comunemente ritenuti *rari*. La loro incidenza è bassa (0,5-1 caso/100000/anno); nel 70% dei casi sono ben differenziati e a basso grado di malignità, e caratterizzati da lunghe sopravvivenze. Nel caso producano sostanze peptidiche, questi tumori possono presentare un andamento clinico capriccioso, con presenza di sintomi invalidanti come la diarrea cronica refrattaria; talora recidivano anche a lunga distanza di tempo. Nel 20% circa dei casi si tratta invece di tumori francamente maligni, che metastatizzano prevalentemente per via ematica al fegato. I rimanenti tumori sono indifferenziati, di solito biologicamente asintomatici, con prognosi sempre infausta a breve termine e capaci di metastatizzare anche al tessuto cutaneo. I NET possono essere sporadici o con carattere di malattia familiare, diagnosticata in pazienti che appartengono a famiglie note per disordini ormonali.

Nonostante il termine *raro*, autorizzato peraltro dai dati di una letteratura non più recente, l'incidenza di questi tumori è andata progressivamente aumentando, soprattutto nel corso della passata decade, come confermato da un'analisi condotta dalla Banca Dati Nazionale sulle Malattie Endocrine Gastro-Entero-Pancreatiche (Progetto GEP<sup>®</sup>) che, al termine del 1998, è riuscita a raccogliere 470 casi osservati in 45 Centri distribuiti su tutto il territorio nazionale<sup>1-3</sup>.

Lo spazio occupato da questi tumori è andato dunque dilatandosi negli ultimi anni, trasformandosi in un problema col quale il clinico deve iniziare a misurarsi anche (e soprattutto) al di fuori dei grossi centri di riferimento oncologico.

Questo fatto ha portato molti pazienti a rivolgersi anche a piccoli centri, il più delle volte carenti di dotazioni tecnologiche e culturali adeguate.

Mancando linee guida standardizzate, si sono visti approcci diagnostici e terapeutici spesso opinabili, a volte anche molto costosi, con risposte alla malattia e sopravvivenze fra le più varie, inferiori alle risorse utilizzate e ai sacrifici richiesti al paziente, e comunque con scarso impatto sulla qualità di vita.

L'aumento del numero di casi diagnosticati negli ultimi anni rende ragione dell'attuale maggiore attenzione da parte del clinico nei riguardi di questa particolare patologia, con impiego di alcune nuove tecniche diagnostiche di *imaging* e di laboratorio, e con l'uso terapeutico di nuove molecole, anche con approccio radiometabolico, con un impatto favorevole sul decorso della malattia.

## Diagnosi clinica

I NET vengono divisi in due distinte categorie, funzionanti e non funzionanti, in relazione alla capacità di produrre e secernere sostanze ormonali. Nell'80% dei casi, nelle forme digestive, i NET sono asintomatici, espressione di una mancata secrezione ormonale oppure di una inadeguata o patologica secrezione di precursori peptidici clinicamente incapaci di evocare una sintomatologia.

In questi casi, il tumore (o più frequentemente le sue metastasi) viene riconosciuto come *incidentale* nel corso di accertamenti radiologici richiesti per scopi diversi.

Nell'altro 20% i NET sono sintomatici, con risvolti clinici del tutto eterogenei e sindromi complesse<sup>4</sup> (Tabelle 1, 2).

**Tabella 1** - Sintomi e segni di più frequente osservazione nei NET digestivi

- Gastrite, gastro-duodenite, patologia ulcerosa peptica recidiva e resistente alla terapia farmacologica convenzionale (gastrinoma sporadico, sindrome di Zollinger Ellison, gastrinoma in ambito MEN1, altri tumori secernenti gastrina)
- Diarrea cronica refrattaria (carcinoide intestinale, carcinoide bronchiale, carcinoma midollare della tiroide, VIPoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatina, altri tumori secernenti peptici diarrogeni)
- Flushing (carcinoide intestinale, carcinoide gastrico, alcuni carcinomi neuroendocrini indifferenziati, alcuni VIPomi)
- Eritema necrolitico migrante o altre insolite manifestazioni cutanee (glucagonoma)
- Iperglicemia (glucagonoma, tumori secernenti glucagone)
- Ipoglicemia (insulinoma, tumori secernenti insulina)

**Tabella 2** - Ipergastrinemia, diarrea cronica refrattaria, stati ipoglicemici: diagnosi differenziale

Ipergastrinemia		
Gastrinoma	++++	(>1000 pg/ml)
Gastrite atrofica	++++	
Iperplasia G antrale	++++	(>150 pg/ml)
Anemia perniziosa	++++	
Malattia peptica ulcerativa	+++	
Cancro gastrico	+++	
Iatrogena (post-vagotomica, resezione massiva piccolo intestino)	+++	
Artrite reumatoide	++	
Diabete mellito	+	
Insufficienza renale cronica	+	
Feocromocitoma	+	
Diarrea cronica refrattaria		
Insufficienza pancreatica		
Epatopatia cronica		
Sclerosi sistemica		
Diabete mellito		
Colon irritabile		
Infezioni intestinali (batteriche, virali, parassitarie)		
Morbo di Crohn		
Morbo celiaco		
Iatrogena (resezioni intestinali, enteriti post-attiniche, lassativi, biguanidi, citostatici)		
AIDS		
Stati ipoglicemici		
Pancreatiti acute e croniche		
Neoplasie extra-pancreatiche (sarcoma retroperitoneale)		
Malattie emoproliferative		
Alterata risposta insulare (ipertono vagale, tachialimentazione, diabete latente)		
Ipoglicemia iatrogena (eccessiva somministrazione di insulina o di ipoglicemizzanti orali)		
Disordini immunitari		
Assenza congenita di glucagone (malattia di Mc Quarrie)		
Ipopituitarismo (difetto di ormone somatotropo)		
Insufficienza surrenalica		
Insufficienza epatica		
Sostanze tossiche (alcol, funghi)		
Denutrizione, malassorbimento		

Sono state osservate anche forme di artrite reumatoide, acromegalia, sindrome di Cushing, cefalea, iperipressia. Poiché un singolo clone cellulare può essere chiamato a produrre e secernere più peptidi, anche in momenti diversi della propria evoluzione naturale, ne viene che i sintomi descritti possono associarsi in modo sindromico.

Per le forme extra-digestive, nel caso di uno stato ipertensivo arterioso soprattutto nel paziente giovane, è indispensabile escludere la presenza di un feocromocitoma, anche extra-surrenalico (clinica, *imaging*, cataboliti urinari delle catecolamine), talvolta associato a sindrome familiare.

Lo studio del carcinoma polmonare, del carcinoma midollare della tiroide e del tumore a cellule di Merkel rientra nella normale sorveglianza in ambito rispettivamente pneumologico, endocrinologico e dermatologico. Dispnea, emottisi, *imaging* caratteristici associati talora a sindrome da carcinoide devono orientare verso la diagnosi di carcinoide polmonare. Una lesione tiroidea o cutanea sospetta possono orientare lo specialista ad una diagnosi anche in senso neuroendocrino.

Al di fuori della sporadicità della malattia neuroendocrina, il paziente dovrà essere valutato anche in ambito familiare (multiple endocrine neoplasia = MEN), escludendo nella parentela più vicina una possibile sindrome familiare.

## Diagnosi per immagini e di laboratorio

### Laboratorio

La diagnosi di laboratorio è utile nel tumore funzionante. Essa prevede la ricerca nel plasma di peptidi prodotti dalla neoplasia e/o di altri marcatori specifici di malattia.

I costi di gestione in questo settore della diagnostica, di solito medio-alti, hanno reso indispensabili scelte mirate da un lato al risparmio, dall'altro alla ricerca di kit sempre più specifici e sensibili.

Nella nostra esperienza, la ricerca di peptidi neoplastici oggi cade esclusivamente sulla gastrina plasmatica e sull'acido 5-idrossindolacetico urinario (5-HIAA). Si tratta di marcatori specifici di malattia, a basso costo, la cui titolazione non presenta problemi di ulteriore validazione. In particolare, la gastrina si presenta elevata nel plasma non solo nelle forme di gastrinoma sporadico, ma anche in alcune forme familiari (MEN1) e in numerosi altri tumori a secrezione mista; il 5-HIAA, catabolita urinario della serotonina, si può osservare a livelli molto elevati nelle urine dei pazienti affetti da sindrome da carcinoide<sup>5</sup>.

Fra i marcatori non peptidici, la scelta cade sulla enolasi neuronospecifica (NSE) e sulla cromogranina A; il primo, espresso dalla maggior parte delle cellule a differenziazione neuroendocrina nelle isoforme dell'enzima fosfopiruvato idratasi, presenta una sensibilità variabile fra il 40-70%, il secondo fra il 70-90% dei casi<sup>6,7</sup>. La cromogranina A (49 Kda), che insieme alla B e C appartiene alla famiglia delle granine, è costituita da 439 aminoacidi ed il gene che codifica la proteina è localizzato sul cromosoma 14.

Nella nostra esperienza, la ricerca della cromogranina A è risultata particolarmente sensibile nelle forme già metastatiche all'esordio clinico (fegato e polmoni) rispetto alle forme primitive localizzate con *grading* ben differenziato e con basso grado di malignità; nelle forme con alto grado di malignità e in quelle indifferenziate sono state osservate concentrazioni estremamente

elevate del marcatore, suggerendo l'opinione che il diametro tumorale, il *grading* avanzato e l'alto indice di proliferazione siano in grado di stimolare l'espressione della proteina. In particolare, in tutti i casi avanzati trattati, si è osservata una consistente caduta dei livelli plasmatici della cromogranina A rispetto ai valori basali, a dimostrazione che l'espressione della proteina è fortemente condizionata oltre che dallo stadio della malattia anche dalla risposta terapeutica.

È possibile affermare che alti livelli plasmatici di cromogranina A possono prestarsi bene come indicatori di prognosi infausta. Il marcatore presenta caratteristiche adatte sia per il monitoraggio del paziente in corso di trattamento, sia durante il follow up, dimostrando una concordanza fra la variazione dei livelli plasmatici di cromogranina A e l'evoluzione clinica della malattia.

### Radiologia

I concetti di costo-beneficio valgono pure per l'*imaging* radiologico. Le metodiche radiologiche possono essere suddivise in differenti livelli in rapporto alla specificità, sensibilità, disponibilità e costo.

Al 1° livello si colloca l'ecografia, di basso costo e non invasiva, con sensibilità (per l'addominale) tra il 20 ed il 70% e specificità superiore al 90% dei casi; l'esame radiologico standard del torace e tutta la diagnostica digestiva con contrasto completano la batteria degli esami di 1° livello.

Esame di 2° livello è la TC spirale, con sensibilità superiore alla ecografia (85%) per lo studio addominale, ma con costi meno contenuti<sup>8-10</sup>.

A un livello superiore si colloca la RM, con sensibilità per la parte addominale mediamente sovrapponibile alla TC, a fronte però di costi maggiori<sup>11,12</sup>.

L'angiografia diagnostica (per lo studio addominale) è un esame sensibile (15-90%) ma con complicanze medio-alte (0,6-2%) e costi poco contenuti. Per tali motivi, si consiglia di riservare l'uso di questa metodica ai casi con *imaging* negativo ma con forte sospetto clinico per NET. Lo stesso concetto vale per l'ecografia endoscopica (EUS) con sensibilità molto elevata (57-100%), assenza di complicanze ma costi medio-alti, da riservare ai casi radiologicamente negativi per lo studio pancreatico<sup>13</sup>.

### Medicina nucleare

L'avvento di Octreoscan, che utilizza un analogo della somatostatina marcato con <sup>111</sup>In-pentetreotide, ha rivoluzionato l'approccio alla diagnosi di questi tumori. La metodica è in grado infatti di magnificare recettori per la somatostatina presenti sulla superficie cellulare di questi tumori, permettendo di individuare anche piccoli agglomerati neoplastici la cui definizione spesso risulta difficile con le convenzionali metodiche di *imaging*. La metodica permette anche una valutazione prognostica in rapporto alla densità recettoriale *in vivo*, consentendo inoltre di adottare in terapia gli analoghi della somatostatina<sup>14</sup>. Infine Octreoscan, grazie alla sua particolare sensibilità (58-100%), è in grado di modificare l'approccio terapeutico nel 21-47% dei casi<sup>15-18</sup>.

Una alternativa ad Octreoscan nella diagnostica medico-nucleare è rappresentata da MIBG (metaiodobenzilguanidina) marcato, che ha mostrato di essere un indicatore specifico e sensibile per numerosi NET<sup>19</sup>. Infine, l'uso della PET (Positron Emission Tomography) può essere riservato nel monitoraggio della terapia<sup>20</sup>.

## Anatomia patologica

L'anatomo-patologo riveste un ruolo strategico nello studio di questi tumori. Allo studio morfologico negli ultimi anni si è affiancato quello immuno-isto-chimico, in grado di dare informazioni anche in termini prognostici, dosando l'espressione di alcune proteine (NSE, cromogranina A, sinaptofisina, cheratine), alcune delle quali legate all'angiogenesi e alla proliferazione cellulare (ki67)<sup>21</sup>.

La raccolta con ago-aspirato per lo studio citologico (in particolare nel paziente metastatico) permette di studiare la malattia allo scopo di garantire un più corretto approccio terapeutico.

## Endoscopia

Le metodiche endoscopiche rivestono un ruolo occasionale nella fase diagnostica, mentre ricoprono una parte importante nella veste *interventistica*, rivelandosi terapeutiche nei casi di NET (primitivi o recidivi) di piccole dimensioni e con basso grado di malignità (ECL del fondo gastrico, gastrinoma gastro-duodenale, carcinoide trabecolare del retto)<sup>22</sup>.

## Genetica

Gli studi genetici sono indispensabili nelle forme familiari (MEN).

L'analisi genetica per l'identificazione della mutazione MEN1 risulta estremamente utile permettendo di individuare i soggetti potenzialmente malati. L'identificazione di portatori (asintomatici) di malattia può invece facilitare la diagnosi precoce e il trattamento della malattia, aiutando a ridurre sia la morbilità che la mortalità.

Va osservato che non sempre l'analisi mutazionale porta all'identificazione della mutazione in famiglie MEN1, per la presenza di sequenze regolatrici inattivate. Per questo motivo, l'accertamento clinico rimane ad oggi un prerequisito per l'indagine molecolare.

Quando non sia possibile l'esecuzione di un'analisi mutazionale, gli individui a rischio (parenti di 1° grado) dovrebbero essere sottoposti ad un'esauriente valutazione biochimica per accertare la presenza di una MEN1 ogni 3 anni dopo il quinto anno di vita<sup>23</sup>.

## Terapia chirurgica

La terapia chirurgica riveste un ruolo importante nel trattamento dei NET, sia quando abbia finalità curative con l'asportazione di una lesione primitiva non metastatica, sia quando interpreti il ruolo della palliazione nella malattia avanzata.

Criteri generali indispensabili per un corretto approccio chirurgico alla malattia sono la ricerca radiologica del tumore primitivo, lo studio delle eventuali localizzazioni metastatiche, la ricerca immuno-(cito)isto-chimica preoperatoria, quando possibile.

## Malattia metastatica

Quando il tumore primitivo non presenta metastasi, l'asportazione radicale della lesione si configura come trattamento curativo. L'esplorazione chirurgica, anche con l'ausilio di US intraoperatoria per i NET digestivi, ha il compito di localizzare con preci-

sione la sede della lesione e di escludere altre lesioni secondarie<sup>24</sup>.

Quando invece il tumore primitivo sia resecabile, ma coesistono lesioni metastatiche sincrone (di solito epatiche nei NET digestivi), si rende necessario pianificare il tipo di trattamento in relazione al numero, dimensioni e sede delle localizzazioni secondarie<sup>25</sup>. Nel caso di lesioni multifocali epatiche, la chemioembolizzazione costituisce il trattamento di scelta<sup>26,27</sup>; se invece le metastasi sono confinate ad uno dei due lobi epatici può essere presa in considerazione l'asportazione di uno o più segmenti di fegato, previa valutazione del rischio anestesiológico.

Gli interventi di citoriduzione (*debulking*) proposti da alcuni Autori<sup>28,30</sup> possono trovare un loro impiego nella neoplasia funzionante allo scopo di ridurre la quantità di tessuto secernente e quindi di controllare i sintomi della malattia, garantendo al paziente una migliore qualità di vita ma non una maggiore sopravvivenza. Una citoriduzione palliativa efficace implica però la rimozione di almeno il 90% del tessuto neoplastico, aumentando in modo sostanziale il rischio di morbilità postoperatoria.

Quando invece è il tumore primitivo a non poter essere rimosso con criterio di radicalità, il trattamento chirurgico sarà unicamente rivolto alla correzione di un alterato transito intestinale e biliare adottando provvedimenti che potranno essere chirurgici (derivazione bilio-digestiva, gastroenterostomia, by-pass intestinale, ileo-colostomia), endoscopici (protesi biliari) o locali (derivazione biliare esterna).

## Tumori endocrini del pancreas

Per i tumori endocrini pancreatici a sede unica localizzati alla testa, l'indicazione chirurgica è per la duodenocefalopancreasectomia (DCP) secondo la tecnica di Whipple o di Longmire-Traverso; fanno eccezione i tumori di piccole dimensioni, che possono essere enucleati con la conservazione della maggior parte di tessuto pancreatico sano<sup>31</sup>.

Nel caso di un tumore a carico del corpo o della coda pancreatica, il trattamento prevede rispettivamente la pancreasectomia sub-totale e la pancreasectomia distale. Nel caso di localizzazioni multifocali si rende invece indispensabile la pancreasectomia totale<sup>32</sup>.

Un caso particolare riguarda i tumori insulari nell'ambito di una malattia familiare (MEN 1) che di solito, per il frequente basso grado di malignità e l'asintomaticità della malattia, vengono trattati in modo conservativo. Fanno eccezione le neoplasie secernenti (in particolare il gastrinoma e l'insulinoma), il cui approccio chirurgico aggressivo, anche nella malattia metastatica, si rivela determinante allo scopo di aumentare la sopravvivenza del paziente<sup>33</sup>.

## Carcinoide gastrico

### Tumori ben differenziati

La maggior parte (oltre il 90% dei casi) dei tumori endocrini della stomaco riportati in letteratura è costituito da tumori ben differenziati. Tra di essi una quota assolutamente minoritaria, di circa l'1%, è costituita da tumori della regione antrale, composti da cellule che producono gastrina. In tutti gli altri casi si tratta di tumori ECL (*enterochromaffin-like*).

I tumori a cellule ECL associati ad ipergastrinemia sono considerati benigni. Il loro trattamento può essere endoscopico se di

diametro <1 cm; quando invece le lesioni siano multiple e/o di diametro >1 cm, va posta l'indicazione all'antrectomia.

I tumori a cellule ECL associati a normogastrinemia sono invece considerati relativamente aggressivi, con metastasi linfonodali nel 55% dei casi ed epatiche nel 24%; per tale motivo, in questi casi, il trattamento deve essere il più possibile aggressivo.

Altri tumori (ipergastrinemici) si associano a sindrome di Zollinger-Ellison. Si tratta di tumori multicentrici di piccole dimensioni, associati a lesioni displastiche localizzate sul fondo gastrico in assenza di atrofia della mucosa oxintica. Il trattamento consiste nella rimozione endoscopica e nella attenta sorveglianza periodica per il controllo di eventuali lesioni precancerose<sup>34,35</sup>.

**Tumori scarsamente differenziati**

Questi tumori costituiscono una frazione esigua di tutti i tumori neuroendocrini dello stomaco (6%). Si tratta di grossi tumori ulcerati, infiltranti e metastatici al momento della diagnosi. Di solito negativi alla cromogranina A, risultano positivi a NSE. Possono insorgere in associazione a qualsiasi altra patologia gastrica o sistemica in pazienti nella settima decade di vita, senza preferenza di sesso, e portano a morte il paziente a distanza di pochi mesi.

Si tratta di tumori altamente maligni che richiedono un approccio terapeutico aggressivo, sia chirurgico (quando possibile) che farmacologico.

**Carcinoide intestinale**

In considerazione della possibile multicentricità della lesione, è indispensabile l'esplorazione accurata di tutto l'addome allo

scopo di escludere eventuali localizzazioni metastatiche linfonodali o a carico del fegato<sup>36</sup>. Il razionale chirurgico prevede l'asportazione del tumore primitivo, quando possibile, insieme ai linfonodi regionali<sup>37,38</sup>. Vale la regola, quasi obbligatoria, che lesioni di diametro maggiore di 2 cm presentino un trend metastatico più consistente, richiedendo quindi una maggiore aggressività chirurgica<sup>22</sup>. La rimozione chirurgica di lesioni epatiche secondarie, possibile solo nel 10-25% dei casi<sup>39</sup>, dovrà essere considerata in rapporto al numero, alle dimensioni, alla sede delle lesioni e al rischio anestesiológico.

In casi poco frequenti, il carcinóide del tenue può manifestarsi con una massiva enterorragia o con quadri di tipo infartuale.

Nei casi di carcinóide non funzionante, la neoplasia può manifestarsi con un quadro di tipo occlusivo dovuto alla crescita endoluminale del tumore<sup>40,41</sup>. In questi casi, il trattamento chirurgico dovrà essere obbligatoriamente urgente (fig. 1).

**Feocromocitoma**

Il trattamento di scelta per il feocromocitoma primitivo è ancora la chirurgia.

Il tumore sporadico (*incidentaloma*) è di pertinenza del chirurgo quando la lesione sia di diametro >3 cm o nei casi di crescita rapida con produzione ormonale<sup>33</sup>. La surrenectomia controlla l'ipertensione arteriosa nell'80% dei pazienti con tumore benigno (90% di tutti i feocromocitomi). La sopravvivenza è del 95% per il feocromocitoma benigno e del 45% per quello maligno<sup>42</sup>.

Nel feocromocitoma come forma familiare (MEN 2), la bilateralità è estremamente frequente (50%), di solito come manifestazione tardiva della sindrome (40%). Per tale motivo, di fronte al

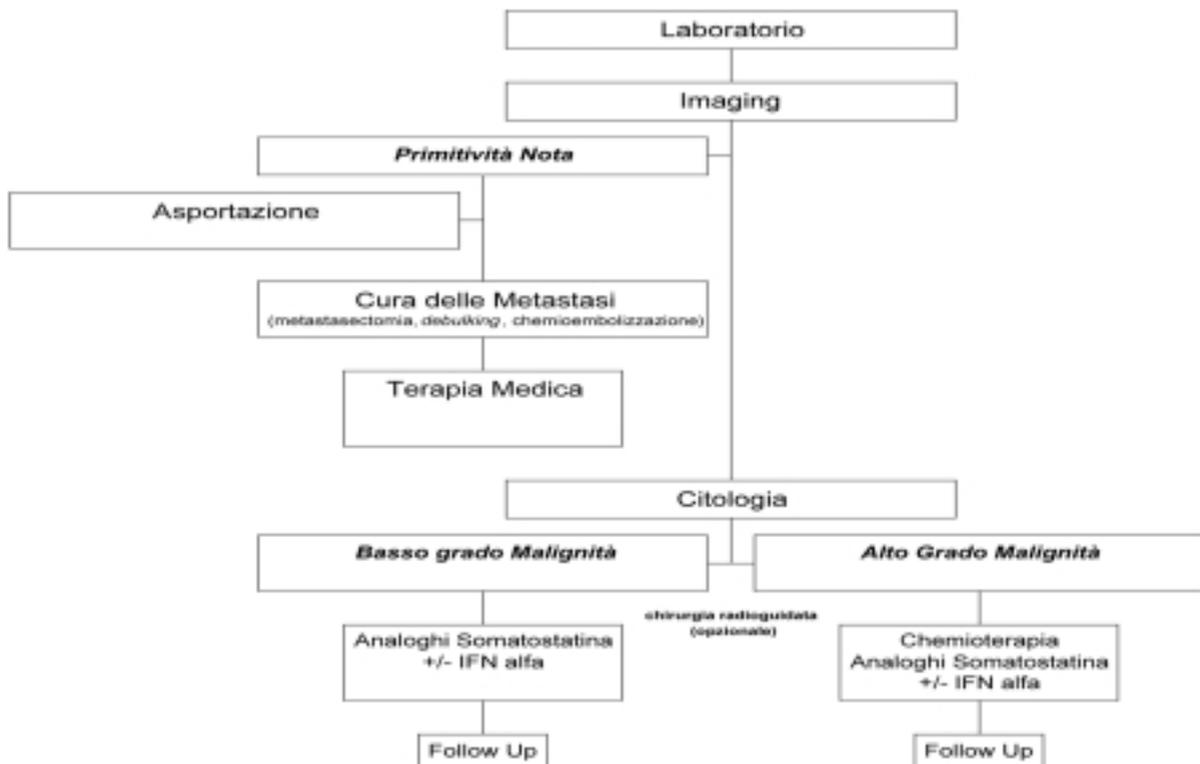


Fig. 1. Flow chart per il carcinóide intestinale.

la monolateralità della manifestazione, dovrà comunque essere presa in considerazione la possibilità di una surrenectomia bilaterale *d'ambè* allo scopo di prevenire recidive a distanza.

Feocromocitomi extra-midollari, più aggressivi, sono presenti nel 10% dei casi (2% intratoracici). Il trattamento è chirurgico (fig. 2).

*Tumore a cellule di Merkel*

Il ruolo della chirurgia per il tumore cutaneo a cellule di Merkel è diverso a seconda dello stadio della malattia.

Nel 1° stadio, l'escissione del tumore associata alla radioterapia (40-60 Gy) garantisce sopravvivenze a 5 anni nel 50% dei casi, inferiori nel 2° stadio dove sono già presenti metastasi linfonodali<sup>43,44</sup>.

Le recidive (cutanea 23-60%; linfonodale 40-73%) sono di competenza chirurgica con l'integrazione della radioterapia a regimi più sostenuti; in altri casi, ma aneddotici, sono state riportate remissioni occasionali con intervalli liberi relativamente lunghi, con l'uso di infiltrazione locale di interferone  $\alpha$ -2b o di *tumor necrosis factor* (TNF) o con ipertermia associata a basse dosi di radioterapia o associata a TNF- $\alpha$ , IFN  $\gamma$  e melphalan (fig. 3).

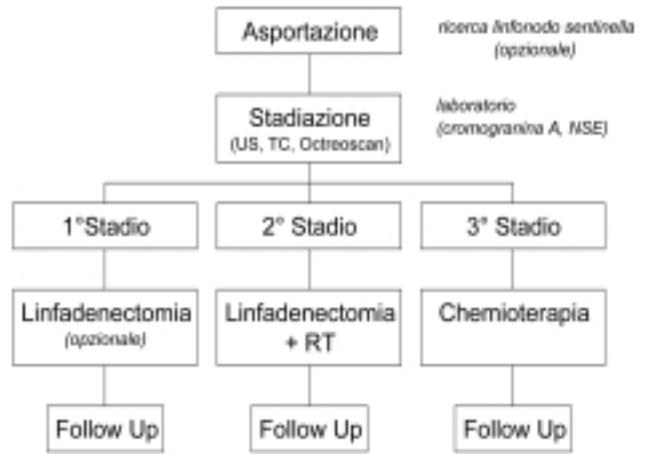


Fig. 3. Flow chart per il tumore a cellule di Merkel.

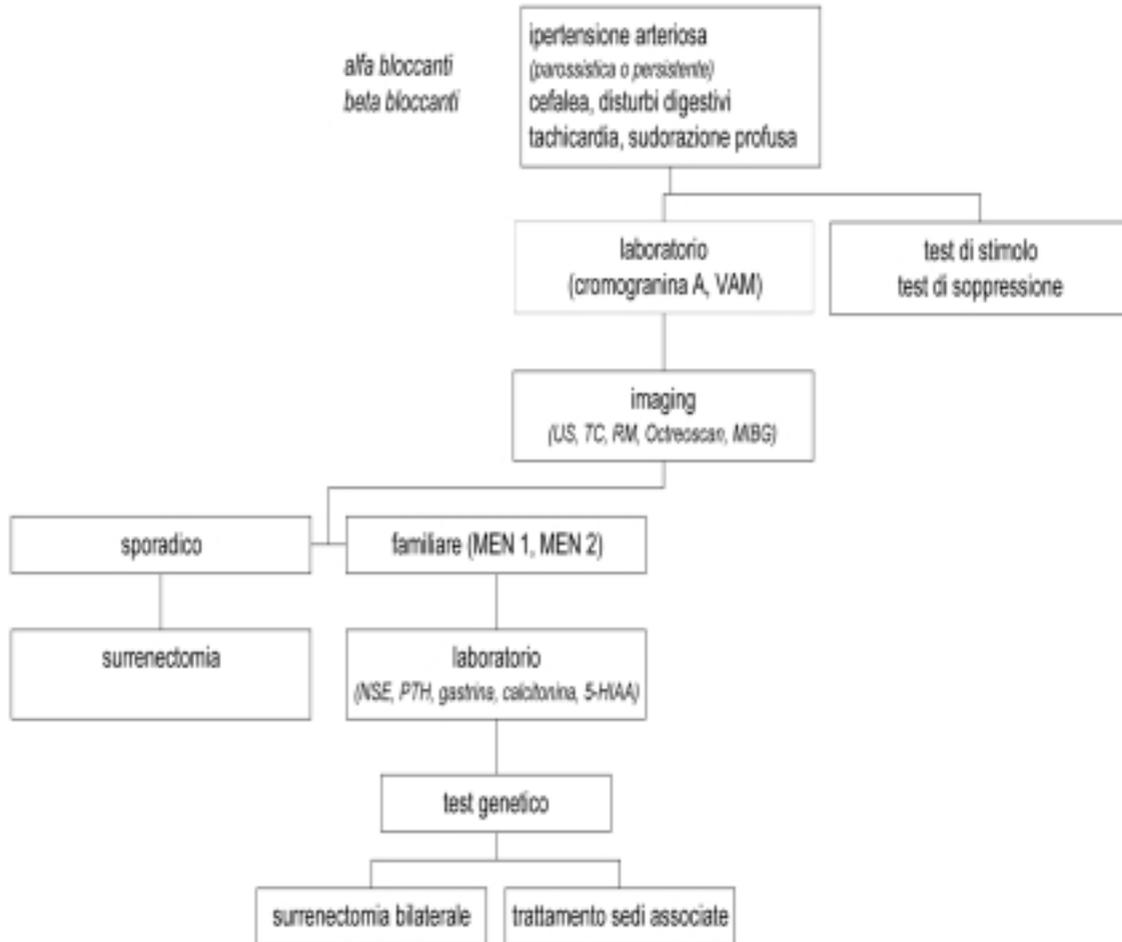


Fig. 2. Flow chart per il feocromocitoma.

## Carcinoide polmonare

### Carcinoide tipico e atipico

Tumore a basso grado di malignità, raro (1-2% di tutti i tumori polmonari), distinto in tipico e atipico<sup>45,46</sup>. Rara la sindrome da carcinoide (2-7%); talvolta presente una sindrome di Cushing, con produzione di ACTH o di un *releasing* della corticotropina<sup>47,48</sup>.

I carcinoidi tipici sono tumori benigni, di dimensioni inferiori a 3 cm, con un coinvolgimento linfonodale nel 5-15% dei casi. La sopravvivenza a 5 anni è stimata attorno al 90-98% dei casi.

I carcinoidi atipici presentano invece un decorso clinico più aggressivo, con dimensioni generalmente superiori ai 3 cm di diametro e riscontro di coinvolgimento linfonodale nel 40-48% dei casi. Le metastasi a distanza sono presenti nel 20% dei casi. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 60%<sup>49</sup>. La chirurgia rappresenta il trattamento di elezione, ed è conservativa nella maggior parte dei casi per la tendenza del carcinoide a non infiltrare i tessuti circostanti. Raramente è indicata la pneumonectomia, riservata a lesioni centrali di grosse dimensioni. La dissezione linfonodale è d'obbligo soprattutto per i carcinoidi atipici.

La resezione per via endoscopica, essendo frequentemente associata a rischio di emorragia, è riservata a pazienti ad alto rischio con ostruzione bronchiale sintomatica<sup>50,51</sup>.

### Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Tumore scarsamente differenziato, ad alto grado di malignità, con prognosi peggiore rispetto al carcinoide tipico e atipico. La terapia d'elezione è chirurgica. Scarsa la chemioresponsività<sup>52,53</sup>.

La nostra casistica (15 casi osservati negli ultimi 12 anni) consente di confermare una maggiore aggressività per le forme meno differenziate, che possono presentare quadri di malattia avanzata già all'esordio, riducendo drasticamente la percentuale di operabilità (53% dei casi nella nostra serie) costringendo all'adozione di provvedimenti di tipo farmacologico.

### Chirurgia radioguidata

La metodica utilizza una gamma-camera, una sonda manuale e uno specifico radionuclide come tracciante (<sup>111</sup>In-pentetreotide). Tale metodica implica esperienza e una forte collaborazione fra chirurgo e medico-nucleare.

L'indicazione principale è nella ricerca di una primitività occulta nella malattia metastatica.

La lenta *clearance* del tracciante radioattivo, che può permanere per lungo tempo in circolo (soprattutto nel fegato, milza e reni), può influenzare l'identificazione di lesioni molto piccole o con scarsa densità recettoriale. Il costo e la gestione del materiale limita l'indagine a pochi casi selezionati.

Manca ancora il riscontro di dati definitivi sulla qualità di vita e soprattutto sulla sopravvivenza dei pazienti trattati con questa metodica<sup>54</sup>.

### Terapia farmacologica

Il trattamento medico dei NET va considerato nella malattia metastatica. I farmaci utilizzati sono i chemioterapici, gli analoghi della somatostatina e gli interferoni.

Fra i chemioterapici, i più sensibili si sono dimostrati la streptozotocina (STZ), la doxorubicina (DOXO), il 5-fluorouracile (5-FU), la dacarbazina (DTIC) ed il metotrexate (MTX), meglio se in associazione.

Per i tumori digestivi si è osservato un comportamento diverso fra carcinoide e tumori endocrini del pancreas quando trattati con chemioterapici. Infatti, il carcinoide presenta risposte percentualmente molto basse (8-40%) con scarso intervallo libero. Diversamente, il trattamento con chemioterapici nei tumori pancreatici fa osservare risposte migliori (40-60%) con intervalli più lunghi (6-24 mesi)<sup>22</sup>.

Per i tumori indifferenziati, l'associazione di etoposide (VP16) e cisplatino (DDP) ha mostrato risposte particolarmente elevate (67% dei casi), con durata di risposta fino a 9 mesi<sup>55-58</sup>.

Negli ultimi 12 anni, presso il nostro Dipartimento, sono stati osservati 134 pazienti affetti da tumore neuroendocrino digestivo. Il trattamento chirurgico è stato praticato nel 65,6% dei casi, e la chemioterapia nel 19,4% dei casi. Le associazioni chemioterapiche STZ+DOXO nei tumori ben differenziati e VP16+DDP in quelli indifferenziati hanno mostrato complessivamente buone risposte. Il trattamento con analoghi della somatostatina è stato praticato nel 35,8% dei casi a dosaggio variabile, con un controllo dei sintomi in circa l'80% dei casi. Occasionalmente è stata osservata una risposta obiettiva, in particolare nei tumori con basso indice di proliferazione (ki67) e con un'alta densità *in vivo* per i recettori della somatostatina. Fra i pazienti affetti da carcinoide metastatico, il 5,9% è stato trattato con interferone  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ), spesso in associazione con gli analoghi della somatostatina, con una risposta obiettiva media pari al 12% e controllo dei sintomi nel 77% dei casi. Dalle nostre osservazioni si può affermare che il trattamento chirurgico è da considerare come scelta prioritaria e curativa quando il tumore primitivo non sia metastatico; nei casi avanzati, la chirurgia citoreducitiva può essere presa in considerazione, purché seguita da altre terapie adiuvanti. La chemioterapia è utile soprattutto nei tumori scarsamente differenziati, particolarmente in quelli pancreatici. Al contrario, gli analoghi della somatostatina in associazione con IFN  $\alpha$  hanno mostrato buone risposte obiettive nel trattamento del carcinoide metastatico. Infine, l'osservazione di una buona risposta obiettiva (spesso in corso di trattamento con analoghi della somatostatina) può essere messa in relazione ad uno stadio non avanzato della malattia o al basso grado di malignità del tumore<sup>59</sup>.

Nel carcinoide polmonare la chemioterapia viene utilizzata con finalità palliative nel trattamento della malattia metastatica. I farmaci singolarmente considerati attivi sono 5-FU, DDP, DTIC, DOXO, VP16, STZ. La loro singola attività terapeutica non è superiore al 10-20%, ed anche in associazione le risposte non comportano lunghi intervalli liberi da malattia<sup>60</sup>.

Per il feocromocitoma i chemioterapici più sensibili sono, fra gli altri, ciclofosfamide (CTX), vincristina e DTIC, con risposte parziali o complete nel 57% dei casi e durata media di 21 mesi<sup>61</sup>. Nel tumore a cellule di Merkel in fase avanzata le molecole più sensibili si sono dimostrate DDP, VP16, DOXO, con risposte iniziali sorprendenti (61%), ma con durata molto breve (3-12 mesi)<sup>62</sup>.

In un caso di tumore a cellule di Merkel riportato in letteratura, gli analoghi della somatostatina hanno mostrato una risposta completa<sup>63</sup>.

Allo stato attuale delle conoscenze, la corretta strategia terapeutica del tumore a cellule di Merkel consiste nella radicale, aggressiva e precoce asportazione della neoplasia al suo stadio ini-

**Tabella 3** - Risposta alla chemioterapia nel tumore di Merkel metastatico

Chemioterapico <sup>a</sup>	Pazienti	Risposta completa (%)	Risposta parziale (%)
D/CF/V D/CF/E D/CF±V±DTIC D/CF±V±P	26	38	31
Associazioni col platino (E,B,M,CB, D,5-FU,C)	9	44	11
Associazioni differenti (STZ,5-FU,P,V,D, L-PAM,CF,L,DTIC,M, CCNU,ACT-D)	11	27	18
Totale	46	36	20

<sup>a</sup>ACT-D, actinomicina-D; B, bleomicina; C, cisplatino; CB, carboplatino; CCNU, lomustina; CF, ciclofosfamide; D, doxorubicina; DTIC, dacarbazina; E, etoposide; 5-FU, 5-fluorouracile; L, leucovorin; L-PAM, melphalan; M, methotrexate; P, prednisone; STZ, streptozotocina, V, vincristina

ziale, allo scopo di ridurre la percentuale di recidive a distanza e di migliorare la sopravvivenza. Ciò è affidato principalmente alla chirurgia e alla radioterapia sequenziale, come pure confermato dalle nostre osservazioni. Il trattamento della malattia avanzata è invece affidato ai chemioterapici con i limiti di una eccessiva tossicità, di brevi periodi di remissione e di uno scarso impatto sulla sopravvivenza (Tabella 3).

Tenuto presente che la recidiva locale tende a comparire entro l'anno dall'asportazione del tumore primitivo, che le metastasi linfonodali compaiono in quasi la metà dei pazienti e che quelle a distanza si manifestano in oltre un terzo dei pazienti, diventa indispensabile adottare un trattamento in grado di bilanciare la richiesta di remissioni più lunghe con una migliore qualità di vita. In questo ambito, abbiamo osservato che il trattamento con analoghi della somatostatina ha garantito risposte interessanti in assenza di pesanti effetti collaterali, suggerendo una stretta relazione biologica fra il tumore e la somatostatina. L'attento studio dei fattori prognostici della malattia può aiutare a scegliere il trattamento più adatto allo scopo di garantire una efficace risposta terapeutica<sup>64</sup>.

Gli analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide) hanno il loro razionale d'impiego nel controllo dei sintomi nella malattia funzionante<sup>65</sup>. In particolare, è stato osservato che l'octreotide

è in grado di ridurre la secrezione dei mediatori neoplastici e di inibire la loro azione sui bersagli tissutali.

Così, con dosi variabili di octreotide (100-1500 µg/die) nel gastrinoma è stata osservata una risposta ai sintomi nel 90% dei casi con un controllo completo della gastrinemia; nel VIPoma, invece, si è osservata una risposta alla diarrea nel 56% dei casi con una riduzione della VIPemia pari al 60%. Nel carcinoma maligno intestinale, infine, il controllo dei sintomi è presente nel 60-88% dei casi con una riduzione >50% dei livelli urinari di 5-HIAA in oltre il 70% dei casi<sup>22</sup>. Contrastanti invece le risposte ai sintomi nell'insulinoma e nel glucagonoma.

Numerose osservazioni confermano inoltre che gli analoghi della somatostatina sono in grado di comportarsi come antiproliferativi<sup>66</sup>, in particolare quando utilizzati a dosaggio elevato<sup>67</sup> (Tabella 4).

In assenza di un consenso definitivo capace di legittimare l'uso degli analoghi della somatostatina nella malattia metastatica, possono essere individuati alcuni indicatori prognostici, dove la dimostrazione *in vivo* di recettori specifici potrebbe suggerire l'impiego oltre ad avere, insieme alla differenziazione cellulare, un preciso significato prognostico con esiti il più delle volte favorevoli nei casi di neoplasia con alta densità recettoriale e buon grado di differenziazione (Tabella 5).

Gli interferoni e in particolare l'IFN α (2a, 2b), sono utilizzati in associazione agli analoghi nel trattamento del carcinoma avanzato, con risposte obiettive medie del 12,16% (0-39%) e risposte biochimiche medie del 41,45% (7-67%)<sup>22</sup>. L'IFN α si comporta come immunomodulante in sinergia con gli analoghi associati.

### Chemoembolizzazione

Si tratta di una metodica che appartiene alla radiologia interventistica, adatta nei casi di malattia avanzata limitata al fegato. È uno strumento efficace per il controllo dei sintomi con percentuali di risposta elevate in numerosi studi (80-100%); il controllo della malattia presenta una durata della risposta da 11 a 25 mesi<sup>26,27</sup>. Fra le molecole più sensibili la DOXO.

### Radiofrequenza

Utile nelle forme metastatiche pauci-nodulari limitate al parenchima epatico. Con l'uso di sonde dedicate (*cooled-tip* o *multi-hook design*) è possibile trattare lesioni di diametro anche superiore ai 3 cm. La metodica può essere integrata con altre forme terapeutiche nella malattia avanzata<sup>27</sup>.

**Tabella 4** - Analoghi della somatostatina: risposta obiettiva

Dose	Octreotide 50-6000 µg/die	Lanreotide 2250-15000 µg/die	Lanreotide 10 10 mg x 3 / mese	Lanreotide 30 30 mg x 2 / mese	RC-160 1,5 mg (infusione continua)
PR <sup>a</sup>	0-31%	14,1%	-	7,7%	-
SD <sup>b</sup>	40-63%	47%	90%	50%	68%
PD <sup>c</sup>	24-54%	52,4%	-	24,3%	24%
Pazienti	416	62	10	334	35

<sup>a</sup> PR risposta parziale

<sup>b</sup> SD stabilizzazione della malattia

<sup>c</sup> PD progressione della malattia

**Tabella 5** - Indicatori terapeutici per gli analoghi della somatostatina

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

### Terapia radiometabolica

Il trattamento radiometabolico dei NET in fase avanzata prevede l'uso di sorgenti radioattive introdotte nell'organismo per via parenterale, orale o loco-regionale. <sup>131</sup>I MIBG viene impiegata come linea avanzata nel trattamento del neuroblastoma, del feocromocitoma, del paraganglioma, del carcinoma midollare della tiroide e di alcuni NET digestivi.

<sup>111</sup>In-DTPA-octreotide, DOTA-lanreotide e DOTA-tyr<sup>3</sup>-octreotide sono gli analoghi radiomarcanti in uso. La terapia radiometabolica può essere associata ad altre metodiche terapeutiche<sup>68</sup>.

### Considerazioni conclusive

L'*imaging* radiologico è oggi in grado di portare il chirurgo in sala operatoria con la certezza di incontrare il tumore neuroendocrino primitivo in oltre il 50% dei casi. Negli altri casi è indispensabile valutare l'opportunità di un'esplorazione chirurgica in termini di cura piuttosto che di palliazione, con uno sguardo attento alla qualità di vita del paziente. A questo proposito, la medicina nucleare è oggi in grado di aiutare a sciogliere il dilemma fra trattamento medico e chirurgico, orientando verso scelte terapeutiche differenti. Lo studio immuno-(cito)istochimico della neoplasia, anche preoperatorio, fornisce utili notizie di carattere prognostico, aiutando nella scelta terapeutica più adatta.

L'aspetto più importante per qualsiasi modalità di trattamento è la valutazione della sua efficacia in termini di successo terapeutico.

Senza dubbio gli analoghi della somatostatina hanno modificato drasticamente la qualità di vita dei pazienti affetti da neoplasie endocrine e, in molti casi segnalati, i benefici si sono osservati anche in termini di sopravvivenza.

La streptozotocina resta il chemioterapico che ha dato le risposte più significative, soprattutto in associazione ad altri citostatici.

Il ruolo degli interferoni, specie l'alfa, necessita ancora di un vaglio definitivo, anche se sono note le sue proprietà immunomodulanti e apoptotiche: l'associazione con gli analoghi della somatostatina e soprattutto con l'octreotide nel trattamento del carcinoma metastatico ha fatto osservare risultati molto interessanti, migliori di quelli ottenuti coi chemioterapici.

Al termine, per quanto non definitivi, si possono sintetizzare alcuni concetti.

- I tumori neuroendocrini sono neoplasie di riscontro oggi sempre più frequente, la cui corretta interpretazione può talvolta risultare non immediata per la partecipazione di sintomi e segni del tutto aspecifici (malattia peptica *no-responder*, diarrea, *flushing*, flogosi bronchiale recidiva, ipertensione arteriosa ingravescente, noduli cutanei o tiroidei di recente comparsa) o talora per l'assoluta mancanza degli stessi. La loro diagnosi è strettamente legata al riconoscimento di una specifica differenziazione immuno-isto-chimica della cellula in senso neuroendocrino.
- La proliferazione cellulare è di solito modesta, consentendo prognosi compatibili con lunghe sopravvivenze.
- L'ipersecrezione di peptidi da parte di uno specifico stipite cellulare può essere di tipo misto, avere andamento discontinuo e modificarsi nel corso della storia naturale della malattia.
- Alterazioni genetiche trasmissibili sono alla base dell'insorgenza di neoplasie endocrine multiple con aspetto familiare.
- Eseguiti gli esami di laboratorio, la malattia deve essere stadiata utilizzando tutte le metodiche disponibili, allo scopo di localizzare il tumore primitivo e le eventuali metastasi.
- Le forme non funzionanti sono diagnosticate in modo del tutto occasionale (sindrome occupante spazio, *incidentaloma*); esse devono essere stadiate meticolosamente come le forme attive.
- Le forme non funzionanti hanno di solito una crescita lenta; quelle funzionanti, anche quando diagnosticate precocemente, sono gravate da una prognosi peggiore, della quale sono il più delle volte responsabili i sintomi invalidanti della malattia. Indipendentemente dal grado di differenziazione, i NET digestivi presentano una sopravvivenza a 5 anni che varia dal 10 al 60%. Le forme familiari sono di solito caratterizzate da bassi indici proliferativi con una sopravvivenza media molto lunga, anche superiore ai 10 anni.
- I recettori per gli analoghi della somatostatina sono presenti soprattutto nei tumori ben differenziati. La presenza di recettori per EGF (*epidermal growth factor*), l'immunopositività per il PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) e per l'indice di proliferazione ki67 (>2%) si associerebbero ad un comportamento più aggressivo da parte del tumore.
- Con la sola eccezione per i tumori indifferenziati, che sono sempre soggetti ad una prognosi infausta, in tutti gli altri casi non si potrà prescindere dallo studio di tutti i fattori prognostici conosciuti espressi dalla cellula neoplastica quali, oltre al diametro della lesione, il *grading*, l'indice mitotico e di proliferazione cellulare (ki67), lo stato recettoriale *in vivo*, l'espressione di alcune sostanze (quali cromogranina A e NSE) e per ultimo l'angioinvasività, indispensabili per orientare in modo corretto la scelta terapeutica.
- Il trattamento dei NET deve essere, quando possibile, primariamente chirurgico; la malattia in fase avanzata si giova invece del trattamento farmacologico.
- Le metastasi epatiche non massive trovano indicazione all'asportazione in casi selezionati (numero, sede e dimensioni delle metastasi, attività biologica della malattia, rischio anestesilogico); le metastasi massive possono essere suscettibili di citoriduzione allo scopo di contenere i sintomi della malattia e per favorire il successo di una eventuale terapia adiuvante. La chemioembolizzazione è consigliata, dopo *debulking* chirurgico, per la bonifica delle metastasi residue.

- Il trattamento della recidiva epatica può essere chirurgico. La chemioembolizzazione ha dato buoni risultati col vantaggio di essere una metodica a basso rischio e ripetibile nel tempo.
- Le forme familiari (in particolare MEN 1) sono caratterizzate da lesioni molto piccole, multicentriche e non secernenti nella maggior parte dei casi. Il frequente basso grado di malignità, l'asintomaticità e la lunga storia naturale della malattia consigliano un approccio primariamente farmacologico al problema, con l'utilizzo di molecole (in particolare inibitori della pompa protonica, analoghi della somatostatina e citochine) in grado di influenzare in modo favorevole il controllo della malattia. Fanno eccezione le neoplasie secernenti (insulinoma e gastrinoma, presenti rispettivamente nel 20 e 50% dei casi), la cui asportazione anche nella malattia metastatica, si rivela determinante allo scopo di migliorare la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente.
- Per valutare correttamente l'efficacia del trattamento medico è necessario prendere in considerazione tre diversi parametri: il controllo dei sintomi, la risposta tumorale e quella biochimica. La chemioterapia è più efficace nel trattamento dei tumori meno differenziati, anche se l'impatto sulla sopravvivenza a lungo termine è ancora molto modesto con gli schemi oggi in uso. Per i tumori ben differenziati, specie per il carcinoma, l'alternativa può essere l'associazione di analoghi della somatostatina con interferone  $\alpha$ .
- L'efficacia degli interferoni è segnalata soprattutto nel trattamento dei carcinoidi maligni e nella sindrome da carcinoma. Rispetto alla chemioterapia, i risultati sono migliori sia in termini di risposta obiettiva che di qualità di vita. L'associazione di interferone  $\alpha$  e analoghi della somatostatina sembra agire sinergicamente. È probabile una *facilitazione* farmacologica dell'interferone nei confronti di octreotide e lanreotide.
- La chemioterapia potrebbe dunque essere riservata solo ai casi di neoplasie metastatiche particolarmente aggressive, non suscettibili di trattamento chirurgico curativo per la presenza di localizzazioni multiple, anche a carico di segmenti ossei. La chemioterapia deve essere preferita anche nei casi di tumore a sede primitiva occulta con *grading* indifferenziato.
- Il trattamento con analoghi della somatostatina appare giustificato nel controllo dei sintomi e nei tumori secernenti già trattati chirurgicamente dove residui attività ormonale. In senso antiproliferativo, l'attività di queste molecole è correlata all'espressione di alcuni sottotipi recettoriali per la somatostatina (SSTR<sub>2,3,5</sub>). Nonostante l'osservazione sperimentale e clinica di risposte interessanti, gli analoghi della somatostatina si comportano in modo imprevedibile e talora indipendente dallo stato recettoriale, chiamando in causa la presenza di altri sottotipi recettoriali non magnificati da Octreoscan, oppure un difetto di *internalizzazione* del messaggio recettoriale. Nella nostra esperienza, nel 4% dei casi con densità recettoriale assente si è osservata una risposta di stabilizzazione della malattia per lungo tempo<sup>39</sup>.
- La terapia radiometabolica può essere impiegata nella malattia avanzata come linea estrema, capace di portare a un controllo ottimale dei sintomi anche per lungo tempo.
- In presenza di metastasi epatiche diffuse può essere preso in considerazione il trapianto di fegato in casi selezionati (tumore primitivo reseccabile, basso indice proliferativo). I dati mostrano un miglioramento della sintomatologia e della sopravvivenza.

Per quanto questi concetti possano oggi consentire una gestione equilibrata della patologia neuroendocrina, è indispensabile evitarne l'assolutizzazione. Infatti, i tumori neuroendocrini sono ancora oggi motivo di revisioni che contribuiscono a mostrare una nuova immagine della malattia svelandone aspetti stimolanti ancora da esplorare.

## Bibliografia

1. De Angelis C, Tesio L, Rizzetto M, *et al.* Tumori neuroendocrini non pancreatici (parte 1) Banca Dati sulle Malattie Endocrine Gastroenteropancretiche (Progetto GEP). Milano: Excerpta Medica, 2002.
2. De Angelis C, Tesio L, Rizzetto M, *et al.* Tumori neuroendocrini pancreatici (parte 2) Banca Dati sulle Malattie Endocrine Gastroenteropancretiche (Progetto GEP). Milano: Excerpta Medica, 2002.
3. Ambrosi A, Iacobone M, Ferini A, *et al.* Epidemiologia dei tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 1-19.
4. Cirillo F. Clinica e fisiopatologia dei tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 75-104.
5. Cirillo F. Lo screening territoriale delle neoplasie GEP: esperienza e prospettive. In Lombardi L. I tumori neuroendocrini gastroenteropancretici: inquadramento clinico e prospettive terapeutiche. Roma: Mediprint, 1999, 42-44.
6. Seregini E, Ferrari L, Stivanello M, *et al.* Laboratory tests for neuroendocrine tumours. Q J Nucl Med 2000; 44: 22-41.
7. Prinz RA, Marangos PJ. Use of neurospecific enolase as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. Surgery 1982; 92: 887-9.
8. Krudy AG, Doppman JL, Jensen RT, *et al.* Localization of islet cell tumours by dynamic CT: comparison with plain CT, arteriography, sonography and venous sampling. Am J Roentgenol 1984; 143: 585-89.
9. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, *et al.* Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumours of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. Am J Roentgenol 1995; 165: 1437-9.
10. Chung MJ, Chol BI, Han JK, *et al.* Functioning islet cell tumor of the pancreas. Localization with dynamic spiral CT. Acta Radiol 1997; 38: 135-38.
11. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, *et al.* Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. Radiology 2000; 216: 163-71.
12. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Baert AL. Functioning endocrine tumours of the pancreas: comparison of single-shot MRI and dual-phase helical CT. Eur Radiol 1997; 7: S142.
13. De Angeli C, Carucci P, Malcotti C, *et al.* Ruolo dell'ecoendoscopia nella localizzazione delle neoplasie neuroendocrine gastroenteropancretiche. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 201-15.
14. Lima GF. Ruolo degli analoghi radiomarcanti della somatostatina nella diagnosi dei tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancretici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 217-44.
15. Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, *et al.* Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. Gastroenterology 1997; 112: 335-47.
16. Cadiot G, Bonnaud G, Lebtahi R, *et al.* Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gut 1997; 41: 107-14.
17. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, *et al.* Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancretic tumours. J Nucl Med 1997; 38: 853-8.
18. Chiti A, Fanti S, Savelli G, *et al.* Comparison of somatostatin receptor imaging, computer tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancretic tumours. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1396-403.

19. Castellani MR, Chiti A, Seregni E, *et al.* Role of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 77-87.
20. Eriksson B, Bergström M, Örléfors H, *et al.* Use of PET in neuroendocrine tumours: *in vivo* applications and *in vivo* studies. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 68-76.
21. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. In WHO International histological classification of tumours. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000.
22. Cirillo F. Trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 293-344.
23. Morelli A, Falchetti A, Brandi ML. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici nell'ambito delle neoplasie endocrine multiple. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 123-32.
24. Volpi D, Meroni L, Rozzi G, *et al.* Diagnostica per immagini dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 155-200.
25. Falconi M, Bettini R, Salvia R, *et al.* Trattamento chirurgico dei tumori neuroendocrini del pancreas. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 345-63.
26. Perry LJ, Stuart K, Stokes KR, *et al.* Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumours. *Surgery* 1994; 116: 1111-7.
27. Cantore M, Zamagni D, Rozzi G. Il trattamento loco-regionale delle endocrinopatie del tratto digestivo. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 387-404.
28. McEntee GP, Nagorney MD, Kvols LK, *et al.* Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumours. *Surgery* 1990; 108 (6): 1091-6.
29. Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumours. *Surgery* 1992; 112 (6): 1024-32.
30. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumours: role of debulking and surgery for patient with advanced disease. *Digestion* 1994; 55 (3): 98-103.
31. Falconi M, Bonora A, Bassi C, *et al.* Non-functioning pancreatic endocrine tumours. In Dervenis CG, Bassi C. Pancreatic tumours. Stuttgart: Thieme Verlag, 2000, 54-61.
32. Modlin IM, Schmid SW, Tang LH, *et al.* Endocrine tumours of the pancreas. In Dervenis CG, Bassi C. Pancreatic tumours. Stuttgart: Thieme Verlag, 2000, 332-53.
33. Skogseid B. Multiple endocrine neoplasia type I. Clinical genetics and diagnosis. In Arnold A. Endocrine neoplasms. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1997, 383-406.
34. Ahlman H, Kölbly L, Lundell L, *et al.* Clinical management of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1994; 55 (3): 77-85.
35. Åkerström G. Management of carcinoid tumours of the stomach, duodenum and pancreas. *World J Surg* 1996; 20: 173-82.
36. Åkerström G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumours. *Acta Oncol* 1991; 30: 547-53.
37. Box JC, Watne AL, Lucas GW. Small bowel carcinoid: review of a single institution experience and review of the literature. *Am Surg* 1996; 62: 280-6.
38. Öhrvall U, Eriksson B, Juhlin C, *et al.* Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumours. *World J Surg* 2000; 24: 1402-8.
39. Galland RB, Blumgart LH. Carcinoid syndrome: surgical management. *Br J Hosp Med* 1986; 35: 166-70.
40. Stinner B, Kisker O, Zielke A, *et al.* Surgical management for carcinoid tumours of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996; 20: 183-8.
41. Basson MD, Ahlman H, Wängberg BO, *et al.* Biology and management of the midgut carcinoid. *Am J Surg* 1993; 165: 288-97.
42. Kenady DE, Mc Grath PC, Sloan DA, *et al.* Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Curr Op Onc* 1997; 9: 61-7.
43. Nathu RM, Mendenhall WM, Parson JT. Merkel cell carcinoma of the skin. *Rad Oncol Invest* 1998; 6: 233-9.
44. Ott MJ, Tanabe KK, Gadd MA, *et al.* Multimodality management of Merkel cell carcinoma. *Arch Surg* 1999; 134: 388-93.
45. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumours of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 413-21.
46. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, *et al.* Neuroendocrine tumours of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am Surg Pathol* 1991; 5: 529-53.
47. Kvols LK. The carcinoid syndrome: a treatable malignant disease. *Oncology (Williston Park)* 1988; 2: 33-41.
48. Pass HI, Doppman JL, Nieman L, *et al.* Management of the ectopic ACTH syndrome due to thoracic carcinoids. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 52-7.
49. Capella C, Heits PU, Höfler H, *et al.* Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547-60.
50. Vadasz P, Palfy G, Egervary M, *et al.* Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumours : clinical and pathological review of 120 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 8-11.
51. Dusmet M, Kneally MF. Bronchial and thymic carcinoid tumours: a review. *Digestion* 1994; 55: 70-6.
52. Hammond ME, Sause WT. Large cell neuroendocrine tumours of the lung. Clinical significance and histopathologic definition. *Cancer* 1985; 56: 1624-9.
53. Colby TV, Koss MN, Travis WD. Small cell carcinoma and large cells neuroendocrine carcinoma. Atlas of Tumor Pathology. Tumours of the Lower Respiratory Tract, 3rd ed, fascicle 13. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1980.
54. Cirillo F, Bottini A, Lima G, *et al.* Chirurgia radioguidata nel trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. *Minerva Chir* 2000; 55: 517-21.
55. Moertel GC, Kvols LK, O'Connell MJ, *et al.* Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-32.
56. Seitz JF, Perrier H, Giovannini M, *et al.* Cancers neuroendocrines anaplasiques avancés: intérêt de l'association VP16-CDDP. *Bull Cancer* 1995; 82: 433-44.
57. Yakendji K, Ducreux M, Duviliard P, *et al.* L'efficacité de l'association etoposide (VP16) et cisplatine (CDDP) dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) peu différenciées d'origine digestive. *Bull Cancer* 1995; 82: 433-8.
58. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, *et al.* Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81 (8): 1351-5.
59. Cirillo F. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: 11 years of clinical experience. *Intl J Med Biol Environ* 2001; 29 (2): 129-41.
60. Artale S, Bajetta E, Buzzoni R, *et al.* Tumori neuroendocrini del polmone. Argomenti di Oncologia 1999; 20: 369-72.
61. Letizia C, Scuro L, Cerci S. Feocromocitoma. In Andreani D, Tamburano G. Manuale di terapia delle malattie endocrine e metaboliche. Roma: Antonio Delfino Editore, 2000, 225-34.
62. Voog E, Biron P, Martin JP, *et al.* Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2589-95.
63. Cirillo F, Filippini L, Lima GF, *et al.* Tumore a cellule di Merkel: segnalazione di un caso e trattamento con octreotide. *Minerva Chir* 1997; 52: 1359-65.
64. Cirillo F, Buononato M, Lima GF, *et al.* Clinical experience on eight cases of Merkel cell carcinoma. *Tumori* 2003; 89: 146-51.
65. Debas HT, Gittes G. Somatostatin analogue therapy in functioning neuroendocrine gut tumours. *Digestion* 1993; 54 (1): 68-71.
66. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumours. *Endocrine Rev* 1991; 12 (4): 450-82.
67. Anthony L, Johnson D, Hande K, *et al.* Somatostatin analogue phase I trial neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 1993; 32: 217-23.
68. Chiti A. La terapia radiometabolica nei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In Cirillo F. I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, 3° ed, Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 2001, 405-15.