

Basi scientifiche
per la definizione di ***linee-guida***
in ambito clinico
per i **Tumori Neuroendocrini del tratto**
Gastro-Entero-Pancreatico (GEP)

Febbraio 2009

PREFAZIONE

Obiettivo principale della iniziativa “Basi Scientifiche per la definizione di Linee Guida per le diverse patologie oncologiche” è stato inizialmente quello di valorizzare i risultati ottenuti nell’ambito dei vari Progetti di Ricerca del Consiglio Nazionale delle Ricerche e di metterli tempestivamente a disposizione della Comunità Clinico-Scientifica.

L’obiettivo del progetto, che prosegue attualmente con la sponsorizzazione di Alleanza Contro il Cancro, è rimasto sostanzialmente inalterato, e l’iniziativa è stata sempre più pensata come evento propedeutico alla formulazione di Linee Guida Cliniche e alla costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici, in linea con gli attuali standard di vasto e condiviso utilizzo da parte delle varie Strutture Oncologiche e del Sistema Sanitario Nazionale.

Il presente testo è stato dedicato ai **tumori neuroendocrini** (NET), patologie tradizionalmente considerate come rare e che sono divenute oggi argomento di estremo interesse alla luce delle nuove scoperte nel settore.

Gli avanzamenti nel campo della classificazione istologica, l’identificazione di criteri nosografici legati all’aggressività clinica, le nuove conoscenze di biologia molecolare, gli enormi sviluppi della strumentazione diagnostica, che talvolta ne permettono addirittura la caratterizzazione biologica *in vivo*, hanno reso la materia un campo di grande fermento sia per la ricerca di base, che per gli studi clinici.

In particolare, i tumori neuroendocrini del tratto **gastro-entero-pancreatico** (GEP) costituiscono la componente quantitativamente prevalente e, per il loro più frequente riconoscimento diagnostico, rappresentano oggi una sfida importante che raccoglie l’interesse di biologi, patologi, farmacologi, endocrinologi, oncologi, esperti di diagnostica strumentale e di terapia.

Questo è il motivo per cui numerosi esperti dei vari settori sono stati chiamati a far parte di un Gruppo di Studio per presentare, in maniera sintetica ma completa, le conoscenze più avanzate applicate a questa patologia e nuovi spunti di riferimento che permettano di ottimizzare l’approccio clinico ed il trattamento. La possibilità di scegliere terapie selettive e mirate, legate specificamente all’espressione di recettori e l’opportunità di poter combinare farmaci con meccanismi d’azione

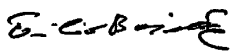
diversi possono sicuramente migliorare la gestione del malato, nonché la qualità di vita e la sopravvivenza.

Il testo esteso dal Gruppo di Studio è stato successivamente sottoposto all'esame e validazione da parte di un Gruppo di Consenso, anch'esso composto da esperti scelti in rappresentanza delle più importanti Società Scientifiche e Strutture Oncologiche Nazionali.

Il volume rappresenta un compendio di facile ed interessante consultazione da parte dei medici di Medicina Generale, degli specialisti e operatori sanitari, nonché da parte dei ricercatori che possono trovare spunti di riflessione a supporto della loro attività.

Esprimiamo sincera gratitudine agli esperti coinvolti nei Gruppi di Studio e di Consenso e a tutti i Collaboratori per il qualificato e importante contributo.

I Coordinatori



dott. Emilio Bajetta



dott. Emilio Bombardieri



prof.ssa Rosella Silvestrini

Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico per i **Tumori Neuroendocrini del**
tratto Gastro-Entero-Pancreatico (GEP)

Coordinatori

Emilio	BAJETTA , Milano
Emilio	BOMBARDIERI , Milano
Rosella	SILVESTRINI , Milano

Gruppo di Studio

Carlo	CAPELLA , Varese
Laura	CATENA , Milano
Arturo	CHITI , Milano
Fernando	CIRILLO , Cremona
Annamaria	COLAO , Napoli
Claudio	DE ANGELIS , Torino
Monika	DUCCESCHI , Milano
Alfonso	MARCHIANÒ , Milano
Antonia	MARTINETTI , Milano
Vincenzo	MAZZAFERRO , Milano
Giovanni	PAGANELLI , Milano
Marco	PLATANIA , Milano
Ettore	SEREGNI , Milano
Carlo	SPREAFICO , Milano

Hanno inoltre partecipato ai lavori del Gruppo di Studio:

Silvia M. **Baio** (MI), Sherrie **Bhoori** (MI), Lisa **Bodei** (MI), Tiziana **Camerini**, (MI),
Marco **Chinol** (MI), Jorgelina **Coppa**, (MI), Marta **Cremonesi** (MI),
Antongiulio **Faggiano** (NA), Stefano **La Rosa**, (VA), Gaetano **Lombardi** (NA),
Francesco **Milone** (NA), Sara **Pusceddu** (MI), Valeria **Ramundo** (NA),
Marcello **Schiavo** (MI), Milena **Vitali** (MI)

Gruppo di Consenso

Rocco	BELLANTONE , (SICO)
Elisabetta	DE LUTIO , (SIRM)
Luigi	DOGLIOTTI , (AIOM)
Diego	FERONE , (SIE)
Antonio	FORTUNATO , (SIMeL)
Luca	ELLI , (SIC)
Massimo	GION , (SIBioC)
Giovanna	MANTELLO , (AIRO)
Enrico	RICCI , (SIED)
Antonio	RUSSO , (AIE)
Diana	SALVO , (AIMN)

Si ringraziano inoltre le dott.sse Paola **Persici** e Francesca **Mazzetti** e la sig.ra Luciana **Rainaldi** della segreteria scientifica per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Questo testo è accessibile nel sito **www.alleanzacontroilcancro.it**, sezione "Formazione"

INDICE

1.0	Aspetti epidemiologici e fattori rischio	11
1.1	Epidemiologia dei tumori neuroendocrini	11
1.2	Eziologia dei tumori neuroendocrini	12
1.3	Tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici	13
2.0	Anatomia patologica e classificazione	19
2.1	Definizione di tumore endocrino gastro-entero-pancreatico e criteri classificativi	19
2.2	Classificazione clinico-patologica	23
3.0	Genetica e biologia molecolare	42
3.1	Biologia molecolare dei NET-GEP	42
3.2	Sindromi endocrine neoplastiche a trasmissione ereditaria	45
4.0	Clinica e manifestazioni endocrine	54
4.1	NET-GEP associati a sindromi endocrine funzionali	55
4.2	NET-GEP non associati a sindromi endocrine funzionali	62
4.3	NET poco differenziati	63
5.0	Associazione con la sindrome MEN1	68
5.1	Epidemiologia	70
5.2	Genetica	70
5.3	Manifestazioni cliniche	71
5.4	Elementi diagnostici	72
5.5	Aspetti di terapia	73
5.6	Follow-up nel paziente asintomatico	75
6.0	Diagnostica di laboratorio	79
6.1	Indicatori biochimici generici	80
6.2	Indicatori biochimici dei tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale	82
7.0	Imaging radiologico	90

8.0	Ruolo dell'endoscopia	96
9.0	Diagnostica medico-nucleare	116
10.0	Chirurgia del tumore primitivo	124
10.1	Tumori neuroendocrini gastroenterici	125
10.2	Tumori neuroendocrini insulari	130
11.0	Approccio chirurgico alle metastasi epatiche: resezione e trapianto di fegato	135
11.1	Razionale terapeutico per resezione o trapianto	135
11.2	Criteri di selezione e risultati	140
11.3	Conclusioni	146
12.0	Terapie loco-regionali	152
12.1	Chemioembolizzazione	153
12.2	Radioembolizzazione	157
12.3	Radiofrequenza	158
12.4	Crioterapia	160
12.5	Laser-terapia	161
13.0	Terapia medica	165
13.1	Chemioterapia	166
13.2	Analoghi della somatostatina	170
13.3	Terapia con Interferone	175
14.0	Terapia radiometabolica recettoriale con radiopeptidi analoghi della somatostatina	180
14.1	Basi teoriche	180
14.2	Protocollo clinico	182
14.3	Efficacia	183
14.4	Tollerabilità	186
14.5	Conclusioni e prospettive future	187
15.0	Studi clinici: stato dell'arte	192
15.1	Nuovi analoghi della somatostatina	193
15.2	Terapia genica	195
15.3	Farmaci a bersaglio molecolare	195

1.0 ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E FATTORI DI RISCHIO

1.1 Epidemiologia dei tumori neuroendocrini

I tumori neuroendocrini (NET) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie ad insorgenza ubiquitaria, caratterizzate da un comportamento biologico variabile. Essi costituiscono meno dello 0.5% di tutte le neoplasie maligne. L'incidenza clinica dei tumori neuroendocrini è stimata intorno a 2/100.000 individui/anno per il sesso maschile e 2.4 per quello femminile (1).

Per tutte le sedi, ad esclusione del distretto broncopolmonare e dell'appendice, il tasso di incidenza dei tumori è più alto nella popolazione afro-americana (4.48/100.000 individui/anno).

Tuttavia, i casi diagnosticati sottostimano notevolmente la loro reale incidenza. Basti pensare che l'incidenza autoptica per i carcinoidi intestinali è 8.4/100.000/anno e circa 1.500/100.000/anno per le neoplasie del pancreas endocrino (2). Le cause di questa discrepanza sono da attribuire, in parte, alla difficoltà di effettuare una diagnosi differenziale fra NET ed affezioni di altra natura e, in parte, all'indolenza di alcune di queste forme che, talvolta, vengono diagnosticate solo in corso di accertamenti effettuati per altre patologie tumorali o non.

Inoltre, nella maggior parte dei casi i tumori neuroendocrini sono neoplasie asintomatiche. Solo nel 20% dei casi producono e riversano nel torrente circolatorio una serie di sostanze ormonali capaci di evocare segni e sintomi tipici della sindrome da carcinoide. Anche nei casi sindromici, l'eterogeneità dei disturbi, che possono spaziare dalla malattia peptica recidivante alle manifestazioni cutanee, dai disordini del metabolismo glucidico alla diarrea cronica ed al *flushing*, non sempre aiutano il clinico a porre immediatamente diagnosi di neuroendocrinopatia.

La raccolta di informazioni epidemiologiche relative ai NET non è ancora così rigorosa come per altri sottotipi tumorali; inoltre, la ridotta dimensione delle casistiche pubblicate e la loro eterogeneità rendono difficile la lettura e l'interpretazione dei relativi risultati.

Negli ultimi trenta anni, si è assistito ad un incremento del numero di nuovi casi di tumore neuroendocrino e questo dato non è da imputare solo al miglioramento delle tecniche diagnostiche ed al diffondersi

delle nozioni riguardo questa classe di neoplasie, ma anche ad un reale incremento dell'incidenza di questa patologia.

Poiché i NET insorgono dal compartimento delle cellule neuroendocrine, la sede più frequentemente interessata (60%) è il tratto GEP. Più del 25% dei casi di carcinoidi (il 10% nella casistica svedese) insorge invece dal sistema broncopolmonare, in accordo con l'alta densità delle cellule di Kulschitzky. Nell'ambito del distretto entero-pancreatico, i carcinoidi dell'intestino tenue sono i più frequenti (29%), seguiti dal carcinoidi rettale e dai carcinoidi gastrici, appendicolari e pancreatici.

Negli ultimi anni, si è assistito ad un cambiamento dell'incidenza delle varie forme endocrine. Il tasso di incidenza, aggiustato per età, dei carcinoidi appendicolari è diminuito in tutti i sottogruppi della popolazione, mentre una tendenza inversa è stata osservata per le forme polmonari. Questo dato potrebbe essere correlato al diffondersi dell'utilizzo della broncoscopia a fibre ottiche. Allo stesso modo, negli ultimi trenta anni si è assistito ad un incremento del tasso di incidenza dei carcinoidi gastrici, colici e rettali.

In circa il 20% dei pazienti affetti da tumori neuroendocrini, si riscontrano tumori maligni di differenti istotipi sincroni o metacroni.

La maggior frequenza di doppia neoplasia è stata osservata soprattutto in associazione con neoplasia endocrina dell'intestino tenue (29%).

L'interpretazione di questo dato è quanto mai controversa, tuttavia, una possibile spiegazione per l'insorgenza di secondi tumori potrebbe essere rappresentata dalla secrezione, da parte dei carcinoidi, di sostanze bioattive, molte delle quali ad azione mitogena.

E' possibile che la prolungata azione dei fattori di crescita possa favorire cambiamenti fenotipici nelle cellule suscettibili e favorirne la trasformazione neoplastica (3).

1.2 Eziologia dei tumori neuroendocrini

L'eziologia dei tumori neuroendocrini resta tuttora sconosciuta. La maggior parte dei carcinoidi viene considerata sporadica. L'unica prova convincente di predisposizione ereditaria è la presenza di carcinoidi nell'ambito della sindrome MEN1 (*Multiple Endocrine Neoplasia*), un disordine genetico autosomico dominante, associato alla perdita del gene oncosoppressore MEN1 sul braccio lungo del

cromosoma 13. Vi sono invece solo segnalazioni aneddotiche e limitati studi epidemiologici sui carcinoidi familiari.

La casistica svedese di Hemminki (1) riporta che meno dell'1% della popolazione ha una storia familiare di carcinoidi. Tuttavia, la piccola proporzione di casi familiari dimostra che la familiarità può essere considerata una delle cause predisponenti minori di questa patologia.

L'evidenza che alcune forme di neoplasia neuroendocrina hanno un'incidenza differente fra le varie etnie e colpiscono i sessi con diversa predilezione suggerisce la possibilità di un influsso da parte di fattori ormonali ed etnici sullo sviluppo di tali neoplasie.

Altre teorie sullo sviluppo dei carcinoidi hanno a che vedere con la localizzazione anatomo-topografica delle cellule di origine delle neoplasie. Questa teoria correla, ad esempio, l'insorgenza delle neoplasie neuroendocrine pancreatiche con l'anomala persistenza nel parenchima pancreatico delle cellule enterocromaffino-simili (ECL), presenti a tal livello solo durante la vita fetale. Inoltre, vi è evidenza di una possibile evoluzione verso il carcinoidi di iperplasie sostenute da stimoli flogistici cronici a carico di cellule neuroendocrine. Questa circostanza è stata riscontrata, ad esempio, a livello gastrico. La correlazione tra ipocloridria ed iperplasia delle cellule enterocromaffino-simili dello stomaco ed il successivo sviluppo di neoplasie è stata dimostrata in modelli umani ed animali (4).

Nei pazienti con ipocloridria e secondariamente con ipergastrinemia, la stimolazione della mucosa gastrica può causare iperplasia delle cellule ECL e successivamente, neoplasia.

Lo sviluppo dei carcinoidi colici invece è stato messo in relazione con il morbo celiaco e le patologie infiammatorie croniche dell'intestino. Anche in questo caso, si fa riferimento al possibile effetto iperplasizzante e trasformante dell'insulto flogistico cronico sulle cellule endocrine della mucosa colica (5).

1.3 Tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici

Tumori neuroendocrini dello stomaco

I NET dello stomaco ammontano a circa il 5% di tutti i tumori neuroendocrini del distretto gastro-entero-pancreatico (6). Tuttavia, la reale incidenza di queste forme non è stata valutata precisamente dopo l'avvento delle tecniche di endoscopia, pertanto non è da escludere che i NET dello stomaco possano avere un'incidenza decisamente

maggiore (11-40%). Nella popolazione giapponese, i NET rappresentano il 30% di tutti i tumori GEP. E' stato dimostrato che esiste un'associazione fra ipocloridria ed iperplasia delle cellule enterocromaffini ed il possibile sviluppo di tumori, mentre non sembrerebbe rivestire un ruolo patogenetico l'assunzione protratta nel tempo di inibitori della pompa protonica. I tumori endocrini dello stomaco più frequenti sono i carcinoidi.

In considerazione del quadro clinico all'interno del quale si sviluppano, possono essere classificati in tre gruppi:

- **tipo 1** associato a gastrite cronica atrofica;
- **tipo 2** associato a sindrome MEN di tipo 1;
- **tipo 3** sporadico.

Al di là delle differenze di tipo genetico e patologico, le tre categorie si differenziano soprattutto dal punto di vista prognostico. La forma di tipo 1 costituisce il 70-80% dei carcinoidi gastrici e colpisce prevalentemente donne nella sesta ed ottava decade di vita. Può essere considerato un tumore quasi benigno, associato, solo in rarissimi casi, allo sviluppo di metastasi e per il quale può essere sufficiente un approccio conservativo. Il tipo 2 si sviluppa in associazione alla MEN1. Questa forma colpisce in ugual misura uomini e donne intorno alla quinta decade. Il tipo 3, contrariamente alle due forme precedenti, non è associato alla gastrite cronica atrofica ed ha una predilezione per il sesso maschile. E' associato alla presenza di metastasi, in circa il 70% dei casi. Questa forma necessita di un approccio terapeutico aggressivo e di un *follow-up* analogo a quelli applicati per le forme non endocrine. I tumori neuroendocrini scarsamente differenziati dello stomaco rappresentano, invece, un'entità molto rara caratterizzata da una notevole aggressività biologica ed una prognosi infausta.

Tumori neuroendocrini appendicolari

L'appendice è stata considerata per lungo tempo la sede più frequente di insorgenza dei carcinoidi. Lo studio di Modlin (6) ha evidenziato un progressivo decremento dell'incidenza dei NET appendicolari.

I carcinoidi appendicolari sono il tumore di maggior riscontro a carico di questo organo (60/70%), anche se rappresentano solo lo 0.3-0.5% di tutte le appendicectomie (7). Solo eccezionalmente, sono sintomatici e di solito vengono diagnosticati dopo esame istologico a seguito di appendicectomie effettuate per patologie flogistiche. Talvolta,

rappresentano riscontro occasionale in corso di autopsia. Insorgono soprattutto durante la seconda/terza decade di vita, con un picco di incidenza fra 15-19 anni nel sesso femminile e 20-24 anni in quello maschile. Nei maschi, inoltre, si osserva un ulteriore picco di incidenza fra i 70-74 anni.

L'incidenza dei carcinoidi appendicolari è 2.1 volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini (8). Si è cercato di giustificare la predominanza nel sesso femminile e la distribuzione per età ipotizzando che possano riflettere l'indicazione alla chirurgia e il maggior numero di esami a carico del distretto addomino-pelvico, a cui vengono sottoposte le donne in confronto agli uomini. Nella casistica della Mayo Clinic, solo il 4% dei carcinoidi appendicolari ha evidenziato capacità di metastatizzare, soprattutto nei tumori > 2 cm.

Questa tendenza giustifica l'alto tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da carcinoide appendicolare (95%).

Tumori neuroendocrini dell'esofago

I tumori neuroendocrini primitivi dell'esofago sono estremamente rari e rappresentano meno dello 0.05% di tutti i NET del tratto gastrointestinale e meno dell'1% delle neoplasie di questo organo (6). La maggior parte dei soggetti colpiti sono uomini nella sesta/settima decade di vita. I tumori neuroendocrini dell'esofago insorgono da cellule localizzate soprattutto nel tratto distale dell'organo, che rappresenta il sito più frequentemente interessato da questo tipo di neoplasia e condividono con le forme epiteliali alcuni fattori patogenetici, quali l'esposizione ad agenti chimici (nitrosamine e composti policiclici aromatici), fisici (radiazioni ionizzanti) e biopatologici (esofagite da reflusso ed esofago di Barret). Recente è l'ipotesi di un'associazione con la prolungata esposizione agli inibitori della pompa protonica. Dal punto di vista istopatologico, si suddividono in carcinoidi tipici, atipici e carcinomi neuroendocrini a piccole e grandi cellule (9). Quest'ultima forma è estremamente rara e la sua conoscenza si basa su occasionali segnalazioni in letteratura.

Il carcinoide tipico è una forma molto rara, a prognosi favorevole e rappresenta lo 0.05% dei carcinoidi gastrointestinali e lo 0.02% di tutti i tumori esofagei. Insorge principalmente a carico del terzo medio e distale dell'esofago.

Il carcinoide atipico è una neoplasia eccezionalmente rara. A differenza della controparte tipica, ha una maggiore propensione alla disseminazione locale ed alla diffusione metastatica.

I carcinomi neuroendocrini a piccole cellule dell'esofago rappresentano 1-1.5% dei carcinomi esofagei. Si tratta di un istotipo ad elevata aggressività ed a prognosi sfavorevole, poiché è diagnosticato, in genere, in fase molto avanzata.

Tumori neuroendocrini dell'intestino tenue

I tumori neuroendocrini dell'intestino tenue sono i più frequenti e rappresentano la gran parte delle neoplasie insorte a carico di questo organo. Sembrerebbe che la biologia dell'intestino tenue non sia quella di un unico organo, poiché procedendo in direzione *ab orale* aumenta gradualmente la propensione a sviluppare neoplasie endocrine. Il tasso di incidenza è più alto nella popolazione di colore, con una lieve prevalenza per il sesso maschile. Alcune neoplasie endocrine del piccolo intestino sono associate a neoplasie non endocrine, in circa il 30% dei casi. I carcinoidi che insorgono dal duodeno e dal digiuno prossimale sono prevalentemente gastrinomi associati a sindrome di Zollinger-Ellison. Queste neoplasie sono associate ad un tasso di sopravvivenza dell'84% a 10 anni.

Altri istotipi sono rappresentati da tumori secernenti somatostatina associati o meno a neurofibromatosi di tipo 1, carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati e paragangliomi gangliocitici. I carcinoidi del digiuno distale ed ileale possono essere associati a sindrome da carcinoide (10).

All'atto della diagnosi, circa il 60% dei pazienti presenta localizzazioni a distanza. La sopravvivenza a cinque anni si aggira intorno al 60% e cala al 30%, se sono presenti metastasi epatiche (6).

Tumori neuroendocrini del colon e del retto

I tumori neuroendocrini del colon sono piuttosto rari, mentre quelli del retto rappresentano circa il 20% dei neuroendocrini GEP (9). Il tasso di incidenza è uguale per i due sessi. Negli ultimi anni, è stato osservato un aumento dell'incidenza di queste neoplasie. Nei paesi occidentali, i NET del colon sono diagnosticati soprattutto in soggetti nella settima decade di vita, mentre i carcinoidi rettali hanno un picco di incidenza nella sesta decade (7). La diagnosi di tumore endocrino del grosso intestino è spesso conseguente ad un'endoscopia che il paziente esegue per cause differenti. Il maggior calibro dell'intestino crasso giustifica la bassa incidenza di occlusioni causate da questa neoplasia e la più alta incidenza di metastasi all'atto diagnostico.

Le forme scarsamente differenziate si sviluppano più frequentemente a carico del colon e colpiscono soprattutto i soggetti di sesso maschile, mentre le forme ben differenziate sono più frequenti a livello rettale. I NET del colon e del retto di rado si associano a sindrome da carcinoide. Il riscontro di carcinomi sincroni o metacroni è frequente, soprattutto in associazione alle forme scarsamente differenziate.

Tumori neuroendocrini del pancreas

Hanno un'incidenza di circa 1/1.000.000 individui/anno e colpiscono più frequentemente il sesso femminile nella terza e quarta decade di vita. Rappresentano circa il 2% di tutte le neoplasie pancreatiche (11). Possono essere classificati in funzionanti e non funzionanti, a seconda che siano associati o meno ad una sindrome riconoscibile.

I NET pancreatici non funzionanti rappresentano circa il 15% delle forme neuroendocrine a carico di questo organo. Nella maggior parte dei casi, insorgono dalla porzione cefalica ed hanno un diametro > 2 cm alla diagnosi. Le manifestazioni cliniche sono essenzialmente correlate all'effetto massa esercitato dalla neoplasia sulle strutture circostanti. Nonostante un atteggiamento proliferativo, di solito lento, oltre il 50% dei casi presenta alla diagnosi diffusione metastatica a carico del fegato e dei linfonodi.

Gli *insulinomi* rappresentano i NET del pancreas funzionanti più diffusi (circa il 70%). Colpiscono tutte le età, con un picco di incidenza fra i 40 e 60 anni ed una predilezione per il sesso femminile (rapporto uomo/donna 4:6). La precoce insorgenza della sintomatologia clinica (alterato metabolismo glucidico) rende ragione del fatto che la diagnosi viene effettuata in fase precoce. In circa il 10% dei casi, sono rilevabili tumori endocrini multipli soprattutto nel quadro della MEN1, di cui l'insulinoma può essere parte.

Il *gastrinoma* rappresenta circa il 20% dei tumori neuroendocrini del pancreas, con un'incidenza di 4-10 casi/1.000.000 individui/anno. Nel 70% dei casi, i pazienti affetti da gastrinoma presentano segni di patologia peptica gastroduodenale. L'incidenza di questa patologia è massima intorno ai 40 anni. Il 50% dei pazienti manifesta diarrea acquosa o steatorrea, che spesso rappresenta l'unico sintomo. Una percentuale variabile fra il 25% ed il 50% dei pazienti risulta affetto da MEN1. In circa l'80% dei casi, il gastrinoma si sviluppa a carico delle isole pancreatiche, con particolare interessamento della regione cefalica. Circa il 10% si localizza a carico del duodeno ed il

rimanente 5-10% è rappresentato da localizzazioni atipiche (piccolo intestino distale, stomaco, milza, linfonodi, fegato, linfonodi ed ovaio).

Il *vipoma* rappresenta circa il 2-8% dei NET pancreatici con un'incidenza di 1/100.000.000 individui; le donne sono più frequentemente colpite degli uomini (70% dei casi).

Il *glucagonoma* rappresenta il 5% dei NET pancreatici e l'8% dei tumori funzionanti. Il picco di incidenza è fra la quarta e la quinta decade di vita, con maggior frequenza per il sesso femminile.

BIBLIOGRAFIA

1. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. A nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92:2204-2210
2. Berge T, Linnel F. Carcinoid tumor. Frequency in a defined population during a 12-year-period. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84:322-330
3. Oberg K. Expression of growth factors and their receptor in neuroendocrine gut and pancreatic tumor, and prognostic factor for survival. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733:46-55
4. Modlin IM, Goldering JR, Lawton GP, Hunt R. Aspect of the theoretical basis and clinical relevance of low acid states. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:308-318
5. Nascimbeni R, Villanacci V, Di Fabio F, Gavazzi E, Fellegara G, Rindi G. Solitary carcinoid of the rectal stump in ulcerative colitis. *Neuroendocrinology* 2005; 81:400-404
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 79:943-957
7. Maggard MA, O'Connel JB, Ko CY. Update population based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240:117-122
8. McGory ML, Maggard MA, O'Connel JB, Kang H, Ko CY. Malignancy of appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:2264-2271
9. Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold A. Endocrine tumors of the esophagus. In Hamilton SR, Aatonen LA (eds); Pathology and genetics. Tumors of the digestive system. WHO classification of tumors. *IARC, Lyon, 2000; pp* 26-27
10. Kloppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Wirschovs Arch* 2007; 451(1):9-27
11. Rosato L. I tumori neuroendocrini. Manuale di trattamento diagnostico e terapeutico. *Seconda edizione 2007 GS editrice*

2.0 ANATOMIA PATOLOGICA E CLASSIFICAZIONE

2.1 Definizione di tumore endocrino gastro-entero-pancreatico e criteri classificativi

I tumori endocrini (NET) del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) sono neoplasie rare, costituite da cellule con differenziazione endocrina, che esprimono i marcatori presenti nei vari tipi di cellule del sistema endocrino diffuso (SED) del tratto GEP (Tabella 1).

Tabella 1 Cellule del sistema endocrino diffuso del tratto GEP umano: tipi, produzione ormonale e distribuzione

Tipo cellulare	Ormone prodotto	Pancreas	Stomaco		Intestino					
			CF	An	Tenue			Ap	Crasso	
					D	Dg	I		C	R
P/D1	Grelina	s	+	s	+	s	s			
EC	Serotonina	s	+	+	+	+	+	+	+	+
D	Somatostatina	+	+	+	+	s	s	+	s	+
L	GLI/PYY				s	+	+	+	+	+
A	Glucagone	+	fn							
PP	PP	+			fn					
B	Insulina	+								
X	Sconosciuto		+							
ECL	Istamina		+							
G	Gastrina			+	+					
CCK	CCK				+	+	s			
S	Secretina				+	+				
GIP	GIP				+	+	s			
M	Motilina				+	+	s			
N	Neurotensina				s	+	+			

CF: corpo-fondo; An: antro; D: duodeno; Dg: digiuno; I: ileo; Ap: appendice cecale; C: colon; R: retto; +: presenti; s: presenti in numero scarso; fn: presenti nel feto e nel neonato; EC: enterocromaffine; GLI: immunoreagenti glucagone-simili (glicentina, glucagone-37, glucagone-29); PYY: peptide PP-simile con tirosina-amide N-terminale; PP: polipeptide pancreatico; ECL: enterocromaffino-simile; CCK: colecistochinina; GIP: polipeptide gastro-inibitore.

Tabella modificata da Solcia et al. 2000 (9)

Morfologicamente, l'accertamento di una differenziazione endocrina si ottiene applicando tecniche istochimiche per i granuli secretori e la microscopia elettronica. I metodi impiegati di *routine* sono l'impregnazione argentea di Grimelius, l'immunoistochimica per antigeni citosolici come l'enolasi neurono-specifica (NSE), per antigeni contenuti in granuli secretori come le cromogranine, in piccole vescicole simil-sinaptiche come la sinaptofisina o per glicoproteine di membrana come la molecola di adesione delle cellule neuronali (NCAM-CD56) (1-4). L'identificazione di un tipo cellulare specifico si basa sulla dimostrazione della presenza dell'ormone/i prodotto/i o sulle caratteristiche ultrastrutturali dei granuli secretori.

Recentemente, una serie di studi ha prospettato l'utilizzo di nuovi marcatori endocrini generali. Tra questi, nelle cellule endocrine GEP sono state identificate due isoforme del trasportatore vescicolare di monoamine ATP-dipendente (VMAT1 e VMAT2), che hanno una specifica distribuzione: VMAT1 è presente solo nelle cellule EC produttrici di serotonina, mentre VMAT2 è espresso nelle cellule ECL gastriche, produttrici di istamina ed in quelle delle isole pancreatiche (5-7). Molti NET-GEP esprimono i recettori della somatostatina (SSTR). Sono stati identificati 5 diversi tipi di SSTR (8). L'espressione immunoistochimica di SSTR2, caratterizzata da una positività netta di membrana, si correla strettamente con le immagini scintigrafiche (Octreoscan®) (8).

La classificazione generale dei NET è illustrata nella Tabella 2 e comprende due categorie maggiori: i NET ben differenziati e i NET scarsamente differenziati (9). I NET ben differenziati sono stati tradizionalmente definiti come carcinoidi e, in presenza di una documentata aggressività clinica, come carcinomi endocrini ben differenziati o carcinoidi maligni. Quando i NET ben differenziati presentano solo alcuni aspetti macroscopici e/o microscopici di aggressività vengono definiti a comportamento biologico incerto. Oltre a queste due categorie, esistono le neoplasie miste endocrino-esocrine, che sono caratterizzate dalla simultanea presenza di due componenti, una esocrina ed una endocrina.

Tabella 2 Principali categorie di tumori GEP (WHO 2000) (9)

<i>Tumori endocrini ben differenziati</i> Tumore (carcinoide) Carcinoma (carcinoide maligno)
<i>Carcinoma endocrino scarsamente differenziato (a piccole cellule)</i>
<i>Tumori misti esocrini-endocrini</i>
<i>Lesioni pseudotumorali</i>

La diagnosi istopatologica di NET ben differenziato GEP si basa sull'identificazione di ben definite caratteristiche istopatologiche e sulla positività delle cellule tumorali ai marcatori endocrini granulari (10). In generale, sono indicativi di un NET ben differenziato l'aspetto architetturale organoide (insulare o trabecolare), il monomorfismo cellulare, l'assenza di rilevanti atipie citologiche ed un basso indice mitotico. Solitamente, nei NET ben differenziati, i marcatori citosolici, granulari e microvescicolari sono tutti intensamente e diffusamente espressi. Per una diagnosi più dettagliata, è necessario ricorrere all'uso di anticorpi specifici diretti contro i vari ormoni gastrointestinali per identificare il citotipo funzionale tumorale prevalente. Di solito, si procede ricercando anzitutto gli ormoni che sono normalmente prodotti nella sede in cui il tumore è insorto; si ricercano poi altri ormoni, riferendosi anche all'eventuale sindrome clinica presente (Tabella 3).

La diagnosi istopatologica di carcinoma endocrino scarsamente differenziato (CESD) del tratto GEP si basa sul riscontro di un aspetto prevalentemente solido del tumore, spesso con ampie zone di necrosi, alto grado di atipia citologica ed indici mitotico e proliferativo elevati. Poiché queste caratteristiche morfologiche si riscontrano anche in carcinomi esocrini GEP ad alto grado di malignità, diventa indispensabile, per l'identificazione dei CESD, la dimostrazione immunoistochimica di una differenziazione endocrina. Solitamente, i marcatori citosolici, come NSE, quelli microvescicolari, come sinaptofisina o di membrana come NCAM-CD56 sono ben espressi nei CESD. Al contrario, i marcatori granulari generici, come cromogranine e ormoni specifici delle cellule SED sono assenti o solo focalmente espressi (9-11).

Tabella 3 Tumori endocrini GEP: tipo cellulare prevalente, sede e sindromi cliniche associate

Tipo di tumore	Tipo cellulare prevalente	Pa	Stomaco		Intestino						Sindrome clinica
			CF	An	Tenue			Ap	Crasso		
					D	Dg	I		C	R	
Ben differenziato	B	+									ipoglicemia
	A	+									glucagonoma
	PP	+									-
	D	+	+	+	+	+					somatostatinoma
	EC	+	+	+	+	+	+	+	+	+	“carcinoide”
	ECL*		+								“carcinoide atipica”
	G	+		+	+	+	+				Zollinger-Ellison
	L				+	+	+	+	+	+	-
Scarsamente differenziato	p/i/g	+	+	+	+	+	+		+	+	

Pa: pancreas; CF: corpo-fondo; An: antro; D: duodeno; Dg: digiuno; I: ileo; Ap: appendice cecale; C: colon; R: retto; +: tumori presenti; EC: enterocromaffini; ECL: enterocromaffino-simile; -: non definita; p/i/g: cellule piccole/intermedie/grandi.

*: le cellule P/D1 producenti grelina sono state riscontrate nel 75% dei tumori (42)

Tabella modificata da Rindi et al. 1999 (41)

I NET del tratto GEP possono essere classificati, oltre che sulla base del tipo cellulare prevalente, anche sulla base della sindrome clinica iperfunzionale provocata dal tumore, distinguendo quindi tumori funzionanti e tumori non funzionanti (9-11). Per i tumori funzionanti si utilizza, la desinenza “oma”: insulinoma, gastrinoma, somatostatinoma, ecc., sulla base delle caratteristiche della sindrome clinica e dei livelli ematici degli ormoni specifici riscontrati.

La sindrome iperfunzionale associata ad un NET-GEP ha un valore predittivo della storia naturale del tumore, che risulta spesso più significativo della tipizzazione morfologica della neoplasia (9-13). Deve essere inoltre ricordato che la maggior parte degli studi di *follow-up* nei NET-GEP riguarda i tumori funzionanti (12-15).

I criteri istopatologici tradizionali sono, da soli, di scarso valore nel prevedere l'andamento prognostico dei NET ben differenziati. In questi ultimi anni, tuttavia, una serie di parametri morfologici hanno dimostrato di avere un significativo valore prognostico (16,17).

I parametri principalmente considerati sono i seguenti:

- A) dimensioni del tumore (i tumori più voluminosi sono più aggressivi) (16);
- B) invasione profonda, oltre la sottomucosa, della parete (stomaco, intestino) (18) od invasione di organi vicini (pancreas, appendice);
- C) aspetto architetturale con prevalenza di ampie aree solide;
- D) presenza di estese aree di necrosi (19);
- E) atipia cellulare con ridotto rapporto nucleo-citoplasmatico, distribuzione irregolare della cromatina ed evidenza dei nucleoli;
- F) numero di mitosi per 10 campi ad alto ingrandimento (*High Power Field* - HPF) o per $2 \text{ mm}^2 > 2$ (16-19);
- G) numero di nuclei Ki67 positivi $> 2\%$ o > 150 per 10 HPF (16,18,20);
- H) evidenza di angio- o neuroinvasione (9,16,18);
- I) sdifferenziazione cellulare con perdita o scarsa espressione di cromogranine e di ormoni;
- L) iperespressione nucleare di p53 (16,18);
- M) aneuploidia cellulare (21,22).

2.2 Classificazione clinico-patologica

Nel 2000, è stata proposta dalla *World Health Organization* (WHO) una classificazione dei NET-GEP, che tiene conto dei dati clinico-patologici e dei parametri morfologici a significato prognostico (9). Questa classificazione ha integrato ed ampliato una serie di proposte classificative precedenti, che miravano ad ottenere uno schema di facile applicazione che avesse, inoltre, un risvolto pratico per le scelte cliniche e terapeutiche (23). La classificazione WHO fa riferimento, in primo luogo, alla sede d'insorgenza dei tumori, tenendo conto che quest'ultima riflette tipi funzionali diversi, con differenti aspetti patogenetici e clinici.

Pancreas

I NET pancreatici sono costituiti principalmente dalle cellule che sono normalmente presenti nelle isole pancreatiche (cellule β , α , δ e a PP) (Tabella 4). In alcuni casi, essi sono invece formati da cellule che

producono ormoni ectopici quali gastrina, VIP, GHRH, ACTH e calcitonina (11,24).

Tabella 4 Classificazione WHO dei tumori endocrini del pancreas (9,35)

<i>Tumore endocrino ben differenziato</i>
A) <i>A comportamento benigno</i> : confinato al pancreas, non angioinvasivo, di dimensioni < 2 cm, ≤ 2 mitosi X 10 HPF, $\leq 2\%$ cellule Ki67 positive a) funzionante: insulinoma b) non funzionante
B) <i>A comportamento incerto</i> : confinato al pancreas, di dimensioni ≥ 2 cm o angioinvasivo, > 2 mitosi X 10 HPF, $> 2\%$ di cellule Ki67 positive a) funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatina o con sindrome endocrina inappropriata* b) non funzionante
<i>Carcinoma endocrino ben differenziato</i>
<i>A basso grado di malignità</i> , con invasione locale macroscopica e/o metastasi a) funzionante: gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatina o con sindrome endocrina inappropriata* b) non funzionante
<i>Carcinoma endocrino scarsamente differenziato</i>
<i>Ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule)

*Sindrome endocrina inappropriata: Cushing (ACTH), acromegalia o gigantismo (GHRH), ipercalcemia (PTH), ecc.

I tumori endocrini ben differenziati sono neoplasie epiteliali costituite da cellule con scarse atipie citologiche e con abbondanti granuli secretori, disposte in trabecole, lobuli od aggregati solidi non ben definiti. I microadenomi clinicamente silenti (di dimensioni comprese tra 0.005 e 0.5 cm) rappresentano per lo più un reperto incidentale all'autopsia. In genere, i tumori confinati al pancreas, di diametro < 2 cm, senza segni di angioinvasione, con numero di mitosi ≤ 2 per 10 HPF o 2 mm^2 ed indice proliferativo Ki67 $\leq 2\%$ hanno un comportamento benigno (macroadenomi). I tumori che dimostrano angioinvasione o numero di mitosi > 2 o indice proliferativo Ki67 $> 2\%$ sono a comportamento biologico incerto (aumentato rischio di

comportamento maligno). In genere, la maggior parte degli insulinomi sono benigni, mentre gli altri tipi di tumori funzionanti rientrano nella categoria dei tumori maligni o di quelli a prognosi incerta.

I carcinomi endocrini ben differenziati sono tumori epiteliali con segni di invasione locale e/o evidenza di metastasi loco-regionali o a distanza. Questi tumori hanno di solito un diametro attorno a 5-6 cm (21). Spesso, vi è un'atipia citologica moderata con nuclei ipercromatici e nucleoli ben evidenti. Le mitosi sono comprese tra 2 e 10 per 10 HPF, l'indice proliferativo Ki67 è tra il 2% e 10% ed è presente angio- e/o neuroinvasione (16,17,20).

I carcinomi endocrini scarsamente differenziati (CESD) sono neoplasie epiteliali altamente aggressive, che di solito vengono diagnosticate quando sono già presenti metastasi epatiche o extra-addominali. I CESD hanno, in prevalenza, una struttura solida associata ad ampie aree di necrosi. Le cellule dei CESD sono marcatamente atipiche, di dimensioni da piccole a grandi e mostrano un indice mitotico > 10 per 10 HPF o 2 mm^2 , indice proliferativo Ki67 $> 10\%$, frequente accumulo di p53 nel nucleo e frequente angioinvasione (16).

Tratto gastrointestinale

Pur essendo i citotipi endocrini gastrointestinali assai numerosi (Tabella 1), i NET sono quasi sempre costituiti da determinati citotipi (Tabella 3). Così, i NET gastrici sono costituiti principalmente da cellule ECL, quelli duodenali da cellule a gastrina ed a somatostatina, i tumori appendicolari, ileali e del colon prossimale (derivati dall'intestino medio) da cellule EC producenti serotonina e quelli del colon distale e del retto (derivati dall'intestino distale) da cellule L producenti enteroglucagone e PYY. I tumori costituiti da cellule a CCK, secretina, GIP, motilina e neurotensina rappresentano rarità ed alcuni tipi funzionali non sono stati ancora identificati. I NET delle varie parti del tratto gastrointestinale dimostrano diversi aspetti morfologici, clinico-patologici e patogenetici (10,11). Per queste ragioni i NET gastrointestinali vengono qui considerati in base alla sede di insorgenza.

Stomaco

Il tumore non funzionante (carcinoide) a cellule ECL del corpo-fondo rappresenta il tipo di NET gastrico ben differenziato più frequente (Tabella 5). Rari sono invece i tumori funzionanti a cellule ECL, associati a sindrome da carcinoide atipica, ed i gastrinomi (18).

I CESD sono neoplasie altamente aggressive, che originano in qualsiasi parte dello stomaco (18).

Tabella 5 Classificazione WHO dei tumori endocrini dello stomaco (9)

<i>Tumore endocrino ben differenziato</i>
A) <i>A comportamento benigno</i>: confinato alla mucosa-sottomucosa, non angioinvasivo, di dimensioni ≤ 1 cm, non funzionante a) Tumore a cellule ECL del corpo-fondo associato a gastrite cronica atrofica (GCA, spesso con anemia perniziosa) o con sindrome MEN1 b) Tumore produttore serotonina c) Tumore produttore gastrina B) <i>A comportamento incerto</i>: confinato alla mucosa-sottomucosa, di diametro > 1 cm o angioinvasivo a) Tumori a cellule ECL con GCA o sindrome MEN1 o sporadici b) Tumori produttori gastrina, somatostatina o serotonina (rari)
<i>Carcinoma endocrino ben differenziato</i>
<i>A basso grado di malignità</i>, invadente in profondità (muscolare propria od oltre) o con metastasi a) Non funzionante – Tumore a cellule ECL, di solito sporadico, raramente associato a GCA o sindrome MEN1 – Tumori produttori gastrina, somatostatina o serotonina (rari) b) Funzionante – Gastrinoma – Carcinoma produttore serotonina con sindrome da carcinoide – Carcinoma a cellule ECL con sindrome da carcinoide atipica – Carcinoma produttore ACTH con sindrome di Cushing
<i>Carcinoma endocrino scarsamente differenziato</i>
<i>Carcinoma ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/ intermedie o a grandi cellule), di solito non funzionante, a volte associato a sindrome di Cushing

Sulla base delle caratteristiche cliniche, sono stati identificati tre sottotipi di tumori a cellule ECL. I tumori di tipo I sono generalmente benigni, spesso multipli e di piccole dimensioni ed originano su una mucosa sede di gastrite cronica atrofica autoimmune (tipo A) associata ad acloridria, marcata ipergastrinemia, con o senza anemia perniziosa. I tumori di tipo II sono estremamente rari ed originano nel contesto di una gastropatia ipertrofica-ipersecretorica, con ipergastrinemia, dovuta

all'associazione di una sindrome MEN1 con una sindrome di Zollinger-Ellison (MEN1/ZES). I carcinoidi gastrici a cellule ECL di tipo III (sporadici) sono rari e si presentano come lesioni singole, spesso maligne, che originano in una mucosa gastrica priva di altre patologie.

Duodeno e digiuno prossimale

I NET del duodeno e del digiuno prossimale (Tabella 6) interessano principalmente la prima e la seconda porzione duodenale, con sostanziali diversità in relazione ai diversi tipi di tumore (9,10,25).

Tabella 6 Classificazione WHO dei tumori endocrini del duodeno e del digiuno prossimale (9)

<i>Tumore endocrino ben differenziato</i>
A) <i>A comportamento benigno</i>: confinato alla mucosa-sottomucosa, non angioinvasivo, di dimensioni ≤ 1 cm, non funzionante a) Tumore produttore gastrina (duodeno prossimale) b) Tumore produttore serotonina c) Paraganglioma gangliocitico, di qualsiasi dimensione (regione ampollare)
B) <i>A comportamento incerto</i>: confinato alla mucosa-sottomucosa, di dimensioni > 1 cm e/o angioinvasivo a) Tumore produttore somatostatina, con o senza malattia di Von Recklinghausen (regione ampollare) b) Tumore produttore gastrina, funzionante (gastrinoma) o non funzionante, sporadico o associato a MEN1 c) Tumore produttore serotonina, non funzionante
<i>Carcinoma endocrino ben differenziato</i>
<i>A basso grado di malignità</i>, esteso oltre la sottomucosa o con metastasi a) Carcinoma produttore gastrina funzionante (gastrinoma), sporadico o associato a MEN1 b) Carcinoma produttore somatostatina (regione ampollare) con o senza malattia di Von Recklinghausen c) Carcinoma produttore serotonina, non funzionante o funzionante (di qualsiasi estensione o dimensione), con sindrome da carcinoide d) Paraganglioma gangliocitico maligno
<i>Carcinoma endocrino scarsamente differenziato</i>
<i>Carcinoma ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/intermedie o a grandi cellule) (regione ampollare)

I tumori non funzionanti a cellule a gastrina (G), che sono benigni e rappresentano spesso dei reperti incidentali, sono localizzati in genere nella mucosa-sottomucosa del bulbo duodenale. Al contrario, i tumori a cellule G funzionanti (gastrinomi) si localizzano in tutte le porzioni duodenali ed anche nel digiuno prossimale. I gastrinomi (associati alla sindrome di Zollinger-Ellison) possono essere molto piccoli (solo alcuni millimetri) e dare metastasi ai linfonodi regionali, nonostante le loro piccole dimensioni; sono, inoltre, multipli quando si associano ad una sindrome MEN1 (10,26).

I tumori a cellule a somatostatina (D), i paragangliomi gangliocitici, i carcinoidi a cellule EC ed i CESD si localizzano principalmente nella seconda porzione del duodeno, specialmente nella regione ampollare. I tumori a cellule D invadono generalmente la tonaca muscolare e danno spesso metastasi ai linfonodi regionali. Questi tumori, contrariamente a quelli pancreatici, non inducono una sindrome da somatostatina (27), mentre possono comparire in associazione con la neurofibromatosi di tipo I.

I paragangliomi gangliocitici, nonostante la localizzazione profonda nella parete duodenale, sono generalmente benigni. Sono molto rari i casi in cui sono state riscontrate metastasi linfonodali costituite dalla componente epiteliale di questi tumori.

I CESD sono tumori di grandi dimensioni, localizzati nella II porzione duodenale, altamente aggressivi, che invadono profondamente la parete e sono generalmente metastatici al momento della diagnosi (10,28).

Digiuno distale, ileo, appendice, colon e retto

I NET del digiuno, ileo, colon destro ed appendice (intestino medio) e del resto del colon e retto (intestino distale) sono morfologicamente simili in tutte le sedi, anche se mostrano una storia naturale che è sede-correlata (Tabella 7)

Tabella 7 Classificazione WHO dei tumori endocrini intestinali del digiuno distale, ileo, colon e retto (9)

<i>Tumore endocrino ben differenziato</i>
A) <i>A comportamento benigno</i> : non funzionante, confinato alla mucosa-sottomucosa, di dimensioni ≤ 1 cm o 2 cm*
a) Tumore produttore serotonina
b) Tumore produttore enteroglucagone
B) <i>A comportamento incerto</i> : non funzionante, confinato alla mucosa-sottomucosa, di dimensioni > 1 cm o > 2 cm** o angioinvasivo
a) Tumore produttore serotonina
b) Tumore produttore enteroglucagone
<i>Carcinoma endocrino ben differenziato</i>
<i>A basso grado di malignità</i> , con invasione profonda (muscolare propria o oltre) o con metastasi
a) Carcinoma produttore serotonina, con o senza sindrome da carcinoide
b) Carcinoma produttore enteroglucagone
<i>Carcinoma endocrino scarsamente differenziato</i>
<i>Carcinoma ad alto grado di malignità</i> (a cellule piccole/ intermedie o a grandi cellule) (colon e retto)

* ≤ 1 cm per i tumori del piccolo intestino; ≤ 2 cm per i tumori del colon-retto e dell'appendice. ** > 1 cm per i tumori del piccolo intestino; > 2 cm per i tumori del colon-retto e dell'appendice

La maggior parte dei NET dell'intestino medio sono rappresentati da tumori ben differenziati (carcinoidi) costituiti da cellule EC producenti serotonina/sostanza P ed una serie di fattori di crescita (10,29-31). I tumori a cellule EC del piccolo intestino e del colon destro, in genere, invadono profondamente la parete e causano sintomi locali di tipo ostruttivo. Solo alcuni casi si associano alla tipica sindrome da carcinoide, che compare solo in presenza di metastasi epatiche. I tumori a cellule EC mostrano una caratteristica architettura costituita da nidi solidi, che sono ben demarcati, alla periferia, da una palizzata di cellule riccamente granulate ed intensamente reattive ai metodi istochimici per la serotonina.

I NET del retto e del sigma sono in prevalenza proliferazioni di piccole dimensioni, non funzionanti, trabecolari, limitate alla mucosa e sottomucosa, costituite principalmente da cellule L producenti enteroglucagone/PYY (32). Nel retto e nel colon distale sono stati

riportati anche rari tumori a cellule EC producenti serotonina. I CESD, ad alto grado di malignità, spesso costituiti da piccole cellule, sono principalmente localizzati al grosso intestino (10,33).

I NET dell'appendice si localizzano principalmente all'estremità distale del viscere ed infiltrano profondamente la parete causando sintomi locali. Nonostante il loro carattere infiltrativo, nella maggior parte dei casi i NET rimangono confinati all'appendice, sono di piccole dimensioni (< 2 cm) e mostrano un comportamento benigno. Le cellule che costituiscono i NET appendicolari sono in prevalenza cellule EC, che producono serotonina e sostanza P e che si aggregano a formare nidi solidi. Raramente, i NET appendicolari sono formati da cellule L producenti enteroglucagone e PYY, disposte a formare strutture trabecolari (10). I carcinomi endocrini ben differenziati (carcinoidi maligni) dell'appendice invadono il mesoappendice, il cieco o danno metastasi ai linfonodi regionali ed al fegato. Raramente, i carcinoidi dell'appendice sono funzionanti; sono stati descritti rari casi di sindrome da carcinoide in associazione a carcinomi endocrini appendicolari metastatici al fegato.

Nuovo schema di stadiazione

La classificazione WHO descritta nei paragrafi precedenti ha sicuramente fornito ai patologi un valido punto di riferimento per poter classificare in modo corretto e riproducibile le neoplasie endocrine GEP. Inoltre, questo approccio classificativo è risultato di pratica utilità clinica fornendo la base per le scelte terapeutiche (34).

Il valore prognostico della stratificazione dei pazienti nelle 4 classi di rischio secondo la classificazione WHO (9,35) è stato validato per i NET del pancreas in un'ampia casistica con un lungo *follow-up* (36). Nell'intento di disporre di parametri prognostici ancora più precisi, un gruppo di esperti dell'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) ha recentemente proposto schemi di stadiazione per ciascuna sede di NET-GEP da affiancare alla classificazione WHO (37,38), che si basa sulle caratteristiche del tumore primitivo quali il diametro e l'invasività locale (T), sulla presenza di metastasi linfonodali loco-regionali (N) e sulla presenza di metastasi a distanza (M) (Tabelle 8-13). La combinazione di questi parametri consente di formulare lo stadio della neoplasia.

Inoltre, lo stesso gruppo ENETS ha proposto di graduare i NET in tutte le sedi in 3 categorie:

G1 con numero di mitosi < 2 per 2mm^2 [10 HPF ad ingrandimento X 400] e/o indice Ki67 $\leq 2\%$;

G2 con 2-20 mitosi per 2mm^2 e/o indice Ki67 tra 3% e 20%;

G3 con 21 o più mitosi per 2mm^2 ed indice Ki67 $> 20\%$.

Sebbene questo approccio possa migliorare l'approfondimento diagnostico in alcuni casi, la validità di questo schema non è stata verificata dagli autori con uno studio di *follow-up*. Oggi, per classificare correttamente un NET-GEP è indispensabile far riferimento ai criteri proposti nel 2000 dalla WHO (9), ripresi integralmente nella classificazione WHO del 2004 (35), ma è certamente opportuno riportare anche i nuovi criteri di stadiazione e graduazione proposti dal gruppo ENETS (37,38).

Tabella 8 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori endocrini del pancreas (37)

TNM			
T-tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
T1	Tumore limitato al pancreas con diametro < 2 cm		
T2	Tumore limitato al pancreas con diametro compreso tra 2 e 4 cm		
T3	Tumore limitato al pancreas con diametro > 4 cm o infiltrante il duodeno o il coledoco		
T4	Tumore infiltrante organi adiacenti (stomaco, milza, colon, surrene) o la parete dei grossi vasi (asse celiaco o arteria mesenterica superiore) Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
N-linfonodi regionali			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M-metastasi a distanza			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
Stadiazione			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Tabella 9 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori endocrini dello stomaco (37)

TNM			
T-tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
Tis	Tumore in situ/displasia (< 0.5 mm)		
T1	Tumore infiltrante la lamina propria o la sottomucosa e diametro ≤ 1 cm		
T2	Tumore infiltrante la tonaca muscolare o la sottosierosa o diametro > 1 cm		
T3	Tumore che penetra la sierosa		
T4	Tumore che infiltra strutture adiacenti Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
N-linfonodi regionali			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M-metastasi a distanza			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
Stadiazione			
Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Tabella 10 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori endocrini del duodeno/ampolla/digiuno prossimale (37)

TNM			
T-tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
T1	Tumore infiltrante la lamina propria o la sottomucosa e diametro ≤ 1 cm ^a		
T2	Tumore infiltrante la tonaca muscolare o diametro > 1 cm		
T3	Tumore infiltrante il pancreas o il retroperitoneo		
T4	Tumore infiltrante il peritoneo o altri organi Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
N-linfonodi regionali			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M-metastasi a distanza			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
Stadiazione			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

^a: tumore limitato all'ampolla di Vater per il paraganglioma gangliolitico ampollare

Tabella 11 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori endocrini del digiuno distale e ileo (38)

TNM			
T-tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
T1	Tumore infiltrante la lamina propria o la sottomucosa e diametro ≤ 1 cm		
T2	Tumore infiltrante la tonaca muscolare o diametro > 1 cm		
T3	Tumore infiltrante la sottosierosa		
T4	Tumore infiltrante il peritoneo o altri organi Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
N-linfonodi regionali			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M-metastasi a distanza			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
Stadiazione			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Tabella 12 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori endocrini dell'appendice (38)

TNM			
T-tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
T1	Tumore con diametro ≤ 1 cm infiltrante la sottomucosa e la muscolare propria		
T2	Tumore con diametro ≤ 2 cm infiltrante la sottomucosa, la muscolare propria e/o minimamente (meno di 3 mm) la sottosierosa/mesenteriole		
T3	Tumore con diametro > 2 cm e/o estesa (più di 3 mm) infiltrazione della sottosierosa/mesenteriole		
T4	Tumore infiltrante il peritoneo o altri organi Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
N-linfonodi regionali			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M-metastasi a distanza			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
Stadiazione			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Tabella 13 Classificazione TNM e stadiazione dei tumori endocrini del colon e del retto (38)

TNM			
T-tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non identificato		
T0	Non evidenza di tumore primitivo		
T1	Tumore infiltrante la mucosa o la sottomucosa T1a diametro < 1 cm T1b diametro 1-2 cm		
T2	Tumore infiltrante la muscolare propria o diametro > 2 cm		
T3	Tumore infiltrante la sottosierosa o il grasso pericolico/perirettale		
T4	Tumore che infiltra altri organi/strutture e/o perfora il peritoneo viscerale Per ogni T aggiungere (m) nel caso di neoplasie multiple		
N-linfonodi regionali			
NX	Metastasi ai linfonodi regionali non identificabili		
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali		
N1	Metastasi ai linfonodi regionali		
M-metastasi a distanza			
MX	Metastasi a distanza non identificabili		
M0	Assenza di metastasi a distanza		
M1	Presenza di metastasi a distanza		
Stadiazione			
Stadio Ia	T1a	N0	M0
Stadio Ib	T1b	N0	M0
Stadio IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stadio IIIa	T4	N0	M0
IIIb	qualsiasi T	N1	M0
Stadio IV	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Tumori misti esocrino-neuroendocrini

La presenza di cellule neuroendocrine nel contesto di neoplasie non endocrine è un fenomeno noto da tempo (39). La terminologia utilizzata, negli anni, per definire queste particolari neoplasie non è stata però uniforme e questo ha creato una certa confusione tra i

ricercatori ed i clinici. Questo è da attribuirsi al fatto che i tumori misti esocrino-endocrini (TMEE) rappresentano uno spettro di lesioni che ad un estremo trova le neoplasie endocrine con una componente minoritaria esocrina e dall'altro le neoplasie esocrine con una componente endocrina minoritaria (40). La WHO esclude dalla categoria dei TMEE le neoplasie esocrine che contengono solo una componente minoritaria (a cellule sparse) di cellule endocrine (9), includendo in questa particolare categoria le lesioni in cui la componente endocrina rappresenta almeno il 30% del tumore.

Il significato clinico e biologico di tali tumori dipende quindi da diversi fattori, primi fra tutti le caratteristiche della componente esocrina ed endocrina (Tabella 14). In generale, la prognosi dipende più frequentemente dal grado istologico della componente esocrina presente; se questa è rappresentata da un adenocarcinoma G2, la prognosi del paziente è influenzata dal comportamento biologico dell'adenocarcinoma. Fanno eccezione i casi in cui la componente endocrina è rappresentata da un carcinoma scarsamente differenziato a cellule piccole od intermedie. E' noto che queste neoplasie sono ad alto grado e si associano ad una prognosi infausta a breve termine, per cui la sopravvivenza del paziente è, in questi casi, condizionata dall'aggressività biologica di questo istotipo (39).

Tabella 14 Tipi di tumori misti esocrino-endocrini GEP, raggruppati in relazione al loro grado di malignità (39)

<i>Benigni o a malignità incerta</i>
Adenoma-carcinoide (tumore endocrino ben differenziato)
<i>A basso grado di malignità</i>
Adenocarcinoide
Carcinoide a cellule caliciformi
Adenocarcinoide tubulare
<i>Grado intermedio di malignità</i>
Adenocarcinoma-carcinoide (tumore endocrino ben differenziato)
Carcinoma diffuso-carcinoide (tumore endocrino ben differenziato)
<i>Alto grado di malignità</i>
Carcinoma endocrino scarsamente differenziato a piccole o a grandi cellule-adenoma/adenocarcinoma

BIBLIOGRAFIA

1. Bishop AE, Power RF, Polak JM. Markers of neuroendocrine differentiation. *Path Res Pract* 1988; 183(1):119-28
2. Rindi G, Buffa R, Sessa F, Tortora O, Solcia E. Chromogranin A, B and C immunoreactivities of mammalian endocrine cells. Distribution, distinction with the argyrophil component of secretory granule. *Histochemistry* 1986; 85(1):19-28
3. Buffa R, Rindi G, Sessa F, Gini A, Capella C, Jahn R, Navone F, De Camilli P, Solcia E. Synaptophysin immunoreactivity and small clear vesicles in neuroendocrine cells and related tumors. *Mol Cell Probes* 1987; 1(4):367-81
4. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2003; 14(4):293-301
5. Erickson JD, Schäfer MKH, Bonner TI, Eiden LE, Weihe E. Distinct pharmacological properties and distribution in neurons and endocrine cells of two isoforms of the human vesicular monoamine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(10):5166-71
6. Kolby L, Wangberg B, Ahlman H, Jansson S, Forssell-Aronsson E, Erikson JD, Nillson O. Gastric carcinoid with histamine production, histamine transporter and expression of somatostatin receptors. *Digestion* 1998; 59(2):160-6
7. Uccella S, Cerutti R, Vigetti D, Furlan D, Oldrini R, Carnevali I, Pelosi G, La Rosa S, Passi A, Capella C. Histidine decarboxylase, DOPA decarboxylase, and vesicular monoamine transporter 2 expression in neuroendocrine tumors: immunohistochemical study and gene expression analysis. *J Histochem Cytochem* 2006; 54(8):863-75
8. Volante M, Bozzalla-Cassione F, Papotti M. Somatostatin receptors and their interest in diagnostic pathology. *Endocr Pathol* 2004; 15(4):275-91
9. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. World Health Organization International Histological Classification of Tumours, Sec edition, Springer, Heidelberg, 2000
10. Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R. Endocrine tumours of the stomach, small intestine, appendix, colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon, IARC Press 2000; p 53-56, 77-82, 99-101, 137-138
11. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451(suppl 1):S9-27
12. Konomi K, Chijuwa K, Katsuta T, Yamakuchi K. Pancreatic somatostatinoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1990; 43(4):259-65

13. 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):711-19
14. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton JA. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108(6):1637-49
15. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrhoeogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Cancer Res* 1998; 17(4):389-400
16. La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G, Solcia E. Prognostic criteria in non functioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429(6):323-33
17. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, Iacono C, Serio G, Zamboni G. Endocrine tumors of the pancreas: Ki67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy. *Hum Pathol* 1996; 27(11):1124-34
18. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, Stolte M, Capella C, Bordi C, Solcia E. ECL cell tumors and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation and outcome prediction by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116(3):532-42
19. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, Klimstra DF. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade group. *J Clin Oncol* 2002; 20(11):2633-43
20. Lloyd RV. Utility of Ki-67 as a prognostic marker in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1998; 109(3):245-47
21. Lee CS, Charlton IG, Williams RA, Dillon AP, Rode J. Malignant potential of aneuploid pancreatic endocrine tumours. *J Pathol* 1993; 169(4):451-56
22. Rigaud G, Missaglia E, Moore PS, Zamboni G, Falconi M, Salamini G, Pesci A, Baron A, Lissandrini D, Rindi G, Grigolato P, Pederzoli P, Scarpa A. High resolution alleotype of non functional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res* 2001; 61(1):285-92
23. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Klöppel G, Solcia E. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1994; 425(6):547-60
24. La Rosa S, Furlan D, Sessa F, Capella C. The endocrine pancreas. In: Lloyd RV, ed. Endocrine pathology. Differential diagnosis and molecular advances. Totowa, Humana Press 2004; 291-328
25. Capella C, Riva C, Rindi G, Sessa F, Usellini L, Chiaravalli AM, Carnevali L, Solcia E. Histopathology, hormone products and clinico-

- pathologic profile of endocrine tumors of the upper small intestine. A study of 44 cases. *Endocr Pathol* 1991; 2(2):92-110
26. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willess G, Foulis A, Imrie C, Bishop AE, Polak JM, Hacki WH, Stamm B, Heitz PU. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322(11):723-7
 27. Dayal Y, Ganda OP. Somatostatin-producing tumors. In: Dayal Y ed., Endocrine pathology of gut and pancreas. Boca Raton, CRC Press 1991; 241-77
 28. Gould VE, Jao W, Chejfec G, Banner BF, Bonomi P. Neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. *Sem Diagn Pathol* 1984; 1(1):13-8
 29. Ahlman H, Wangberg B, Nilsson O. Growth regulation in carcinoid tumors. *Endocr Metab Clin North Am* 1993; 22(4):889-915
 30. La Rosa S, Chiaravalli AM, Capella C, Uccella S, Sessa F. Immunohistochemical localization of acidic fibroblast growth factor in normal human enterochromaffin cells and related gastrointestinal tumors. *Virchows Arch* 1997; 430(2):117-24
 31. La Rosa S, Uccella S, Finzi G, Albarello L, Sessa F, Capella C. Localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in digestive endocrine tumors: correlation with microvessel density and clinicopathologic features. *Human Pathol* 2003; 34(1):18-27
 32. Fiocca R, Rindi G, Capella C, Grimelius L, Polak JM, Schwartz TW, Yanaihara N, Solcia E. Glucagon, glicentin, proglucagon, PYY, PP and proPP-icosapeptide immunoreactivities of rectal carcinoid tumours and related non-tumour cells. *Regul Pept* 1987; 17(1):9-29
 33. Mills SE, Allen MS, Cohen AR. Small-cell undifferentiated carcinoma of the colon. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(7):643-51
 34. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Ericksson B, Krenning EP, de Herden WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniowski P, Ahlman H, Wiedenmann B, European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80(6):394-424
 35. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU et al. WHO Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of endocrine organs. Lyon: IARC Press, 2004
 36. Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V, Schmid S, Kofler A, Riniker F, Bauersfeld J, Barghorn A, Probst-Hensch NM, Moch H, Heitz PU, Köppel G, Komminoth P, Perren A. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(11):1677-82

37. Rindi G, Klöppel G, Alhman MC, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminot P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, and all other Frascati Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449(4):395-401
38. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4):757-62
39. Capella C, La Rosa S, Uccella S, Billo P, Cornaggia M. Mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17(2):91-103
40. Volante M, Rindi G, Papotti M. The grey zone between pure (neuro)endocrine and non-(neuro)endocrine tumours: a comment on concepts and classification of mixed-endocrine neoplasms. *Virchows Arch* 2006; 449(5):499-506
41. Rindi G, Capella C, Solcia E. Pathobiology and classification of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombel JF eds. Recent advances in the pathophysiology of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors. *Montrouge-London-Rome, John Libbey Eurotext* 1999; 177-91
42. Rindi G, Savio A, Torsello A, Zoli M, Locatelli V, Cocchi D, Paolotti D, Solcia E. Ghrelin expression in gut endocrine growths. *Histochem Cell Biol* 2002; 117(6):521-25

3.0 GENETICA E BIOLOGIA MOLECOLARE

La maggior parte dei tumori neuroendocrini (NET) gastro-entero-pancreatici (GEP) (NET-GEP) si presenta in maniera sporadica, senza alcuna associazione con sindromi genetiche (1). Tuttavia, si stima che circa il 5-10% dei casi, soprattutto quelli di origine pancreatica o dell'intestino prossimale, si manifestino nell'ambito di complesse sindromi endocrine neoplastiche a trasmissione ereditaria, come la Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1), la sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL), la Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) e la Sclerosi tuberosa (TSC) (2). La storia naturale è notevolmente influenzata dall'origine genetica della neoplasia, in quanto la diagnosi di NET-GEP viene generalmente formulata verso la sesta decade di vita, nel caso dei NET sporadici, e con un anticipo di circa tre decenni, talora in età adolescenziale, nel caso di quelli associati a sindromi di predisposizione ereditaria (3).

Al di là di specifiche sindromi genetiche ereditarie con meccanismi ben definiti alla base dello sviluppo di specifici NET, numerose alterazioni molecolari sono state riscontrate anche nei NET ad insorgenza sporadica, suggerendo alcuni *pattern* molecolari potenzialmente associati a comportamento clinico più aggressivo, metastatizzazione e prognosi infausta.

3.1 Biologia molecolare dei NET-GEP

La genetica e la biologia molecolare risultano essere la base per comprendere tali patologie e per migliorare le conoscenze scientifiche in questo ambito. Solo delineando le basi molecolari di tali tumori, infatti, sarà possibile definire e caratterizzare le neoplasie, porre una corretta diagnosi, attuare un'adeguata terapia e stabilire una prognosi. Nelle ultime due decadi, le conoscenze a riguardo hanno compiuto notevoli avanzamenti. Tecniche avanzate di genetica molecolare, come l'ibridazione genomica comparativa (CGH) e l'analisi della perdita di eterozigosi (LOH) hanno permesso di identificare aberrazioni cromosomiche associate allo sviluppo di NET sporadici pancreatici e gastrointestinali ed alcune differenze nelle alterazioni genomiche tra i vari tipi di tumori.

Per alcuni, l'alterazione di uno specifico cromosoma è correlata allo sviluppo di metastasi (Tabella 1) (4,5).

Tabella 1 Frequenza delle anomalie cromosomiche nei NET pancreatici e gastrointestinali

<i>Frequenza</i>	<i>Amplificazione cromosomica nei NET pancreatici</i>	<i>Perdita cromosomica nei NET pancreatici</i>	<i>Amplificazione cromosomica nei NET gastrointestinali</i>	<i>Perdita cromosomica nei NET gastrointestinali</i>
≤ 25%	Xp/Xq*	10q,Xq	14	3,9p,16p,16q*
26-50%	15,18,20q	1p,3p*,3q,6,6p*,6q*,11p,11q,21q*,2Y	4p*,4q,5p,5q,10,20p,20q,22	11p,11q
50-75%	4*,5,7*,12q,14p,14q,17,19,20		17p,17q,19p,19q	18p,18q
≥ 76%				18p,18q

L'asterisco (*) identifica le anomalie associate allo sviluppo di metastasi.

La CGH permette l'identificazione di regioni cromosomiche caratterizzate da un aumento nel numero di copie (acquisto di funzione o amplificazione) con il coinvolgimento di proto-oncogeni o riduzione nel numero di copie (delezioni cromosomiche) in regioni contenenti i geni oncosoppressori ipotizzati.

Diversi studi hanno dimostrato che il tipo di mutazione varia a seconda della sede embriologica d'insorgenza della neoplasia. Per esempio, i NET del *foregut* presentano frequenti delezioni e mutazioni a carico del gene *MEN1* ed una maggior frequenza di aberrazione del numero di copie cromosomiche (CNA) rispetto ai tumori del *midgut*; questi ultimi hanno perdite dei cromosomi 18, 11q e 16q e l'acquisto di funzione da parte dei geni è più frequente rispetto alla perdita di funzione. Infine, quelli dell'*hindgut*, esprimono il fattore di crescita trasformante (TGF- α) ed il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR). Anche nell'ambito di uno stesso distretto anatomico, come per esempio l'apparato digerente, è stato trovato un differente profilo genetico/anatomico tra i tumori che insorgono a livello pancreatico e quelli del tratto gastrointestinale.

Mediante metodiche di DNA *microarray* è stato possibile identificare i geni espressi in modo differente nei NET pancreatici e gastrointestinali, i cui livelli di espressione sono stati confermati mediante PCR *real-time* quantitativa. È stato possibile identificare due *cluster* separati di geni, “benigni” e “maligni”, corrispondenti alle due categorie della classificazione WHO del 2000 di tumori endocrini ben differenziati e carcinomi endocrini ben differenziati, rispettivamente.

I geni fortemente *up-regolati*, associati allo sviluppo di NET pancreatici maligni, sono rappresentati da FEV, ADCY2, NR4A2 e GADD45b. Il fattore PDGFR è espresso sia nei tumori sia nei carcinomi ben differenziati. I NET ileali maligni presentano un profilo di espressione genico differente, con una *up-regulation* della ECM, di VMAT1, della LGALS4 e del proto-oncogene RET (6).

Un equilibrio conservato tra la morte cellulare/apoptosi e la crescita cellulare/proliferazione è il presupposto necessario per evitare lo sviluppo tumorale. Diversi geni regolatori del ciclo cellulare risultano coinvolti nella tumorigenesi dei NET-GEP. Tra i geni, si annoverano:

- a) il gene oncosoppressore p16^{INK4}/p14^{ARF}, la cui perdita provoca lo sviluppo tumorale per una deregolazione di p53 e di Rb;
- b) la ciclina D1, che rappresenta un importante componente del ciclo cellulare, altamente espressa nei NET pancreatici;
- c) il gene oncosoppressore Rb, deletato in molti tumori maligni, che presenta delezioni in un'esigua quota di tumori endocrini pancreatici insulino-secernti, intervenendo, tuttavia, nelle fasi finali dello sviluppo tumorale;
- d) il gene oncosoppressore p53 che, tuttavia, non sembra avere un ruolo rilevante nello sviluppo di questi tumori;
- e) i geni Bax e Bcl-2, regolatori dell'apoptosi in senso pro- ed antiapoptotico, rispettivamente, che sembrano avere un ruolo nello sviluppo di NET a cellule ECL dello stomaco;
- f) l'oncogene HER-2/neu, la cui iperespressione è probabilmente correlata ad una prognosi peggiore e allo sviluppo di metastasi epatiche;
- g) l'oncogene K-RAS2, coinvolto nei meccanismi di trasduzione del segnale per la crescita cellulare (5).

La progressione e quindi la prognosi della malattia, inoltre, risultano essere anch'esse associate a ben definite caratteristiche geniche.

I NET a grandi cellule poco differenziati, con un rapporto Bcl2/Bax > 1 mostrano una sopravvivenza a 5 anni del 12%, laddove tumori dello stesso istotipo con un rapporto < 1 avevano una buona prognosi. La perdita dell'espressione di p16, inoltre, si associa ad una malattia avanzata e questa associazione è maggiore per i tumori che presentano un indice proliferativo (Ki67) più alto (7).

3.2 Sindromi endocrine neoplastiche a trasmissione ereditaria

Le principali sindromi eredo-familiari di predisposizione ai NET-GEP sono la Neoplasia Endocrina Multiple di tipo 1 (MEN1), la malattia di Von Hippel-Lindau (VHL), la Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) e la Sclerosi Tuberosa (TSC).

La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1)

La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (MEN1) o sindrome di Wermer rappresenta la più importante e meglio conosciuta sindrome da predisposizione ereditaria allo sviluppo di NET-GEP. Si stima che la prevalenza di tale sindrome sia di 1:30.000 individui (8) (vedi cap. 5). Tale patologia è caratterizzata dalla presenza di almeno due delle seguenti condizioni: adenomi paratiroidei, tumori dell'adenipofisi e NET-GEP. A tali neoplasie se ne possono, poi, associare altre che insorgono a livello del *foregut* (carcinoidi), del cortico-surrene (adenomi) e della cute (angiofibromi facciali, lipomi, collagenomi) (Tabella 2).

Tabella 2 Rappresentazione degli organi bersaglio delle lesioni tumorali nell'ambito delle sindromi eredo-familiari di predisposizione ai NET

<i>Sede lesioni tumorali</i>	<i>MEN1</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>TSC</i>
Paratiroidi				
Ipofisi				
Pancreas endocrino				
Corticosurrene				
Midollare del surrene				
Altre ghiandole endocrine				
SNC				
Cute				
Reni				

Gli adenomi paratiroidi sono l'endocrinopatia più comune nella MEN1, essendo riscontrabili in più del 90% circa dei casi e conferiscono un quadro di ipercalcemia da iperparatiroidismo primitivo (9).

I tumori che insorgono a livello dell'ipofisi anteriore hanno una prevalenza compresa tra il 10% ed il 60%; nella maggior parte dei casi si tratta di prolattinomi, seguiti da adenomi GH-secernti, ACTH-secernti e non-funzionanti (10).

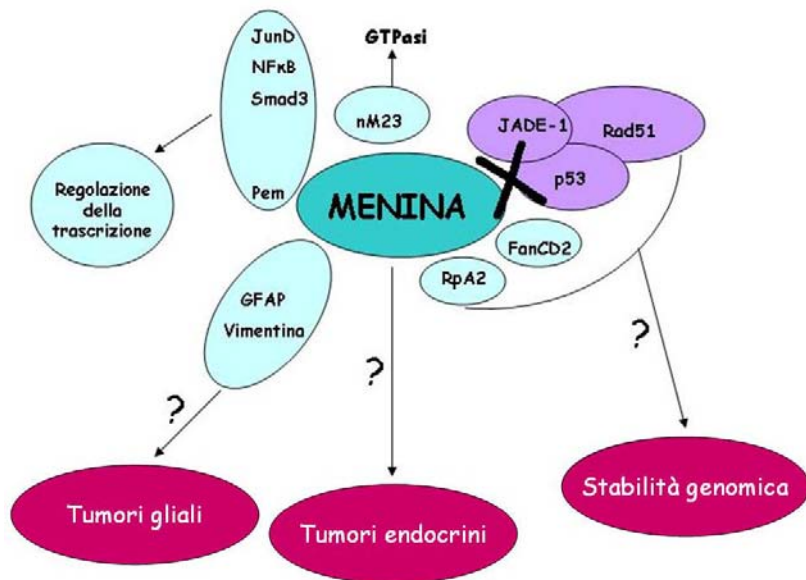
La prevalenza dei NET-GEP negli individui affetti da MEN1 varia dal 30% al 75% e raggiunge l'80% nelle serie autoptiche.

La sintomatologia è in genere correlata alla secrezione ormonale da parte del tumore, ma spesso si riscontra l'associazione di tumori funzionanti e non-funzionanti, la cui attività secretoria è caratterizzata da *markers* neuroendocrini aspecifici come la cromogranina-A ed il polipeptide pancreatico, non associati ad una specifica sindrome endocrina funzionale. La lesione tumorale GEP che si presenta nell'ambito della MEN1 è generalmente multicentrica, con notevole variabilità in termini di dimensioni (micro- e macroadenomi) e comportamento clinico (lesione localizzata, invasiva o metastatica).

Le sedi di maggiore insorgenza sono rappresentate dal pancreas *in toto* e dalla sottomucosa duodenale. In ordine di frequenza, i NET-GEP associati a sindrome da ipersecrezione di gastrina sono i tumori più frequenti (30-75%) e sono responsabili della sindrome di Zollinger-Ellison, seguiti dai NET-GEP con ipersecrezione di insulina (10-30%). La maggior parte dei NET con ipersecrezione di gastrina (fino al 90%) insorge nel duodeno, ha un diametro < 0.5 cm e localizzazione multipla, a differenza di quanto si osserva nei NET dello stesso tipo sporadici (9,10). In alcuni rari casi, vi possono essere NET-GEP associati ad ipersecrezione di VIP, di glucagone, di somatostatina. I tumori secernti polipeptide pancreatico possono restare più a lungo misconosciuti, in quanto non sono caratterizzati da una specifica sindrome endocrina funzionale.

Il gene alterato nella MEN1, mappato nel 1997, è localizzato sul cromosoma 11q13, consta di 10 esoni e codifica per una proteina acida ubiquitaria formata da 610 aminoacidi chiamata menina, che è localizzata prevalentemente a livello nucleare ed interagisce con proteine coinvolte nella regolazione trascrizionale, nella stabilità genomica, nella divisione cellulare e nella proliferazione (Figura 1).

Figura 1 Interazioni funzionali della proteina menina codificata dal gene MEN1



In particolare, tale proteina interagisce con il complesso trascrizionale AP1 legando, tra vari, il fattore JunD, che regola in modo negativo la progressione del ciclo cellulare. In condizioni normali, JunD è un soppressore della crescita cellulare; quando, in condizioni patologiche, lega la proteina menina mutata, invece, si verifica uno *switch* di funzione e tale fattore diviene un promotore della crescita cellulare (11). La malattia si trasmette con modalità di tipo autosomico dominante, con elevata penetranza (più del 95% degli individui portatori della mutazione sviluppa la malattia entro i 50 anni di età) ed espressività variabile inter- ed intra-familiare. Altro fenomeno caratteristico è quello dell'anticipazione (nelle generazioni successive, si riduce la soglia dell'età d'insorgenza dei NET). Studi combinati di *linkage* in famiglie affette e di microdelezioni tumorali hanno permesso di formulare l'ipotesi secondo la quale il gene MEN1 rientra nella famiglia dei *tumor suppressor genes*. La malattia, secondo il modello di Knudson, si presenta nel momento in cui si ha una perdita di eterozigosi (LOH);

l'individuo affetto, infatti, eredita da un genitore la mutazione (mutazione germinale) e, nel corso della vita, subisce una mutazione somatica nell'altro allele, con una larga delezione cromosomica (12). In alcuni casi, la mutazione germinale non viene trasmessa, ma insorge *de novo* ed è poi seguita da una mutazione somatica. Il risultato finale di tali alterazioni cromosomiche è la perdita di funzione della proteina menina. La ricerca della mutazione germinale viene fatta su DNA estratto da sangue venoso periferico. Fino ad oggi, sono note più di 1.300 mutazioni a carico del gene MEN1, che hanno come risultato finale comune la perdita di funzione della menina. Le mutazioni, germinali e somatiche, sono rappresentate, in ordine di frequenza, da inserzioni o delezioni *frameshift*, mutazioni *non-sense*, mutazioni *missense*, *splice-site*, mutazioni o delezioni *in-frame* e delezioni intere o parziali del gene. Non è stato possibile definire per la MEN1 una correlazione genotipo-fenotipo (13). La perdita di eterozigosi del cromosoma 11q13, tuttavia, è stata osservata in alcuni casi di NET sporadico (5-50%); ciò, a dimostrare che il coinvolgimento del gene MEN1 rientra nell'eziologia di tali tumori. In particolare, mutazioni sporadiche di tale gene sono state osservate nel 40% dei NET-GEP con ipersecrezione di gastrina, nel 15% dei NET-GEP con ipersecrezione di insulina, nel 60% dei NET-GEP con ipersecrezione di VIP, nel 15% dei NET pancreatici non-funzionanti e nel 60% dei NET-GEP con ipersecrezione di glucagone. I NET sporadici del *foregut* sembrano essere associati ad una maggiore frequenza di mutazioni a livello dell'esone 2. Mutazioni sporadiche del gene MEN1 raramente sono correlate all'insorgenza di tumori localizzati a livello del *midgut* o dell'*hindgut* (13).

Tutti i familiari di primo grado dei soggetti affetti da MEN1 devono essere sottoposti all'analisi mutazionale del gene, ricercando selettivamente la mutazione nota all'interno della famiglia. Inoltre, è necessario che si sottopongano al test genetico anche i soggetti per i quali i dati clinici, laboratoristici e strumentali siano suggestivi di tale patologia.

La MEN di tipo 2 (MEN2) o sindrome di Sipple è una sindrome autosomica dominante dovuta a mutazioni germinali attivanti del proto-oncogene RET, localizzato sul cromosoma 10q11.2. Può essere suddivisa in due distinte sindromi: MEN2A (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma bilaterale e iperparatiroidismo primitivo) e MEN2B (carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma bilaterale, neurinomi mucosi, ganglioneuromatosi

intestinale, deficit di sviluppo ed *habitus* marfanoide), con una buona correlazione genotipo-fenotipo (14). Diversi studi hanno dimostrato che non vi è correlazione tra mutazioni di tale gene ed insorgenza di NET-GEP nell'ambito della sindrome MEN2.

Negli ultimi anni, è stata identificata una nuova sindrome *MEN-like*, chiamata MENX e caratterizzata da una sovrapposizione fenotipica tra le sindromi umane MEN1 e MEN2. Questa sindrome è dovuta a mutazioni germinali, con perdita di funzione, del gene *Cdkn1b* che codifica per la proteina inibitrice della chinasi ciclina-dipendente $p27^{kip1}$; quest'ultima regola in modo negativo il ciclo cellulare, impedendo la progressione dalla fase G1 alla fase S. Tale mutazione è stata osservata sia nei ratti sia nell'uomo e, a differenza delle altre sindromi MEN, si trasmette con modalità autosomica recessiva. Il gene *Cdkn1b* è localizzato sul cromosoma 4 del genoma murino.

Sia i ratti sia gli individui portatori della mutazione germinale in $p27^{kip1}$ sono predisposti a sviluppare, nel corso della loro vita, neoplasie endocrine multiple. Gli studi effettuati su modelli animali hanno mostrato che essi sviluppano nel corso della loro vita feocromocitomi bilaterali, adenomi paratiroidei, iperplasia multifocale delle cellule C della tiroide, paragangliomi ed iperplasia del pancreas endocrino; altra patologia caratteristica che si presenta nelle prime settimane di vita è la cataratta bilaterale. Per quanto riguarda l'uomo, finora sono stati sottoposti all'analisi mutazionale del gene *Cdkn1b* individui con caratteristiche fenotipiche *MEN1-like*, ma negativi all'analisi mutazionale del gene *MEN1*. Tali studi preliminari hanno riscontrato mutazioni nella proteina *p27*, sottolineando la potenziale rilevanza di tale fattore nella patogenesi tumorale (15,16).

La sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL)

E' una patologia ereditaria che predispone allo sviluppo di tumori e cisti a livello del sistema nervoso centrale e di altri organi; molti di questi comportano la crescita anormale dei vasi sanguigni in diversi organi del corpo (Tabella 2). La malattia viene trasmessa con modalità autosomica dominante e presenta penetranza completa ed espressività variabile. La causa di questa malattia è riconducibile all'alterazione di un gene specifico, *VHL*, estremamente importante per mantenere normali le funzioni di crescita e proliferazione cellulare. Tale gene, infatti, gioca un ruolo importante nell'angiogenesi, regolando la degradazione ubiquitaria del fattore ipossia-inducibile (HIF). Il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 3p25, appartiene alla

famiglia dei geni oncosoppressori, è costituito da 3 esoni e codifica per una proteina acida formata da 213 aminoacidi chiamata VHL. Nel caso di mancata o errata funzione di tale proteina, per mutazioni *missense*, *non-sense*, microdelezioni, inserzioni, delezioni o *splice-site*, si verifica un accumulo dei livelli di HIF con conseguente incremento dei fattori mitogenici cellulari, dell'angiogenesi e di alcuni fattori di crescita come il VEGF e l'EGFR (17). I principali tumori associati a tale sindrome sono gli emangioblastomi del sistema nervoso centrale, gli emangioblastomi retinici, il feocromocitoma, il carcinoma a cellule renali, la cisti renale; circa il 60% dei pazienti affetti da malattia di Von Hippel-Lindau presenta cisti o cistoadenomi o NET a sede pancreatica. Questi ultimi sono, generalmente, asintomatici, non funzionanti, non secernenti e benigni. Dal punto di vista anatomico-patologico, i NET pancreatici sono spesso caratterizzati da cellule chiare, a differenza di quanto si osserva negli altri NET del pancreas (18). Sono in corso studi per valutare se esiste una correlazione genotipo-fenotipo in questa patologia. Al momento, per quanto riguarda la presentazione del feocromocitoma, sembra esserci una correlazione genotipo-fenotipo; non sono presenti, invece, dati in supporto di una correlazione genotipo-fenotipo per le altre lesioni tumorali associate a questa malattia (19).

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) o malattia di von Recklinghausen è una malattia ereditaria autosomica dominante, con penetranza completa ed espressività variabile, con un'elevata frequenza di casi *de novo*. E' caratterizzata da proliferazione cellulare multi-sistemica, come conseguenza dell'inattivazione del gene NF1 localizzato sul cromosoma 17q11 ed appartenente, anch'esso, alla famiglia dei *tumor suppressor genes*. Tale gene codifica per una proteina di 2.818 aminoacidi denominata neurofibromina, che si esprime soprattutto nei tessuti di derivazione neuroepiteliale (neuroni, astrociti, oligodendrociti, cellule di Schwann e nervi periferici) (Tabella 2).

Le mutazioni a carico del gene NF1 sono rappresentate da riarrangiamenti cromosomici, delezioni, mutazioni puntiformi; nell'80% dei casi, si tratta di mutazioni inattivanti. Non è stata identificata una correlazione genotipo-fenotipo, anche se delezioni dell'intero locus NF1 sono responsabili dell'insorgenza di un fenotipo più severo (20). I NET-GEP che insorgono nell'ambito di tale sindrome sono rari ed in letteratura sono riportati *case-report* di

pazienti affetti da NF1 che hanno sviluppato NET dell'ampolla duodenale e NET duodenali o pancreatici secernenti somatostatina (5).

La sclerosi tuberosa (TSC)

La sclerosi tuberosa (TSC), o sindrome di Bourneville-Pringle, è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, con estrema variabilità inter- ed intra-familiare, che interessa più organi tra cui encefalo, reni, cuore, retina, polmoni e pancreas. È caratterizzata da sintomi che insorgono generalmente nell'infanzia, rappresentati da crisi epilettiche, ritardo mentale e di sviluppo, lesioni cutanee e oculari. È dovuta ad un difetto nel controllo della proliferazione e differenziazione cellulare che comporta lo sviluppo di amartomi multipli (angiomiolipomi renali, angiofibromi cutanei, astrocitomi gigantocellulari cerebrali e retinici, rabdomiomi cardiaci e linfangioleiomiomi polmonari) in diversi organi, la cui funzione può alla fine risultare compromessa (Tabella 2). La malattia è causata da mutazioni a carico di due geni: TSC1, localizzato sul cromosoma 9q34 e TSC2, localizzato sul cromosoma 16p13.3, che codificano per le proteine amartina e tuberina, rispettivamente.

In letteratura, sono riportati pochi casi di insorgenza di tumori insulari maligni in pazienti con sclerosi tuberosa associata a perdita di eterozigosi del gene TSC2. Non sono riportati casi di NET a sede gastrointestinale, in pazienti affetti da tale patologia (5).

BIBLIOGRAFIA

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:458-511
2. Anlauf M, Garbecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Klöppel G. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451(suppl 1): S29-38
3. Colao A, Ferolla P, Faggiano A, Ferone D, Manzoni MF, Davì MV, Araldi G, Campana D, De Marinis L, Tolu F, Grimaldi F, Valcavi R, Giuffrida D, Nasoni S. The NET Management Study. *Group J Endocrinol Invest* 2008, *In press*

4. Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(3):729-32
5. Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin IM. The Molecular Genetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer* 2005; 104:2292-309
6. Duerr EM, Mizukami Y, Ng A, Xavier RJ et al. Defining molecular classification and targets in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors through DNA microarray analysis. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(1):243-56
7. Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M, Lumbroso J, Duvillard P, Leboulleux L, Dromain C, Colao A, Schlumberger M, Baudin E. Pulmonary and Extrapulmonary Poorly Differentiated Large Cell Neuroendocrine Carcinomas. *Cancer* 2007; 110(2):265-74
8. Busygina V, Bale AE. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) as a Cancer Predisposition Syndrome: Clues into the Mechanisms of MEN1-related Carcinogenesis. *Yale J Biol Med* 2006; 79(3-4):105-14
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RJ, Libroia A, Lips CJM, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburano G, Thakker RH, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-71
10. Lourenco Jr DM, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SAC, Cortina MA, Montenegro FL, Machado MC, Toledo SP. The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics* 2007; 62(4):465-76
11. Agarwal SK, Novotny EA, Crabtree JS, Weitzman JB, Yaniv M, Burns AL, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ. Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(19):10770-5
12. Pannett AAJ, Thakker RV. Somatic Mutations in MEN Type 1 Tumors, Consistent with the Knudson "Two-Hit" Hypothesis. *J Clin Endocr and Metab* 2001; 86(9):4371-74
13. Lemos MC, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): Analysis of 1336 Mutations Reported in the First Decade Following Identification of the Gene. *Hum Mutat* 2008; 29(1):22-32
14. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 2007; 68(suppl 5):101-4
15. Pellegata NL, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. Germ-line mutations in p27kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(42):15558-63

16. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Keller G, Liyanarachchi S, Höfler H, Atkinson MJ, Fend F. Human pheochromocytomas show reduced p27Kip1 expression that is not associated with somatic gene mutations and rarely with deletions. *Virch Arch* 2007; 451(1):37-46
17. Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau Disease: Molecular Pathological Basis, Clinical Criteria, Genetic Testing, Clinical Features of Tumors and Treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36(6):337-43
18. Musso C, Paraf F, Petit B, Archambeaud-Mouveroux F, Valleix D, Labrousse F. Pancreatic neuroendocrine tumors and von Hippel-Lindau disease. *Ann Pathol* 2000; 20(2):130-3
19. Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Molec* 2001; 10(7):763-67
20. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA, Lindor NM, Heese BA, Spinner RJ, Babovic-Vuksanovic D. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. *J Med Genet* 2006; 43(2):e8

4.0 CLINICA E MANIFESTAZIONI ENDOCRINE

I tumori neuroendocrini (NET) sono neoplasie eterogenee (1-4) (vedi cap. 1).

Se consideriamo la sede di origine, i NET gastro-entero-pancreatici (NET-GEP) rappresentano il sottogruppo di gran lunga più frequente, costituendo il 60-67% delle neoplasie neuroendocrine (5-7).

La classificazione più accurata dei NET-GEP è quella pubblicata nel 2000 (8) che suddivide i NET in tre categorie isto-prognostiche differenti indipendentemente dalla sede di origine:

- tumori endocrini ben differenziati
- carcinomi endocrini ben differenziati
- carcinomi endocrini scarsamente differenziati

I NET-GEP originano da cellule staminali pluripotenti dell'apparato digerente (9). I diversi tipi cellulari hanno la capacità di sintetizzare e rilasciare ormoni ed altre sostanze biologicamente attive in seguito a degli stimoli. Queste cellule possono dar origine a neoplasie definite "funzionanti" o "non funzionanti", a seconda che siano associate o meno a sindrome endocrina funzionale. Nel primo caso, il paziente svilupperà una sintomatologia legata alla presenza in circolo dell'ormone ipersecretato, mentre, nel secondo caso, la neoplasia darà segno di sé in una fase più avanzata a causa dell'effetto massa sugli organi adiacenti.

I NET funzionanti, proprio a causa dell'associazione con specifiche sindromi endocrine funzionali, hanno sempre attirato maggiormente l'attenzione dei clinici tanto da risultare l'oggetto preponderante nelle pubblicazioni scientifiche rispetto alle forme non funzionanti. Tuttavia, negli anni più recenti è stato possibile riscontrare una percentuale sempre maggiore di forme non funzionanti. Uno studio su una larga casistica italiana di circa 440 NET-GEP ha evidenziato che le forme funzionanti e non funzionanti rappresentavano il 42% e il 58%, rispettivamente (7). E' probabile che nei prossimi studi, la percentuale di forme non funzionanti sia destinata ad aumentare.

E' opportuno ricordare che, nella maggior parte dei casi, dal punto di vista anatomo-patologico i NET-GEP sono carcinomi ben differenziati. Le sindromi endocrine funzionali sono state descritte

solo in associazione ai NET-GEP ben differenziati. Al contrario, le forme poco differenziate non sono generalmente associate a sindromi endocrine funzionali e costituiscono un sottogruppo biologicamente e clinicamente differente.

Nella maggior parte dei casi, i NET-GEP sono sporadici, ma talvolta vengono diagnosticati nell'ambito di sindromi familiari, quali la Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 1 (vedi cap. 5), la sindrome di Von Hippel Lindau e la Neurofibromatosi di tipo 1.

4.1 NET-GEP associati a sindromi endocrine funzionali

I NET-GEP associati a sindrome clinica funzionale sono caratterizzati da un'abnorme secrezione di una o più molecole biologicamente attive tra cui ormoni, peptidi ed amine regolatorie (10,11). L'attività secretoria può essere di tipo monomorfo, quando viene prodotto principalmente un solo tipo di molecola, o polimorfo, quando più molecole vengono immesse in circolo. Ciò accade sia perché un singolo citotipo può produrre contemporaneamente più ormoni, sia perché ogni tumore può essere costituito da più di uno stipite cellulare. Da un punto di vista clinico, tuttavia, non sempre l'ipersecrezione ormonale da parte del tumore è sinonimo di sindrome endocrina funzionale clinicamente evidente a causa della bassa concentrazione di ormone secreto o della produzione di pro-ormoni immaturi con scarsa attività biologica o, infine, per l'assenza di recettori ormonali.

In molti casi, i NET-GEP funzionanti presentano secrezioni miste. Ciò nonostante, è possibile riconoscere alcuni quadri clinici peculiari di specifiche ipersecrezioni neuroendocrine (Tabella 1).

Tabella 1 Quadri clinici suggestivi di ipersecrezione ormonale

<i>Manifestazione clinica</i>	<i>Ormone ipersecretato</i>
<i>Flushing</i> cutaneo	Serotonina
Diabete mellito	Glucagone, somatostatina, VIP
Diarrea/steatorrea	Gastrina, serotonina, glucagone, somatostatina, VIP
Ipoglicemia a digiuno	Insulina

Sindrome da ipersecrezione di serotonina (sindrome da carcinoide)

E' la sindrome endocrina funzionale più frequente, rappresentando il 41% delle forme funzionanti (7). I tumori responsabili della sindrome derivano dalle cellule EC (*enterochromaffin*) o dalle cellule ECL (*enterochromaffin-like*) e possono avere origine lungo tutto l'apparato digerente. Complessivamente, solo il 10% circa dei pazienti con questi tumori sviluppa una sindrome da carcinoide clinicamente manifesta (10). Tipicamente, queste neoplasie sono distinte, in base alla sede di origine embriologica, in tumori del *foregut* (stomaco, duodeno prossimale, digiuno e pancreas) del *midgut* (duodeno distale, ileo, cieco, primi due terzi del colon) e dell'*hindgut* (ultimo terzo del colon, sigma e retto) (vedi cap. 3). La sostanza che più spesso è ipersecreta nella sindrome da carcinoide è la serotonina, ma il quadro ormonale alla base della sindrome sembra essere ben più complesso, in quanto anche altre sostanze (bradichinine, tachichinine) sono co-secrete. In ogni caso, l'iperproduzione di serotonina determina il quadro della sindrome da carcinoide *tipica*, caratterizzata da *flushing* cutaneo, diarrea cronica, broncocostrizione e scompenso cardiaco destro (12), che rappresenta il 95% dei casi di sindrome da carcinoide.

In molti casi, tuttavia, non sono presenti tutte le manifestazioni della sindrome, potendo talora mancare il *flushing* cutaneo, la diarrea od entrambi (13). Il corredo sintomatologico della sindrome da carcinoide è completato da calo ponderale, iperidrosi e lesioni cutanee pellagra-simili; queste ultime sono dovute alla carenza di triptofano (precursore della niacina), che viene utilizzato per sintetizzare la serotonina.

Lo sviluppo della sindrome è funzione della massa tumorale e della sede di origine della neoplasia. In particolare, lo sviluppo di metastasi si associa spesso alla comparsa clinica di una sindrome che era ancora latente durante le fasi iniziali del tumore. Inoltre, il drenaggio venoso delle metastasi epatiche avviene direttamente nella circolazione sistemica, superando l'inattivazione epatica della serotonina (14). Infine, la localizzazione del tumore primitivo incide sullo sviluppo della sindrome, dal momento che i NET ad origine ileale sono più frequentemente associati allo sviluppo della sindrome da carcinoide; viceversa, essa non si verifica quasi mai nelle neoplasie del retto.

Il *flushing* cutaneo può essere spontaneo od indotto da condizioni di stress psico-fisico, infezioni, alcool, cibi speziati e farmaci (15). La diarrea è presente nel 30-80% dei pazienti con sindrome da carcinoide. La diarrea della sindrome da carcinoide è una diarrea

cronica prevalentemente di tipo secretorio, che non si modifica col digiuno ed è associata ad alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico (Tabella 2).

Tabella 2 Caratteristiche distintive dei differenti tipi di diarrea associati a secrezione neuroendocrina

<i>Sindrome carcinoide</i>	- di modesta entità - in genere post-prandiale
<i>Sindrome di Zollinger-Ellison</i>	- di tipo secretorio, permanente o intermittente - acquose od untuose (steatorrea) - sempre associata ad ipercloridria - responsiva al trattamento con inibitori di pompa
<i>Sindrome di Verner-Morrison</i>	- crisi diarroiche coleriformi, costanti od episodiche, quantità molto ingenti - notevole perdita di liquidi ed elettroliti - sempre associata ad ipocloridria
<i>Sindrome da ipersecrezione di somatostatina</i>	- generalmente meno grave e di volume inferiore rispetto ad altri tumori neuroendocrini - talvolta associata a steatorrea

La patogenesi è, comunque, sicuramente multifattoriale ed ancora scarsamente conosciuta: è certo che una larga varietà di peptidi co-secreti dal tumore può promuovere la peristalsi e l'attività elettromeccanica intestinale (16). Tra di essi, proprio la serotonina sembra avere un ruolo centrale: infatti, è stato dimostrato che essa regola la peristalsi e la motilità gastrica, nonché la secrezione fluida ed elettrolitica intestinale (14,17).

Un aspetto piuttosto tipico della sindrome è la cardiomiopatia da carcinoide, presente nel 40-50% dei pazienti (18,19). Essa è caratterizzata dal coinvolgimento delle sezioni cardiache destre, con fibrosi dell'endocardio, fissazione e retrazione dei lembi delle valvole polmonare e tricuspide. L'insufficienza tricuspideale è l'alterazione clinica di più comune riscontro. Pressoché patognomonico è il riscontro di collagene di nuova deposizione al di sotto dell'endocardio (20,21).

La fibrosi cardiaca si sviluppa in pazienti con metastasi epatiche, che generalmente presentano anche gli altri sintomi della sindrome da carcinoide. Ciò avviene perché le sostanze che inducono fibrosi vengono drenate nella vena cava inferiore e di qui nelle sezioni cardiache destre e vengono inattivate durante il passaggio nel circolo polmonare. Queste sostanze comprendono le tachichinine, l'IGF-1 e soprattutto la serotonina, che attraverso una *up-regulation* del TGF- β , stimolano i fibroblasti alla deposizione di collagene (22). In particolare, è stato studiato il ruolo della serotonina nello sviluppo della malattia cardiaca; essa modula la proliferazione delle cellule valvolari subendocardiche (23) attraverso dei recettori specifici (5-HT1B, 1D, 2A e 2B) (24,25). La cromogranina A potrebbe avere un ruolo nell'evoluzione della cardiomiopatia da carcinoide verso lo scompenso cardiaco, alla luce del riscontro di elevati livelli di cromogranina A in pazienti affetti da insufficienza cardiaca, in maniera direttamente proporzionale alla severità del danno cardiaco (26).

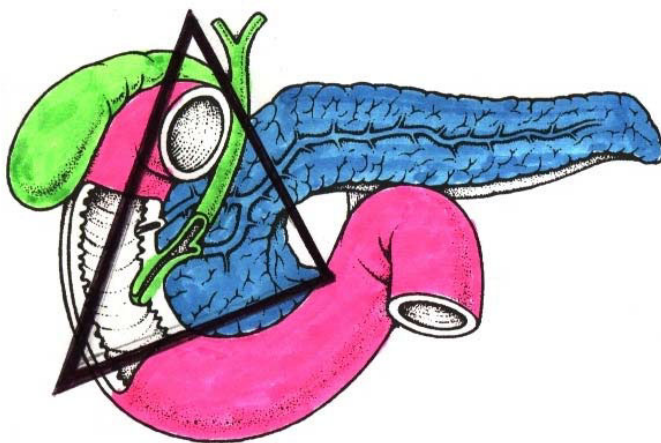
La sindrome da carcinoide *atipica* costituisce il 5% dei casi. E' associata a NET che hanno origine nel *foregut* da cellule ECL. La principale sede di origine dei NET-GEP con sindrome da carcinoide *atipica* è lo stomaco. La sindrome da carcinoide *atipica* è associata all'iperproduzione di istamina ed è caratterizzata da *flushing*, scialorrea, broncocostrizione, lacrimazione ed ipotensione (Tabella 1). E' da sottolineare che il *flushing* della sindrome *atipica* ha in genere una durata ed un'estensione cutanea maggiore rispetto a quello della sindrome *tipica* ed ha una tonalità purpurea. Nel 10% dei casi, la sindrome da carcinoide *atipica* insorge in un NET a carattere ereditario nel contesto di una sindrome MEN1.

I tumori dell'*hindgut* sono invece silenti da un punto di vista clinico, non essendo associati ad ipersecrezione di uno specifico marcatore biologico.

Sindrome da ipersecrezione di gastrina (sindrome di Zollinger-Ellison)

La sindrome di Zollinger ed Ellison è presente nel 18% dei NET-GEP funzionanti (7). I tumori associati a tale sindrome originano, nella stragrande maggioranza dei casi, in una zona circoscritta, che può essere delimitata da un triangolo, il cosiddetto "triangolo del gastrinoma" (Figura 1).

Figura 1 Triangolo del “gastrinoma”



Il 90% dei NET-GEP con tale sindrome insorge in questa area ed in particolare, nella testa del pancreas e nella II-III porzione duodenale (27). Raramente, queste neoplasie originano nello stomaco o nel tenue. Inoltre, secondo alcuni autori, circa il 10% di questi NET sporadici avrebbe una localizzazione primitiva linfonodale (28).

La patologia è molto spesso multifocale e a carattere maligno; le sedi di più frequente metastatizzazione sono rappresentate dai linfonodi loco-regionali e dal fegato. La sindrome clinica fu descritta da Zollinger ed Ellison nel 1955 ed è caratterizzata dall'ipersecrezione di gastrina e conseguente ipersecrezione di acido cloridrico da parte delle cellule oxintiche dello stomaco. Clinicamente, ciò si traduce nella presenza di ulcere gastroduodenali, dolori addominali e diarrea. La diarrea è cronica, di tipo secretorio ed associata a steatorrea, con una frequenza di scariche giornaliere che può variare da due a dieci ed è sempre associata ad ipergastrinemia e ipersecrezione acida (29). Infatti, la diarrea che caratterizza la sindrome di Zollinger-Ellison si giova della terapia con inibitori di pompa protonica, che agiscono rapidamente ed in maniera efficace, potendo addirittura risultare in una stipsi dopo pochi giorni di trattamento (Tabella 2).

Negli ultimi anni, le modalità di presentazione della sindrome di Zollinger-Ellison sono cambiate in modo sostanziale; ciò è particolarmente vero per le ulcere peptiche. Infatti, se prima esse

risultavano più spesso multiple, sanguinanti e localizzate prevalentemente nel duodeno, oggi risultano più spesso singole, con scarso sanguinamento e talvolta, localizzate in sedi atipiche come il digiuno. Questa sostanziale differenza tra passato e presente è dovuta, da un lato, alla maggior attenzione diagnostica, che permette di evidenziare i NET in fase più precoce e, dall'altro, al largo uso degli inibitori di pompa protonica, che attenuano e mascherano la comparsa clinica della sindrome di Zollinger-Ellison (30).

Circa il 25% dei casi di NET associati a sindrome di Zollinger-Ellison rientrano nel contesto di una MEN1 e, in questo caso, quasi sempre si localizzano nel duodeno (31).

Sindrome ipoglicemica da ipersecrezione di insulina

La sindrome ipoglicemica da ipersecrezione di insulina è presente nel 33% dei NET-GEP funzionanti (7). I tumori responsabili di questa sindrome originano dalle cellule β delle isole pancreatiche e sono tra i più comuni tumori del pancreas (32). Si tratta di neoplasie generalmente benigne; le forme maligne costituiscono all'incirca il 10% dei casi. La sindrome ipoglicemica, che ne deriva, è caratterizzata tipicamente da ipoglicemia a digiuno, indotta da ipersecrezione autonoma di insulina. Il quadro clinico è caratterizzato dalla triade di Whipple: crisi ipoglicemiche a digiuno; glicemia < 40 mg/dl durante la crisi; regressione dei sintomi dopo somministrazione di cibo (33). I sintomi da ipoglicemia possono essere riconducibili a due ordini diversi: neuroglicopenici e da attivazione adrenergica (Tabella 3). I sintomi neuroglicopenici (irritabilità, agitazione, confusione) riflettono la presenza di bassi livelli di glucosio a livello cerebrale, mentre i sintomi da attivazione β adrenergica (ansia, tremore, senso di fame, tachicardia, sudorazione) rappresentano il meccanismo di compenso messo in atto, in risposta ai bassi livelli di glicemia (11).

Nel 4-7% dei casi, insorge nel contesto di una MEN1.

Tabella 3 Sindrome ipoglicemica da ipersecrezione di insulina

<i>Sintomi neuroglicopenici</i>
- Sintomi psichici: agitazione, irritabilità, confusione, amnesia retrograda
- Sintomi neurologici: diplopia, afasia, convulsioni, coma
<i>Sintomi da attivazione β-adrenergica</i>
- Sudorazione, pallore, tachicardia, palpitazioni, tremore, ansia, fame

Sindrome da ipersecrezione di glucagone (Sindrome di Becker)

I tumori che danno luogo alla sindrome di Becker sono di origine quasi esclusivamente pancreatica e rappresentano non più del 2% dei NET-GEP. Originano dalle cellule α ; nel 70% dei casi, si tratta di una patologia maligna, con presenza di metastasi già alla diagnosi.

Nel 90% dei casi, è presente un'affezione dermatologica patognomica, l'eritema necrolitico migrante, che può precedere anche di alcuni anni gli altri sintomi propri della sindrome. Esso compare inizialmente a carico della cute della regione periorale ed inguinale, per poi diffondersi alla regione perineale, glutei ed arti. Gli altri sintomi sono da riferire all'iperglicemia: alterata tolleranza al glucosio o diabete mellito franco, in genere refrattario al trattamento insulinico. La sintomatologia aspecifica include anemia, calo ponderale, diarrea, cheilite angolare, glossite e stomatite. Seppur rari, sono presenti disturbi psichiatrici. Inoltre, in un quarto dei casi, è peculiare la presenza di trombosi venosa profonda, dovuta alla produzione da parte del tumore, di una proteina simile ad un fattore della coagulazione (11).

Nel 5-17% dei casi, tale sindrome insorge nell'ambito di una MEN1.

Sindrome da ipersecrezione di somatostatina

La sindrome da ipersecrezione di somatostatina è molto rara, essendone stati descritti in letteratura all'incirca 200 casi.

L'ipersecrezione di somatostatina inibisce le secrezioni esocrine ed endocrine pancreatiche, nonché la motilità del tubo digerente. Pertanto, il quadro clinico risulta caratterizzato dal diabete mellito, diarrea/steatorrea e colelitiasi. Il diabete è legato all'azione inibente

della somatostatina sulla secrezione di insulina. Esso è generalmente di lieve entità e facilmente controllabile farmacologicamente.

La colelitiasi è anch'essa una diretta conseguenza dell'attività inibente della somatostatina sulla motilità della colecisti.

La diarrea e la steatorrea sono causate dall'inibizione della secrezione di enzimi pancreatici e bicarbonato, alterata motilità colecistica e intestinale e minor assorbimento dei lipidi (Tabella 2).

I tumori responsabili della sindrome possono essere localizzati nel pancreas o nel duodeno. Al momento della diagnosi, nella stragrande maggioranza dei pazienti sono presenti metastasi epatiche e linfonodali (11).

Rara è l'associazione di questi NET con la sindrome MEN1, mentre possono più facilmente insorgere nel contesto della Neurofibromatosi di tipo 1.

Sindrome da ipersecrezione di VIP (Sindrome di Verner-Morrison)

E' presente in non più dell'1.5% dei NET-GEP. La sindrome clinica che deriva dall'ipersecrezione di VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*) è caratterizzata da diarrea acquosa, ipopotassiemia ed acidosi metabolica. La diarrea può essere molto grave, potendo raggiungere quantità notevoli (anche 20 litri/die). E' di tipo secretorio, non si modifica col digiuno ed è alla base degli squilibri idroelettrolitici tipici della sindrome, rappresentando complicanze potenzialmente letali (Tabella 2). Talvolta, l'azione glucagono-simile del VIP può condurre ad alterazioni del metabolismo glucidico. Le neoplasie responsabili della sindrome sono a sede prevalentemente pancreatica (11).

Circa il 9% dei NET associati ad ipersecrezione di VIP insorgono nell'ambito di una MEN1.

4.2 NET-GEP non associati a sindromi endocrine funzionali

I NET non sono accompagnati da sindrome endocrina funzionale quando la neoplasia non è secernente o quando, come accade nella maggior parte dei casi, secernono prodotti non biologicamente attivi. La mancanza di sintomi clinici specifici rende piuttosto difficoltosa la diagnosi precoce di queste neoplasie. Per questi motivi, la loro storia naturale è caratterizzata dalla frequente presenza di metastasi già alla

diagnosi e dall'elevata percentuale di riscontro occasionale di queste neoplasie durante indagini strumentali eseguite per altri motivi.

Mentre inizialmente la frequenza dei NET-GEP non associati a sindrome clinica era considerata piuttosto bassa, circa un terzo dei casi totali, dati più recenti mostrano che essi rappresentano le forme percentualmente più numerose (5).

I tumori pancreatici non associati a sindrome clinica raggiungono, per i motivi elencati sopra, dimensioni spesso considerevoli; si localizzano più spesso alla testa rispetto al corpo-coda (34). La sintomatologia è caratterizzata da dolori addominali, perdita di peso, anoressia e nausea. In una minoranza di casi, possono insorgere clinicamente con emorragia intra-addominale od ittero.

L'intestino tenue rappresenta la sede più frequente di NET non funzionanti. La sintomatologia può essere scarsa o assente, finché il tumore non si ingrandisce al punto da occludere il lume intestinale ed invaderne completamente la parete causando, in tal caso, una sintomatologia da addome acuto. L'angina addominale, inoltre, può essere causata dall'ispessimento della parete dei vasi intestinali e dalla fibrosi mesenterica, processi in gran parte ancora sconosciuti nella loro patogenesi, ma probabilmente sostenuti dalla secrezione di determinate sostanze da parte del tumore quali serotonina e TGF α (35,36).

I NET dell'appendice sono generalmente clinicamente silenti ed il loro riscontro è per lo più occasionale.

I NET ad insorgenza nel colon-retto sono generalmente asintomatici all'esordio; la sintomatologia può comprendere: ematochezia, calo ponderale, stipsi, ma anche cambiamenti dell'alvo come diarrea, anche se questo accade abbastanza di rado. Dolore o prurito in regione anale possono rappresentare sintomi tardivi (37). Data la mancanza di sintomi, specialmente all'esordio, la diagnosi è molto spesso fortuita in circa il 50% dei casi.

4.3 NET poco differenziati

Nell'ambito dei NET, quelli poco differenziati meritano una particolare attenzione. La diagnosi di queste forme spesso avviene già ad uno stadio metastatico; ciò accade per la loro maggiore aggressività biologica rispetto ai tumori ben differenziati ed anche perché generalmente non sono accompagnati da ipersecrezione ormonale, entrando a far parte, quindi, del gruppo dei tumori non associati a

sindrome clinica. Il tempo di latenza tra comparsa dei sintomi e diagnosi è piuttosto breve, essendo quantificabile in circa due mesi. La sopravvivenza è limitata, con una mediana di 31 mesi dalla diagnosi ed una sopravvivenza a 5 anni del 24% (38).

BIBLIOGRAFIA

1. Watson RG, Johnston CF, O'Hare MM, Anderson JR, Wilson BG, Collins JS, Sloan JM, Buchanan KD. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well-defined population-Northern Ireland 1970-1985. *Q J Med* 1989; 72(267):647-57
2. Woods HF, Bax ND, Ainsworth I. Abdominal carcinoid tumours in Sheffield. *Digestion* 1990; 45(suppl 1):17-22
3. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997 15; 79(4):813-29
4. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1976; 84(4):322-30
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59
6. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK et al. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1464-73
7. Colao A, Ferolla P, Faggiano A, Ferone D, Manzoni MF, Davi MV, Arnaldi G, Campana D, De Marinis L, Tolu F, Grimaldi F, Valcavi R, Giuffrida D, Nasoni S on behalf of the study group on Neuroendocrine Tumors "NET MANAGEMENT". The NET Management Study Group. *J Endocrinol Invest* 2008; *In Press*
8. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH et al. Histological typing of endocrine tumours (WHO World Health Organization. International Histological Classification of Tumours). *Springer 2nd ED* (2000)
9. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969; 17(5):303-13
10. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6):1717-51
11. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511 Review

12. Grahame-Smith DG. The carcinoid syndrome. *Am J Cardiol* 1968; 21(3):376-87 Review
13. Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, Shapiro B, Lloyd RV, Cho K. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(4):865-96 Review
14. Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14(3):237-46
15. Matuchansky C, Launay JM. Serotonin, catecholamines, and spontaneous midgut carcinoid flush: plasma studies from flushing and nonflushing sites. *Gastroenterology* 1995; 108(3):743-51
16. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis* 1999; 10(4):156-72 Review
17. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373-6
18. Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, Bakker R, van Tinteren H, Taal BG. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor. *Cancer* 2003; 97(7):1609-15
19. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, Lindgren PG, Lundqvist G, Magnusson A, Wide L, Wilander E. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206(2):115-25
20. Lundin L, Norheim I, Landelius J, Oberg K, Theodorsson-Norheim E. Carcinoid heart disease: relationship of circulating vasoactive substances to ultrasound-detectable cardiac abnormalities. *Circulation* 1988; 77(2):264-9
21. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, Harrison JK, Sanders LL, Bashore TM, Feldman JM. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; 92(4):790-5
22. Waltenberger J, Lundin L, Oberg K, Wilander E, Miyazono K, Heldin CH, Funa K. Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. *Am J Pathol* 1993; 142(1):71-8
23. Rajamannan NM, Caplice N, Anthikad F, Sebo TJ, Orszulak TA, Edwards WD, Tajik J, Schwartz RS. Cell proliferation in carcinoid valve disease: a mechanism for serotonin effects. *J Heart Valve Dis* 2001; 10(6):827-31
24. Roy A, Brand NJ, Yacoub MH. Expression of 5-hydroxytryptamine receptor subtype messenger RNA in interstitial cells from human heart valves. *J Heart Valve Dis* 2000; 9(2):256-60; discussion 260-1

25. Fitzgerald LW, Burn TC, Brown BS, Patterson JP, Corjay MH, Valentine PA, Sun JH, Link JR, Abbaszade I, Hollis JM, Largent BL, Hartig PR, Hollis GF, Meunier PC, Robichaud AJ, Robertson DW. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol* 2000; 57(1):75-81
26. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002; 23(12):967-74
27. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, O'Connor JM, Pauwels S, Kloppel G; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84(3):173-82
28. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Possible primary lymph node gastrinoma: occurrence, natural history, and predictive factors: a prospective study. *Ann Surg* 2003; 237(5):650-7; discussion 657-9
29. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6):379-411
30. Corleto VD, Annibale B, Gibril F, Angeletti S, Serrano J, Venzon DJ, Delle Fave G, Jensen RT. Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(10):1555-61
31. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12(suppl 2):S95-9 Review
32. Vinik AI, Moattari AR. Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(2):483-518 Review
33. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):783-98 Review
34. Cheslyn-Curtis S, Sitaram V, Williamson RC. Management of non-functioning neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 1993; 80(5):625-7
35. Cai YC, Barnard G, Hiestand L, Woda B, Colby J, Banner B. Florid angiogenesis in mucosa surrounding an ileal carcinoid tumor expressing transforming growth factor-alpha. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(11):1373-7 Comment in: *Am J Surg Pathol* 1999; 23(3):358-9
36. de Vries H, Wijffels RT, Willemse PH, Verschueren RC, Kema IP, Karrenbeld A, Prins TR, deVries EG. Abdominal angina in patients

- with a midgut carcinoid, a sign of severe pathology. *World J Surg* 2005; 29(9):1139-42
37. Wang AY, Ahmad NA. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22(5):529-35 Review
38. Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M, Lumbroso J, Duvillard P, Leboulleux S, Dromain C, Colao A, Schlumberger M, Baudin E. Pulmonary and extrapulmonary poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinomas: diagnostic and prognostic features. *Cancer* 2007; 110(2):265-74

5.0 ASSOCIAZIONE CON LA SINDROME MEN1

La sindrome MEN1, originariamente descritta da Wermer nel 1954 (1), si caratterizza per l'associazione di alterazioni endocrine a carico delle ghiandole paratiroidi (iperparatiroidismo primitivo), di neoplasie endocrine duodeno-pancreatiche e di adenomi ipofisari (2-4). La diagnosi clinica di sindrome MEN1 viene posta quando un paziente è portatore di almeno due delle alterazioni descritte.

La MEN1 si manifesta generalmente tra la terza e quarta decade senza preferenza di sesso ed ha una trasmissione autosomica dominante.

E' sostenuta da mutazioni inattivanti a carico del gene MEN1.

La penetranza è pressoché completa, mentre il fenotipo può variare in quanto, sebbene l'iperparatiroidismo si riscontri quasi invariabilmente, le alterazioni endocrine duodeno-pancreatiche sono riscontrabili nel 30-80% dei pazienti, mentre gli adenomi ipofisari si manifestano in una percentuale compresa tra il 15% ed il 50% dei casi. Oltre alle manifestazioni descritte, nei pazienti portatori di MEN1 possono insorgere neoplasie neuroendocrine del *foregut* (timo, bronchi e stomaco), adenomi del corticosurrene e, frequentemente, lesioni cutanee, come angiofibromi, lipomi, ipermelanosi (5). Un elenco delle principali manifestazioni della sindrome con le loro frequenze di riscontro è riportato in Tabella 1.

L'aspettativa di vita dei pazienti portatori di MEN1 è generalmente ridotta con una mortalità di circa il 50% all'età di 50 anni. La prognosi è negativamente influenzata dall'evoluzione maligna di una neoplasia endocrina duodeno-pancreatica.

Tabella 1 Manifestazioni cliniche della MEN1 e relativa frequenza

<i>Manifestazione</i>	<i>Frequenza (%)</i>
Endocrine	
Iperparatiroidismo	90
Neoplasia enteropancreatica	
Gastrinoma	40
Insulinoma	10
Non secernente	20
Altre	2
Adenoma ipofisario	
Prolattinoma	20
Altri	17
Neoplasie surrenaliche	
Adenoma non secernente	20
Feocromocitoma	< 1
Tumori neuroendocrini del <i>foregut</i>	
Gastrico	10
Timico	2
Bronchiale	2
Non Endocrine	
Angiofibroma	85
Collagenoma	70
Lipoma	30
Leiomioma	10
Meningiomi	5
Ependimoma	1

5.1 Epidemiologia

La prevalenza della MEN1 è stimata in casistiche autoptiche in circa 2.2 casi per 1.000 individui, mentre la prevalenza delle forme clinicamente diagnosticate è inferiore, essendo compresa tra 0.01 e 0.18 per 1.000 (3).

5.2 Genetica

Le caratteristiche salienti di biologia molecolare della MEN1 sono riportate in Tabella 2.

Tabella 2 Biologia molecolare della MEN1

<i>Caratteristica</i>	<i>MEN1</i>
Trasmissione	Autosomica dominante
Penetranza	Quasi completa
Gene	MEN1
Localizzazione	11q13
Lunghezza	9.8 kb
Esoni	10
Funzione	“Oncosoppressore” tumorale
Tipo di mutazione	Inattivazione
Proteina	Menina
Localizzazione	Nucleo
Lunghezza	610 aminoacidi
Funzione	Pro-apoptosica, anti-mitotica, stabilizzante il DNA

Il gene MEN1 mappa sul braccio lungo del cromosoma 11 (11q13). Il gene, di 9.8 kb, è costituito da 10 esoni che codificano per una proteina di 610 aminoacidi dal peso molecolare di 67kDa, definita menina. All'interno della cellula, la proteina è localizzata prevalentemente a livello nucleare ed in questa sede svolge un'azione di oncosoppressione (6) (vedi cap. 3).

La ricerca di mutazioni germinali a carico del gene MEN1 costituisce naturalmente il passaggio obbligato nella diagnosi definitiva della sindrome (7). L'analisi genetica viene condotta su sangue periferico e si avvale di tecniche molecolari differenti che al momento sono ancora oggetto di standardizzazione. Sono state descritte quasi 1.300 mutazioni, ma è rilevante il dato che al momento (e contrariamente a quanto avviene, ad esempio, nella MEN2) non esiste una correlazione tra una particolare alterazione genica e il fenotipo o l'aggressività biologica della malattia (8,9). In altre parole, pazienti con le stesse manifestazioni cliniche possono avere genotipi differenti e pazienti a diversa evoluzione clinica possono essere portatori delle stesse alterazioni geniche. Nonostante queste limitazioni l'indagine genetica si impone in tutti i pazienti per confermare la diagnosi o il sospetto clinico di MEN1 e nei parenti di primo grado dei pazienti con diagnosi genetica di MEN1. Il riscontro della medesima mutazione nei familiari sottoposti a *screening* genetico comporta che i soggetti vengano sottoposti ad un accurato inquadramento diagnostico e ad un adeguato *follow-up*. E' importante ricordare che in circa il 15% dei pazienti con sindrome MEN1 la ricerca di mutazione germinale del gene può dare esiti negativi e questo potrebbe trovare un'interpretazione biologica nel fatto che l'alterazione può essere a carico delle regioni di regolazione del gene (7).

5.3 Manifestazioni cliniche

L'iperparatiroidismo primitivo costituisce la manifestazione più costante essendo rinvenibile in oltre il 90% dei soggetti (10,11). E' l'espressione di una patologia che colpisce tutte le ghiandole paratiroidi, anche se in maniera asimmetrica o asincrona. Il riscontro anatomo-patologico più frequente è quello dell'iperplasia, meno rappresentato è l'adenoma e raro è il carcinoma. L'età d'insorgenza dell'iperparatiroidismo associato alla MEN1 è più precoce (seconda e terza decade), rispetto a quello sporadico (quinta e sesta decade).

I tumori neuroendocrini del tratto duodeno-pancreatico sono presenti nelle diverse casistiche, in circa il 60% dei pazienti (10). Il duodeno viene interessato dallo sviluppo di gastrinomi che, tipicamente nella MEN1, sono multipli, di diametro inferiore al centimetro e localizzati nella sottomucosa. Sostengono la sindrome di Zollinger-Ellison (ZES), che può costituire la manifestazione di esordio della MEN1 (12).

Il pancreas è sede di neoplasie endocrine sia “non funzionanti” che “funzionanti” (10,13). Le prime sono di più frequente riscontro, mentre l’insulinoma è tra le forme “funzionanti” maggiormente rappresentate. Oltre all’insulinoma, sono stati descritti tumori pancreatici secernenti glucagone, gastrina e peptide vaso-attivo intestinale (VIP) (14). Come le neoplasie duodenali, anche i tumori pancreatici sono spesso multipli e di piccole dimensioni.

Gli adenomi ipofisari possono manifestarsi in circa il 30% dei pazienti e sono generalmente rappresentati da microadenomi secernenti prolattina o da adenomi non secernenti. Meno frequenti sono adenomi secernenti ormone somatotropo (GH) ed adrenocorticotropo (ACTH) (10,15).

5.4 Elementi diagnostici

La diagnosi di iperparatiroidismo primitivo si basa essenzialmente su elementi laboratoristici quali, nelle forme conclamate, aumento di calcemia totale, calcio ionizzato, PTH, con riduzione di fosforemia. Elevati valori di escrezione giornaliera di calcio e fosforo si osservano nelle urine. Gli esami strumentali (ecografia della regione cervicale, scintigrafia con ^{99m}Tc -sestaMIBI, RM del collo e del mediastino) possono essere frequentemente non conclusivi, in presenza di iperplasia di tutte le ghiandole paratiroidi (10,16).

La ZES che clinicamente si manifesta con dolori addominali, diarrea, bruciore retro-sternale, nausea e sanguinamenti, trova inquadramento diagnostico con il dosaggio della gastrina circolante. La dimostrazione di concentrazioni di gastrina a digiuno, superiori di almeno 10 volte i valori normali (100 ng/L) sono altamente suggestivi di gastrinoma. Tuttavia, valori di gastrinemia > 1.000 ng/L si possono talora osservare in pazienti con acloridria (pazienti in terapia con farmaci inibitori della secrezione acida gastrica o con gastrite cronica atrofica autoimmune), per cui in questi casi è dirimente la valutazione del pH gastrico. Nei casi dubbi, è utile ricorrere al dosaggio della gastrina dopo stimolazione con secretina (2 $\mu\text{g/Kg}$ peso e.v.) (17,18). Le tecniche di *imaging* (come tomografia computerizzata, risonanza magnetica, scintigrafia con analoghi radiomarcanti della somatostatina ed ecografia endoscopica) non sono generalmente in grado di identificare i piccoli gastrinomi ed il loro ruolo è quello di ricercare un eventuale interessamento della neoplasia a carico dei linfonodi regionali o del

fegato (19,20). La prolungata ipergastrinemia, ipercalcemia e, verosimilmente, anche il deficit di menina, possono condizionare lo sviluppo di neoplasie endocrine gastriche a cellule ECL, nel paziente con sindrome MEN1. Per questo motivo, è importante considerare il fatto che il paziente deve essere regolarmente sottoposto a gastroscopia con biopsia escissionale di tutte le nodularità rilevabili (21).

Manifestazioni neuroglicopeniche (apatia, irritabilità, alterazioni psichiche) e da eccesso di stimolazione simpatica (tachicardia, sudorazioni) a digiuno o dopo sforzo, che si risolvono dopo assunzione di glucosio, caratterizzano clinicamente l'insulinoma. Nello *screening*, la valutazione a digiuno della glicemia, dell'insulinemia e, soprattutto, del loro rapporto è importante per la ricerca di un insulinoma. Nei casi dubbi, può trovare applicazione anche il test del digiuno (3). Anche negli insulinomi associati alla MEN, le tecniche di *imaging* sono di relativa utilità nell'identificare i piccoli tumori primitivi, mentre forniscono informazioni sull'estensione loco-regionale della malattia e sulla presenza di tumori pancreatici "non funzionanti". Al momento, tuttavia, l'ecografia endoscopica sembra offrire un'elevata sensibilità diagnostica in grado di identificare anche lesioni pancreatiche di piccole dimensioni (5 mm) e può essere proposta nel paziente portatore di MEN1, sia in fase di inquadramento diagnostico sia di *follow-up* (22,23).

L'esplorazione funzionale dell'adenoipofisi mediante opportuni dosaggi ormonali (profilo ipofisario: dosaggio di prolattina, gonadotropine e steroidi gonadici, ormone tireotropo ed ormoni tiroidei, ormone somatotropo ed IGF1) consente di inquadrare la presenza di un adenoma secernente o di eventuali deficit correlati allo sviluppo di un adenoma ipofisario. In ogni caso, lo studio morfologico della regione sellare mediante RM rappresenta l'approccio diagnostico dotato della maggior accuratezza (10).

5.5 Aspetti di terapia

Gli obiettivi terapeutici nel paziente portatore di sindrome MEN1 sono finalizzati da un lato al controllo delle manifestazioni sindromiche da ipersecrezione ormonale e dall'altro all'asportazione delle neoplasie che caratterizzano la sindrome. Le terapie mediche sono ampiamente utilizzate nei tumori "funzionanti": inibitori della secrezione acida gastrica nella ZES, analoghi della somatostatina nei

“carcinoidi” e negli adenomi GH-secernenti, farmaci dopaminergici negli adenomi secernenti prolattina e, più recentemente, i calcio-mimetici nel controllo dell'eccesso di secrezione di PTH (24). Tuttavia, esistono ancora delle incertezze nella definizione delle migliori strategie terapeutiche, incertezze in gran parte legate alla rarità della malattia che non consente l'adozione di studi *ad hoc*.

Per quanto riguarda l'iperparatiroidismo, la terapia d'elezione è rappresentata dalla chirurgia che deve avere come obiettivi, da un lato la correzione definitiva dell'ipercalcemia e, dall'altro, evitare l'insorgenza di un ipoparatiroidismo permanente. Sono stati proposti diversi approcci chirurgici quali: a) la rimozione delle sole paratiroidi macroscopicamente ingrandite; b) la paratiroidectomia subtotala con rimozione di almeno 3 paratiroidi; c) la paratiroidectomia totale (associata a tiroidectomia transcervicale) con reimpianto autologo di tessuto paratiroideo. Non esiste attualmente un consenso unanime sulla strategia più idonea, anche se al momento l'intervento di paratiroidectomia totale con valutazione intra-operatoria del PTH circolante associata ad immediato reimpianto di tessuto paratiroideo fresco nell'avambraccio non dominante sembra garantire le maggiori possibilità di successo terapeutico (25,26).

Considerazioni analoghe valgono anche per il trattamento delle neoplasie endocrine duodeno-pancreatiche. In questo caso, esigenze di radicalità chirurgica e mantenimento di un'adeguata qualità di vita diventano ancora più stringenti se si considera che le neoplasie di questo distretto sono quelle che maggiormente condizionano la prognosi e che interventi radicali e, quindi più estesi, sono quelli che più si accompagnano a mortalità e morbidità peri-operatoria e a sequele tardive (deficit di funzione del pancreas esocrino e, soprattutto, endocrino). Attualmente, viene posta indicazione chirurgica per tutti i tumori duodeno-pancreatici secernenti e per quelli non-secernenti di dimensioni > 1-2 cm. L'intervento classicamente proposto è quello di pancreasectomia distale, con asportazione di tutte le formazioni nodulari osservabili con duodenotomia nei casi di ipergastrinemia. Tuttavia, questo tipo di intervento è raramente radicale, si associa frequentemente a recidive e non sembra associarsi ad un'effettiva riduzione di mortalità per neoplasia. Attualmente, esiste un consenso più ampio per l'intervento di pancreaduodenectomia che, dai risultati che si vanno accumulando, sembra offrire le maggiori probabilità di guarigione (27-30).

5.6 *Follow-up* nel paziente asintomatico

Il paziente portatore di MEN1 deve essere sottoposto ad un rigoroso programma di *follow-up* allo scopo di identificare e correggere precocemente sintomi e segni della sindrome. Le linee guide indicano che ad iniziare dall'età di 5 anni deve essere condotta annualmente la ricerca di un'eventuale neoplasia ipofisaria mediante gli opportuni dosaggi ormonali e dell'insulinoma (valutazione di glicemia ed insulina). All'età di 8 anni, si dovrà considerare anche la funzione paratiroidea (dosaggio di calcemia e PTH) e, periodicamente, lo *screening* dovrà includere anche la risonanza magnetica della regione sellare. Dopo i 20 anni, per dimostrare l'eventuale presenza di una neoplasia duodeno-pancreatica, la valutazione biochimica dovrà comprendere anche il dosaggio della gastrina, del glucagone ed, eventualmente, della cromogranina A. L'*imaging* della regione duodeno-pancreatica dovrà essere proposta ogni 3 anni (2,10).

BIBLIOGRAFIA

1. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954; 16(3):363-71
2. White ML, Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17(2):439-59
3. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 2008; 19(2):99-103
4. Lewis CE, Yeh MW. Inherited endocrinopathies: An update. *Mol Genet Metab* 2008; 94(3):271-82
5. Vidal A, Iglesias MJ, Fernández B, Fonseca E, Córdido F. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(7):835-8
6. Yang Y, Hua X. In search of tumor suppressing functions of menin. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 265-266:34-41
7. Balogh K, Patócs A, Majnik J, Rácz K, Hunyady L. Genetic screening methods for the detection of mutations responsible for multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol Genet Metab* 2004; 83(1-2):74-8
8. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, Cote GJ, Evans DB. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 2002; 137(6):641-7

9. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, Schneyer U, Goretzki P, Raue F, Dralle H. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(4):613-22
10. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5658-71
11. Lee CH, Tseng LM, Chen JY, Hsiao HY, Yang AH. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: individualized management with low recurrence rates. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1):103-9
12. Norton JA, Jensen RT. Current surgical management of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) in patients without multiple endocrine neoplasia-type 1 (MEN1). *Surg Oncol* 2003; 12(2):145-51
13. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, Berger N, Berger F, Louvel A, De Micco C, Patey M, De Mascarel A, Burtin F, Saint-Andre JP. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(11):1378-84
14. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G; Groupe des Tumeurs Endocrines. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(11):1075-81
15. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(5):507-12
16. Benson L, Ljunghall S, Akerström G, Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med* 1987; 82(4):731-7
17. Frucht H, Howard JM, Slaff JL, Wank SA, McCarthy DM, Maton PN, Vinayek R, Gardner JD, Jensen RT. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111(9):713-22
18. Oberg K, Skogseid B. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumours in MEN1. *J Intern Med* 1998; 243(6):471-6

19. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, Bartlett DL, Tio L, Benjamin SB, Doppman JL, Goebel SU, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1998; 228(2):228-38
20. Klose KJ, Heverhagen JT. Localization and staging of gastric producing tumours using cross-sectional imaging modalities. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20):588-92
21. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A, Ito T, Liewehr D, Venzon DJ, Delle Fave G, Bordi C, Jensen RT. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5):1582-91
22. Gauger PG, Scheiman JM, Wamsteker EJ, Richards ML, Doherty GM, Thompson NW. Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumours in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2003; 90(6):748-54
23. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rothmund M, Bartsch DK. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2004; 28(12):1317-22
24. Falchetti A, Cilotti A, Vagelli L, Masi L, Amedei A, Cioppi F, Tonelli F, Brandi ML. A patient with MEN1-associated hyperparathyroidism, responsive to cinacalcet. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(6):351-7
25. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg* 2007; 246(6):1075-82
26. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg* 2008; 247(3):501-10
27. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 2007; 94(11):1331-41
28. Bartsch DK, Langer P, Rothmund M. Surgical aspects of gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119(19-20):602-8

29. You YN, Thompson GB, Young WF Jr, Larson D, Farley DR, Richards M, Grant CS. Pancreatoduodenal surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: Operative outcomes, long-term function, and quality of life. *Surgery* 2007; 142(6):829-36
30. Botsios D, Vasiliadis K, Tsalis K, Iordanidis F, Megalopoulos A, Tsachalis T, Blouhos K, Betsis D. Management of non functioning pancreatic endocrine tumors in the context of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *J Gastrointestin Liver Dis* 2007; 16(3):257-62

6.0 DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

La diagnostica di laboratorio nello studio delle neoplasie endocrine del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) presenta alcuni aspetti particolari, connessi alla bassa incidenza ed al caratteristico comportamento biologico di queste neoplasie (1,2). Una delle caratteristiche di queste neoplasie è l'attitudine a sintetizzare ed a rilasciare in circolo un gran numero di molecole solitamente dotate di attività ormonale. Lo sviluppo delle tecniche di dosaggio immunometrico ha reso possibile la valutazione routinaria della maggior parte di questi prodotti di secrezione. Tuttavia, non tutto ciò che è tecnicamente dosabile può essere di utilità nella pratica clinica (3). Tuttavia, nel considerare il possibile ruolo dei biomarcatori in fase diagnostica, è necessario rimarcare che, data la bassa prevalenza di queste patologie nella popolazione generale, il valore predittivo di un risultato positivo è decisamente molto basso.

Da un punto di vista operativo, il laboratorio, nel settore delle neoplasie endocrine del tratto GEP, mette a disposizione della clinica il dosaggio di svariati analiti. Questi possono essere misurati nel plasma od in altri fluidi biologici, in condizioni basali o, meno frequentemente, in condizioni dinamiche, attraverso l'esecuzione di specifici test di stimolo o di inibizione. Il dosaggio di questi analiti può fornire informazioni aggiuntive, utili per l'inquadramento diagnostico e prognostico della malattia (4).

Sotto l'aspetto classificativo, gli indicatori tumorali più attendibili per lo studio delle neoplasie neuroendocrine del distretto GEP possono essere suddivisi in due gruppi. Al primo gruppo appartengono quei marcatori che possono essere considerati comuni a tutte le neoplasie neuroendocrine, cosiddetti "generici", quali ad esempio l'enolasi neurone-specifica (NSE) o la cromogranina A (CgA), mentre al secondo gruppo vengono assegnati i marcatori specifici dei singoli tumori gastroenterici e pancreatici. La Tabella 1 riassume i test di laboratorio e le alterazioni biochimiche che possono essere utilizzate come biomarcatori specifici per singoli tumori neuroendocrini del tratto GEP.

La determinazione di laboratorio dei marcatori "generici" (NSE e CgA) non richiede particolari raccomandazioni, in quanto questi sono misurabili con metodi immunometrici commercialmente disponibili e

piuttosto diffusi. La richiesta di determinazione di biomarcatori “specifici” è invece un’eventualità piuttosto rara, considerata la bassa prevalenza relativa di ciascuna delle diverse forme di GEP. Sarebbe pertanto raccomandabile demandare la determinazione di questi biomarcatori ad un numero limitato di Centri che, concentrando la casistica, possano maturare una specifica competenza analitica e nell’interpretazione dei risultati.

Tabella 1 Principali biomarcatori ed alterazioni biochimiche riscontrabili nei tumori neuroendocrini del tratto GEP

<i>Tumore neuroendocrino</i>	<i>Alterazioni biochimiche</i>
Carcinoide	↑ serotonina, ↑ PP, ↑ SP, ↑ u5-HIAA
Gastrinoma	↑ gastrina, ↑ BAO, positività ai test provocativi con secretina
Insulinoma	↓ glucosio, ↑ insulina, ↑ peptide C, ↑ proinsulina, positività al test provocativo del digiuno
Glucagonoma	↑ glucagone, ↑ glucosio, ↓ aminoacidi
VIPoma	↑ VIP
PPoma	↑ PP, positività al test di inibizione con atropina
Somatostatinoma	↑ somatostatina, ↑ glucosio

PP: polipeptide pancreatico; SP: sostanza P; u5-HIAA: acido 5-idrossiindolacetico urinario; BAO: basal acid output; VIP: peptide vasointestinale.

6.1 Indicatori biochimici generici

Appartengono a questo gruppo, oltre alle già menzionate NSE e CgA, anche l’antigene carcinoembrionale (CEA), le subunità β ed α della gonadotropina corionica umana (β -HCG, α -HCG), l’alfafetoproteina, le citocheratine circolanti (TPA, TPS, Cyfra 21-1), la proteina S100 ed alcuni fattori di crescita.

In generale, non è raccomandato l'uso di marcatori con bassa specificità, criticità particolarmente evidente nel caso dei marcatori citokeratinici (es. TPA e TPS). Nella pratica clinica, solo NSE e CgA sono utilizzati per la valutazione routinaria dei pazienti affetti da neoplasie neuroendocrine del distretto GEP. Recentemente, Shah et al., su una casistica di 360 pazienti affetti da tumori neuroendocrini, hanno mostrato una relazione significativa tra incremento di β -HCG e prognosi peggiore (5).

Cromogranina A (CgA)

La cromogranina A (CgA) appartiene, insieme alla cromogranina B (secretogranina I) ed alla cromogranina C (secretogranina II), alla famiglia delle granine, gruppo di proteine acide, che si rinvencono all'interno dei granuli densi di secrezione delle cellule neuroendocrine (6,7). Nonostante sia stata dimostrata la presenza di tutti i tre tipi di granine nel plasma o nelle urine dei pazienti portatori di neoplasie neuroendocrine, nella pratica viene misurata quasi esclusivamente la CgA plasmatica (8) in quanto è l'unica dotata di notevole accuratezza diagnostica. La sensibilità diagnostica dell'esame è compresa tra il 70% ed il 90% (9-11), mentre la specificità tra il 70% e l'80%. L'esame risulta positivo soprattutto nelle forme avanzate, in particolare quando è presente un interessamento del fegato e del polmone. Inoltre, false positività del marcatore sono state descritte in patologie non neoplastiche quali, ad esempio, l'insufficienza renale o ipertensione arteriosa (12). Per questi motivi, esiste un consenso generale sul fatto che il miglior impiego del dosaggio della CgA sia nel monitoraggio delle terapie antineoplastiche e nella sorveglianza dei pazienti in *follow-up*. Nel primo caso, la valutazione della CgA offre importanti informazioni sia per valutare la radicalità di eventuali trattamenti chirurgici sia per verificare l'efficacia delle terapie mediche.

Inoltre, è stato dimostrato che elevati valori di CgA alla diagnosi costituiscono un fattore prognostico indipendente dagli altri parametri di malattia e sono predittivi di una minore sopravvivenza globale (13-15). La CgA sta progressivamente emergendo come marcatore di elezione nei tumori neuroendocrini (9,10).

Non a caso, numerosi studi sono stati orientati ad aspetti metodologici, mettendo in rilievo sia la relativa comparabilità clinica dei risultati ottenuti con metodi diversi (16) sia la consistente robustezza dei metodi di dosaggio disponibili in commercio (17).

Enolasi Neurone-Specifica (NSE)

Le isoforme α - γ e γ - γ dell'enzima fosfopiruvato idratasi sono presenti nelle cellule a differenziazione neuroendocrina e, collettivamente, sono chiamate enolasi neurone-specifica (NSE, *neuron-specific enolase*). Elevati livelli di NSE sono dimostrabili in pazienti con tumori neuroendocrini quali carcinomi midollari della tiroide, microcitomi, neuroblastomi ed i tumori GEP (11-13,18). La sensibilità del dosaggio del NSE nella diagnosi dei tumori neuroendocrini del tratto GEP è variabile nelle diverse casistiche, ma generalmente compresa tra il 40% ed il 70%. La sensibilità di questo marcatore non viene significativamente modificata dall'eventuale attività secretoria del tumore (forme sindromiche e non sindromiche). Come per la CgA, la sua misurazione è importante nel *follow-up* e nella valutazione della risposta alle terapie adottate.

Polipeptide pancreatico (PP)

Il polipeptide pancreatico viene ipersecretato da circa il 70% dei tumori GEP biologicamente attivi, tuttavia, elevate concentrazioni si possono riscontrare anche in condizioni non neoplastiche (diabete, insufficienza renale, infiammazioni croniche, alcolismo ed età avanzata). La somministrazione di secretina induce, nei soggetti portatori di tumore, un rilascio di PP superiore a quello osservabile in individui normali.

6.2 Indicatori biochimici dei tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale

La misurazione di sostanze ad attività ormonale prodotte da alcune forme di neoplasia neuroendocrina viene utilizzata per la diagnosi differenziale e la valutazione della risposta biochimica ai trattamenti.

Carcinoide

L'esame di laboratorio maggiormente diffuso per l'inquadramento diagnostico dei carcinoidi gastrointestinali è la determinazione della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) plasmatica e del suo metabolita urinario l'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA) (1). In particolare, il dosaggio del 5-HIAA fornisce importanti informazioni non solo per la diagnosi nel paziente portatore di una sintomatologia sospetta per carcinoide, ma anche per seguire la successiva evoluzione clinica della

malattia. In presenza di manifestazioni sindromiche tipiche, l'esame ha un'elevata accuratezza diagnostica con sensibilità del 75% e specificità del 100%. Il presupposto fondamentale per ottenere tali livelli di accuratezza è la corretta esecuzione della raccolta delle urine delle 24 ore. Inoltre, nei giorni precedenti la raccolta delle urine, il paziente deve astenersi dall'assunzione di cibi ricchi in serotonina quali banane, ananas, kiwi, avocado, pomodori, cioccolato, frutta secca (19). Anche alcuni farmaci, quali quelli a base di salicilati, paracetamolo e L-DOPA dovrebbero essere evitati in quanto capaci di indurre alterazioni nei livelli urinari di 5-HIAA (20).

Da un punto di vista analitico, sono stati proposti ed utilizzati diversi metodi per la misurazione della serotonina e del suo metabolita urinario nei liquidi biologici. Questi comprendono metodi spettrofotometrici, fluorimetrici, cromatografici (gas cromatografia e cromatografia ad alta pressione) ed immunometrici (21,22).

Oltre alla serotonina ed ai suoi metaboliti, altre molecole sono state proposte per lo studio dei tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico e, tra queste, alcune proteine dotate di attività ormonale quali la sostanza P, la neurotensina ed il neuropeptide K (13,23-25). È da sottolineare, tuttavia, che la valutazione di queste molecole non sembra aver fino ad oggi fornito informazioni inequivocabilmente superiori rispetto a quelle ottenibili dal classico dosaggio di 5-HIAA o CgA.

Gastrinoma

Il quadro di laboratorio caratteristico del gastrinoma è rappresentato da ipergastrinemia a digiuno, associata ad un elevato valore di secrezione acida gastrica basale (BAO, *basal acid output*).

La gastrinemia dei pazienti con gastrinoma può essere sia maggiore che minore 1.000 pg/mL. Valori di gastrinemia a digiuno > 1.000 pg/mL, associati a BAO > 15 mEq/ora, sono diagnostici di gastrinoma. Tuttavia, elevati livelli di gastrinemia < 1.000 pg/mL sono frequentemente riscontrabili sia in pazienti con gastrinoma sia in pazienti con altre patologie, quali iperplasia o iperfunzione delle cellule G dell'antro gastrico (26). Quindi, livelli di gastrinemia elevati ma < 1.000 pg/mL non sono diagnostici di gastrinoma, pertanto in questa situazione è opportuno ricorrere a test dinamici di tipo provocativo (27,28). Da un punto di vista operativo, il test provocativo con secretina appare quello maggiormente consigliabile in virtù della sua semplicità, riproducibilità, predittività ed assenza di effetti collaterali. In pratica,

vengono iniettate 2 U/Kg di secretina *in bolo* e.v. ed i prelievi per la determinazione della gastrinemia vengono eseguiti 15 minuti prima dello stimolo, al tempo 0 e poi 2, 5 e 20 minuti dopo l'iniezione. Il test viene considerato positivo per la presenza di gastrinoma, in caso di incrementi della gastrinemia di almeno 200 pg/mL rispetto ai valori basali. Un test falsamente negativo può essere riscontrato nei pazienti portatori di gastrinoma indifferenziato, in cui viene persa l'espressione dei recettori per la secretina. Questo riscontro possiede un significato prognostico sfavorevole.

Il gastrinoma può associarsi ad una neoplasia endocrina multipla di tipo 1 (MEN1), in una percentuale non trascurabile dei casi (fino al 30%). Qualora venga sospettata tale sindrome endocrina, gli esami di laboratorio che devono essere richiesti sono quelli rivolti alla determinazione od all'inquadramento di un eventuale micro o macro adenoma ipofisario ed alla valutazione dello stato funzionale delle paratiroidi. Nel primo caso, vanno ricercati sia i segni di uno stato di ipopituitarismo da lesione espansiva (valutazione di ormone tireotropo ed ormoni tiroidei, gonadotropine e steroidi sessuali, ormoni dell'asse cortico-surrenalico) sia gli ormoni specifici nel caso di un adenoma funzionante (prolattinoma, malattia di Cushing, adenoma somatotropo-secrente ecc.). Il dosaggio dell'ormone paratiroideo intatto e la valutazione dei livelli plasmatici ed urinari di calcio e fosfati risultano indispensabili per inquadrare un eventuale stato di iperfunzione delle ghiandole paratiroidi.

Insulinoma

Questa neoplasia del pancreas endocrino si caratterizza sotto il profilo delle indagini di laboratorio da ipoglicemia a digiuno e da iperinsulinemia (29). È importante sottolineare, tuttavia, che una franca ipoglicemia (< 40 mg/dL) è riscontrabile solo in una minoranza dei pazienti, meno del 40% dei casi, anche se un'inappropriata secrezione di insulina è presente in una più elevata percentuale di pazienti. Per questo motivo, appare evidente che la valutazione basale della glicemia ed insulinemia è insufficiente per la diagnosi di insulinoma ed in queste situazioni si impone l'esecuzione della prova del digiuno (30). Nel soggetto normale, il digiuno protratto induce un'inibizione della secrezione di insulina, che è finalizzata a contrastare l'azione ipoglicemizzante dell'ormone. Questo non avviene nel paziente affetto da insulinoma dove la secrezione di insulina è autonoma e va a determinare un'ulteriore riduzione dei

livelli glicemici fino alla comparsa della sintomatologia specifica. La prova del digiuno deve essere eseguita in regime di ricovero sia per consentire un monitoraggio frequente della glicemia e dell'insulinemia (prelievi ogni 2 ore, anche più ravvicinati in caso di severa ipoglicemia) sia per poter intervenire prontamente alla comparsa della prima sintomatologia. La comparsa di quest'ultima o valori glicemici < 40 mg/dL corrispondono al momento di sospensione del test. Nel 75% dei pazienti affetti da insulinoma, questo avviene entro le prime 24 ore dall'inizio dell'esame, nel 95% entro le prime 48 ore e pressoché in tutti i pazienti entro 72 ore si osserva l'insorgenza di una sintomatologia specifica, con glicemia < 40 mg/dL.

Il test viene considerato positivo per la presenza di un insulinoma quando il rapporto tra insulina plasmatica ($\mu\text{U/mL}$) e glicemia (mg/dL) risulta > 0.3 .

VIPoma

Questa neoplasia è caratterizzata da un punto di vista della diagnostica di laboratorio da ipokaliemia, presente nel 100% dei casi, ipocloridria (70%), entrambe secondarie alla perdita di elettroliti per via enterica (diarrea secretoria), ipercalcemia (40%) ed iperglicemia (20%). Tuttavia, la diagnosi di VIPoma richiede la dimostrazione di elevate concentrazioni plasmatiche del peptide vasointestinale (VIP, *vasointestinal peptide*) (31). Il dosaggio di VIP necessita di alcuni accorgimenti operativi necessari a garantire l'accuratezza della valutazione e la corretta interpretazione del risultato di laboratorio. Tali accorgimenti sono indispensabili a causa dell'estrema labilità della proteina, che può andare facilmente incontro a degradazione proteolitica. Inoltre, è importante ricordare che aumentati valori di VIP possono osservarsi anche nelle condizioni di insufficienza epatica e renale, nell'infarto miocardico, nell'ischemia intestinale e nella diarrea da abuso di lassativi o nei pazienti affetti da AIDS.

Glucagonoma

Questa rara neoplasia si contraddistingue sotto il profilo laboratoristico da iperglicemia, ipoamminoacidemia e, soprattutto, da un innalzamento delle concentrazioni plasmatiche di glucagone (32). In condizioni normali, la glucagononemia non supera i 200 pg/mL, mentre nei pazienti portatori di glucagonoma le concentrazioni dell'ormone sono generalmente > 500 pg/mL. Nei rari casi di glucagonoma con concentrazioni ormonali < 500 pg/mL, bisogna escludere altre

condizioni che possono causare iperglucagonemia quali, ad esempio, insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, pancreatite acuta, acromegalia, ipercorticosurrenalismo ecc.

PPoma

È caratterizzato dalla dimostrazione di elevati livelli plasmatici dell'ormone polipeptidico pancreatico (PP). La ricerca sistematica di questo ormone consente di porre diagnosi di tale neoplasia nella maggioranza delle neoplasie endocrine pancreatiche classicamente considerabili come non funzionanti. Tuttavia, la dimostrazione di elevati livelli di PP non è diagnostica di PPoma, in quanto l'ormone si può riscontrare in circolo a livelli superiori alla norma anche in pazienti con altre neoplasie del pancreas endocrino, con tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico ed in numerose situazioni non neoplastiche (33). Nei tumori pancreatici classicamente considerati come funzionanti, il PP risulta elevato, a seconda delle casistiche, nel 25-70% dei casi. Questi dati inducono a considerare il PP come un marcatore generico di neuroendocrinia. Nelle condizioni non legate ad una patologia neoplastica, il PP può raggiungere elevate concentrazioni nelle patologie infiammatorie croniche, nell'insufficienza renale, nel diabete, nei soggetti alcolisti e nell'età avanzata.

Somatostatinoma

Questa forma estremamente poco frequente di neoplasia endocrina si configura, sotto il profilo laboratoristico, con iperglicemia (95% dei casi) ed ipocloridria (85%) (34). La somatostatina circolante è presente in concentrazioni superiori alla norma (35), tuttavia, il dosaggio di questa molecola risulta di difficile utilizzo nella routine a causa delle difficoltà tecniche, soprattutto nelle fasi analitiche. Nei pazienti in cui si osserva solo un aumento marginale della somatostatina circolante può essere di aiuto il ricorrere a prove di stimolo, che possono avvalersi della somministrazione di pentagastrina, di calcio o di secretina. A completamento, è opportuno ricordare che i somatostatinomi duodenali generalmente non determinano manifestazioni sindromiche caratteristiche ed, in questi casi, il dosaggio della somatostatina sia basale sia dopo stimolo è spesso normale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:485-511
2. Perry RR, Vinik AI. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Ann Rev Med* 1996; 47:57-68
3. Szucs TD. The economic appropriateness of laboratory tests. *J R Soc Med* 1997; 90:151-4
4. Ardill JES. Circulating markers for endocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem* 2008; 45:539-559
5. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, Toubanakis C, Meyer T, Noonan A, Witney-Smith C, Amin T, Bhogal P, Sivathasan N, Warner B, Hochhauser D, Caplin ME. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer* 2008; 8:99(1):72-7
6. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin secretogranin family. *N Engl J Med* 2003; 348:1134-49
7. Hendy GN, Bevan S, Mattei MG, Mouland AJ. Review: Chromogranin A. *Clin Invest Med* 1995; 18:47-65
8. Stridsberg M, Öberg K, Li Q, Engström U, Lundqvist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995; 144:49-59
9. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tommasetti P. Chromogranin A: is it a useful markers of neuroendocrine tumors? *JCO* 2007; 25:1967-73
10. Zatelli MC, Torta M, Leon A, Ambrosio MR, Gion M, Tommasetti P, De Braud F, Delle Fave G, Dogliotti L, Degli Uberti EC, Italian Croma Net Working Group. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian multicenter study. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:473-82
11. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CHH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2622-8
12. Stabile BE, Howard TJ, Passaro E Jr, O'Connor DT. Source of plasma chromogranin A elevation in gastrinomas patients. *Arch Surg* 1990; 125:451-3
13. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Öberg K. Carcinoid tumors: Analysis of prognostic factors

- and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8:685-90
14. Arnold R, Wilke A, Rinke A, Mayer C, Kann PH, Klose KJ, Scherag A, Hahmann M, Müller HH, Barth P. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Jul; 6(7):820-7
 15. Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, Lewis JM, Alvarado MD, Yeatman T, Malafa M, Shibata D. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol* 2007 Feb; 14(2):780-5
 16. Verderio P, Dittadi R, Marubini E, Pizzamiglio S, Gion M, De Apollonia L, Paradiso A, Italian Network for Quality Assessment of Tumor Biomarkers (INQAT) Group. An Italian program of External Quality. Control for chromogranin A (CgA) assay: performance evaluation of CgA determination. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(9):1244-50
 17. Leon A, Torta M, Dittadi R, degli Uberti E, Ambrosio MR, Delle Fave G, De Braud F, Tomassetti P, Gion M, Dogliotti L. Comparison between two methods in the determination of circulating chromogranin A in neuroendocrine tumors (NETs): results of a prospective multicenter observational study. *Int J Biol Markers* 2005 Jul-Sep; 20(3):156-68
 18. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffiè P, Schlumberger M. Neuron specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br J Cancer* 1998; 78:1102-7
 19. Feldman JM, Lee EM. Serotonin content of foods: Effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nut* 1985; 42:639-43
 20. Feldman JM, Butler SS, Chapman BA. Interference with measurement of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid by reducing metabolites. *Clin Chem* 1974; 20:607-10
 21. Rosano TG, Meola JM, Swift TA. Liquid-chromatographic determination of urinary 5-hydroxy-3-indoleacetic acid, with fluorescence detection. *Clin Chem* 1982; 28:207-8
 22. Paeston RT, Weinkove C. Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:17-38
 23. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137:637-44
 24. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81(6B):41-8
 25. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, Tyler DS. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 2000; 232:549-56

26. Vinik AI, Thompson N. Controversies in the management of Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105:956-9
27. Frucht H, Howard JM, Slaff JE, Wank SA, McCarthy DM, Maton PN, Vinayek R, Gardner JD, Jnsen RT. Secretin and calcium provocative tests in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective study. *Ann Intern Med* 1989; 111:713-2
28. Frucht H, Howard JM, Stark HA, McCarthy DM, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Prospective study of meal provocative gastrin testing in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1989; 87:528-36
29. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2000; 87:129-31
30. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Lbutti SK, Alexander HR, Doppman JR, Skarulis MC, Gorden P. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3222-6
31. Mekhjian HS, O'Dorisio TM. VIPoma syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14:282-291
32. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: Clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981; 2:347-361
33. Viola KV, Sosa JA. Current advances in the diagnosis and treatment of pancreatic tumors. *Curr Opin Onc* 2005; 17:24-7
34. Pedrazzoli S, Pasquali C, Sperti C, Liessi G, Infantolino D, Alfano D'Andrea A, Borsato N. Clinically silent pancreatic "somatostatinoma" in MEN1 syndrome, and literature review, G.I. *Cancer* 1996; 1:191-206
35. Sakamoto T, Miyata M, Izukura M, Tanaka Y, Iwase K, Imabun S, Matsuda H. Role of endogenous somatostatin in postprandial hypersecretion of neurotensin in patients after gastrectomy. *Ann Surg* 1997; 225:377-381

7.0 IMAGING RADIOLOGICO

La diagnostica per immagini dei tumori neuroendocrini ha un ruolo di rilievo nella diagnosi, stadiazione, *follow-up* e monitoraggio di molti trattamenti oncologici. Oggi, una corretta programmazione terapeutica richiede con grande frequenza un uso articolato di tecniche di *imaging* prettamente anatomiche, quali quelle radiologiche e di *imaging* funzionale.

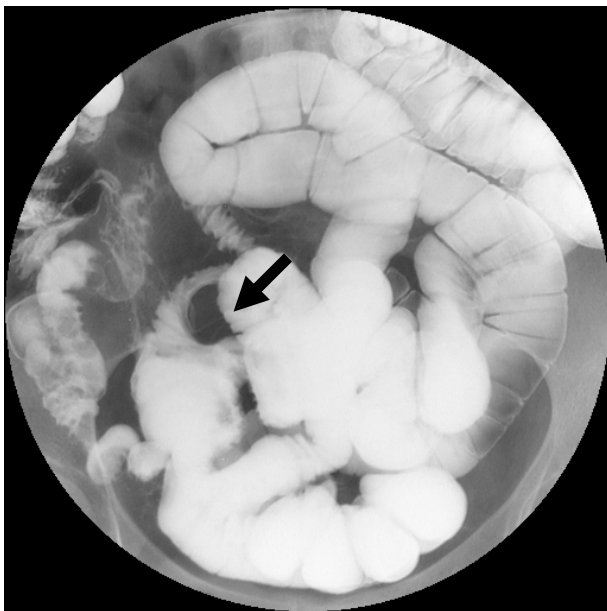
I tumori neuroendocrini hanno varie modalità di presentazione ed un'origine pressoché ubiquitaria: più comunemente insorgono in organi dell'apparato digerente (circa 67%) e del sistema tracheo-bronchiale (circa 25%) (1).

Tra le forme a partenza dall'apparato digerente, la sede più comune è costituita dall'intestino medio, tipicamente l'appendice e l'ileo distale, mentre in non più del 20% dei casi originano dallo stomaco e dal retto. I carcinoidi appendicolari sono quasi invariabilmente un riscontro anatomico-patologico conseguente ad appendicectomie. Non mancano comunque riscontri ecografici o TC per indagini effettuate per sintomi addominali, con evidenza di ispessimenti circoscritti o tumefazioni delle parti molli della regione appendicolare (2), correlate tuttavia più alla patologia infiammatoria di accompagnamento per l'ostruzione di una porzione dell'appendice piuttosto che all'evidenza diretta della neoplasia.

Come per altre localizzazioni di tumori neuroendocrini, la prima manifestazione all'*imaging* può essere costituita in realtà dal riscontro, anche incidentale, di una malattia metastatica per coinvolgimento dei linfonodi mesenterici o presenza di lesioni epatiche. Nelle fasi iniziali, i carcinoidi a partenza dall'intestino ileale si sviluppano nella mucosa e nella sottomucosa, mentre nelle fasi più avanzate, tendono ad estendersi alla muscolatura liscia, fino alla sottosierosa, determinando un'infiltrazione mesenteriale (3).

Il clisma del tenue a doppio contrasto (Figura 1), che resta l'indagine radiologica più accurata per questo distretto, può comunque essere negativo nelle fasi iniziali, se la lesione è di dimensioni ridotte e confinata alla sottomucosa.

Figura 1 Clisma del tenue: lesione pseudopolipoide a profili netti (freccia) a prevalente sviluppo sottomucoso, estesa per 2 cm circa in corrispondenza di una delle ultime anse ileali (Esame istologico: Carcinoma Neuroendocrino)



Lesioni polipoidi più estese possono essere talvolta identificate anche alla TC, ma in genere si apprezzano solo perché producono fenomeni occlusivi o di intussuscezione delle anse ileali. Inoltre, è possibile evidenziare all'esame TC la reazione fibrotica desmoplastica mesenteriale con l'aspetto a "raggi di sole" tipica di queste forme (4).

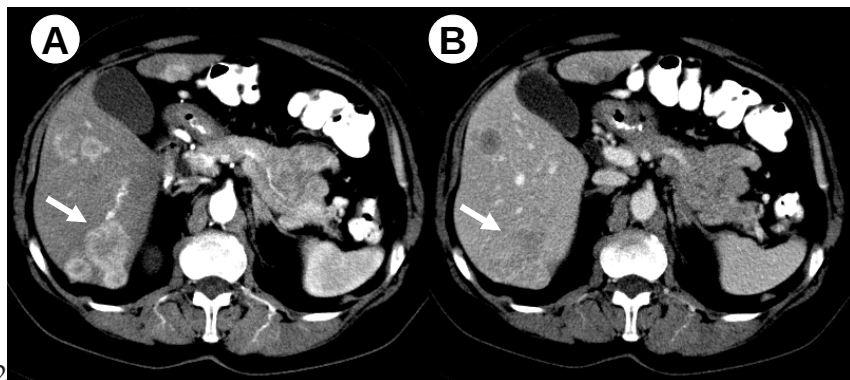
Anche il segno radiologico costituito dalla fissità delle anse intestinali può essere determinato semplicemente dalla fibrosi piuttosto che dall'infiltrazione neoplastica. L'angiografia TC tridimensionale può essere efficace nel dimostrare l'entità della diffusione mesenteriale ed il grado di coinvolgimento delle strutture vascolari, di particolare utilità in un bilancio pre-chirurgico (5).

Al momento della diagnosi, circa il 60% dei pazienti affetti da carcinoidi del piccolo intestino presentano una malattia metastatica, per diffusione linfonodale od epatica. Le metastasi linfonodali presentano frequentemente delle calcificazioni e tendono a confluire

in conglomerati adenopatici, con aree di necrosi centrale ed un *enhancement* contrastografico disomogeneo alla TC o alla RM (6).

Le metastasi epatiche sono prevalentemente ipervascolari e sono meglio apprezzabili dopo somministrazione del mezzo di contrasto (7); tendono a presentare una necrosi centrale con un cerchione periferico iperdenso, caratterizzato da un *enhancement* contrastografico persistente, con un aspetto a “bersaglio”, comune peraltro a lesioni metastatiche di altri istotipi. Le lesioni epatiche dei tumori neuroendocrini sono caratterizzate in particolare da un’elevata vascolarizzazione arteriosa e, pertanto, lo studio del parenchima epatico deve prevedere più fasi contrastografiche. In particolare, per quanto riguarda la TC ha trovato applicazioni ormai codificate la tecnica cosiddetta “bifasica”, che consiste nell’acquisizione di 2 differenti sequenze contrastografiche, una prima fase prevalentemente arteriosa ed una seconda prevalentemente portale (Figura 2). Le due fasi hanno un’efficacia in termini di accuratezza complessiva complementare. La tecnica, per ottenere risultati ottimali, richiede un’applicazione rigorosa, l’impiego di apparecchiature TC spirali veloci, preferibilmente multistrato, in quanto l’opacizzazione parenchimale arteriosa è fugace, iniziando mediamente tra i 15-20 sec dall’inizio dell’iniezione del mezzo di contrasto ed è relativamente breve, esaurendosi dopo 30-35 secondi, quando ha inizio l’opacizzazione portale (8).

Figura 2 TC addome con tecnica “bifasica”, in fase prevalentemente arteriosa (A) e portale (B). Tumore neuroendocrino del corpo-coda del pancreas con metastasi epatiche sincrone, intensamente vascolarizzate in fase arteriosa.



La tecnica “bifasica” ha applicazioni pratiche di rilievo, non solo nello studio della patologia focale epatica, dove fornisce un importante contributo diagnostico sia in termini di detezione sia di tipizzazione delle lesioni, ma anche nella valutazione degli effetti di alcuni trattamenti oncologici, fornendo un dato non solo morfologico, ma anche funzionale. Un tipico esempio è costituito dal monitoraggio a distanza dei trattamenti termoablativi, che inducono caratteristicamente un’evoluzione necrotica delle lesioni, a cui può non corrispondere, soprattutto nelle fasi iniziali, una significativa riduzione dell’effetto massa delle lesioni neoplastiche. La Risonanza Magnetica (RM) ha una sensibilità sovrapponibile o tendenzialmente inferiore alla TC nella valutazione delle lesioni primitive, mentre è complessivamente superiore per quanto riguarda l’identificazione di lesioni epatiche, a condizione che si disponga di un corredo tecnologico allo “stato dell’arte” (9). La tecnica prevede l’impiego di sequenze classiche Spin Echo T1 e T2 pesate, alle quali si aggiungono quelle veloci turbo SE, *Inversion Recovery* e le più recenti RARE (*Rare Acquisition with Relaxation Enhancement*) ed HASTE (*Half-Fourier Single-shot Turbo Spin-Echo*). L’introduzione clinica dei mezzi di contrasto epato-specifici ha ulteriormente amplificato le potenzialità diagnostiche della tecnica (10).

Anche l’ecografia epatica, sebbene rimanga comunque un esame di primo livello, è accurata nella valutazione delle lesioni epatiche soprattutto se si avvale, come da alcuni anni, di mezzi di contrasto dedicati, in grado di corredare il dato morfologico con informazioni funzionali inerenti le caratteristiche di perfusione dei tumori (11). L’ecografia trans-addominale è inoltre la tecnica più diffusa per effettuare biopsie percutanee, sia di lesioni primitive sia di metastasi, e per condurre trattamenti interstiziali, quali le termoablazioni epatiche. Per la valutazione delle lesioni pancreatiche, l’ecografia endoscopica ha conquistato oggi uno spazio diagnostico preminente. Prevede l’impiego di sonde ad elevata frequenza (7.5-12 MHz) incorporate all’interno di un endoscopio flessibile, che va posizionato a livello delle porzioni gastriche e duodenali adiacenti al pancreas. I principali vantaggi sono costituiti da un’impareggiabile risoluzione spaziale (connessa all’elevata frequenza impiegata) e dall’assenza di artefatti da interposizioni d’aria o di componenti ossee. Tale metodica è potenzialmente in grado di dimostrare lesioni pancreatiche millimetriche ed inoltre, può identificare con dettaglio carcinoidi localizzati nella parete esofago-gastrica, duodenale e coloretale.

Permette di effettuare campionamenti biotici mirati ed è in grado di definire con accuratezza la profondità di invasione parietale e la compresenza di metastasi linfonodali. Tuttavia, necessita di una strumentazione specifica e di competenze professionali dedicate, in grado di combinare i vantaggi della tecnica endoscopica con quella ecografica.

Con l'avvento delle tecniche tomografiche, l'angiografia ha assunto ormai un ruolo marginale nella fase diagnostica delle neoplasie neuroendocrine addominali, probabilmente limitato alla ricerca di alcune neoplasie neuroendocrine secretive a sede primitiva ignota, una volta che le restanti tecniche di *imaging* siano risultate non conclusive o discordanti. In genere, si associano test di stimolazione arteriosa selettiva, che richiedono campionamenti venosi delle vene sovraepatiche o portalì selettivi (in questo caso, previa cateterizzazione trans-epatica del sistema portale).

Le tecniche angiografiche trovano invece applicazioni crescenti in varie procedure intra-arteriose di lesioni primitive o secondarie, in associazione in genere a trattamenti di embolizzazione/chemioembolizzazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80:3-7
2. Levy AD, Sobin LH. From the archives of the AFIP Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics* 2007; 27:237-257
3. Scarsbrook A, Ganeshan A, Statham A, Rajesh V. Anatomic and Functional Imaging of Metastatic Carcinoid Tumors. *Radiographics* 2007; 27:455-476
4. Horton KM, Kamel I, Hofmann L, Fishman EK. Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:559-567
5. Vogelsang H, Siewert JR. Endocrine tumours of the hindgut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):739-751
6. Pantongrag-Brown L, Buetow PC, Carr NJ, Lichtenstein JE, Buck JL. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164(2):387-391

7. Gore RM, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, Yaghmai V. GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(2):245-263
8. Pelage JP, Soyer P, Boudiaf M et al. Carcinoid tumors of the abdomen: CT features. *Abdom Imaging* 1999; 24(3):240-245
9. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14(3):261-269
10. Bartolozzi C, Lencioni R. Risonanza magnetica dell'addome superiore. *UTET Torino*, 2005
11. Lencioni R, Cioni D, Della Pina C et al. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005; 25:162-170

8.0 RUOLO DELL'ENDOSCOPIA

I tumori neuroendocrini (NET) gastro-entero-pancreatici (GEP) sono neoplasie nel complesso rare e rappresentano quasi il 70% di tutti i tumori neuroendocrini (1).

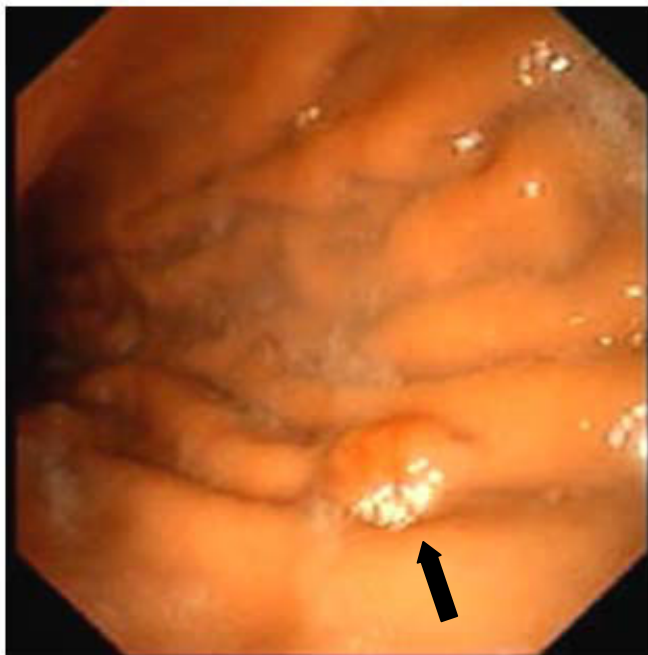
Questi tumori hanno da sempre rappresentato un dilemma per l'*imaging* diagnostico, poiché spesso sono di piccole dimensioni (insulinomi, gastrinomi e carcinoidi della parete gastroenterica), possono essere localizzati in sede profonda nel retroperitoneo (tumori pancreatici) od avere solo localizzazione extramucosa nella parete gastrointestinale (GI), come ad esempio i gastrinomi del duodeno; infine, possono insorgere in sedi multiple (2).

La moderna endoscopia digestiva mette a disposizione diverse tecnologie, che possono essere utili per la localizzazione, diagnosi ed in casi selezionati, anche per applicazioni terapeutiche (endoscopia terapeutica). Tali procedure sono l'endoscopia digestiva superiore, esofagogastroduodenoscopia (EGDS), ed inferiore, l'ileo-colonscopia, le tecniche di visualizzazione dell'intestino tenue (enteroscopia *push-type*, la video-capsula GIVEN, enteroscopia a doppio o singolo pallone) e l'ecoendoscopia (EUS) diagnostica e/o interventistica (3).

I NET-GEP condividono alcune peculiari caratteristiche cliniche e di comportamento biologico, ma possono presentare problematiche assai diverse per quanto riguarda diagnosi e localizzazione, a seconda che si tratti di neoplasie della parete GI o dell'area pancreatico-duodenale.

Per i NET-GEP della parete GI (i cosiddetti carcinoidi), l'endoscopia può giocare un ruolo importante nella diagnosi e nella stadiazione. Una corretta diagnosi, localizzazione e stadiazione pre-operatoria sono obbligatorie per offrire al paziente il miglior trattamento, in termini di costo-beneficio. In tale panorama, l'endoscopia digestiva permette di individuare e di diagnosticare, mediante prelievi biotipici mirati, neoplasie neuroendocrine GI a sede mucosa e sottomucosa, situate in tutte le sedi del tubo digerente raggiungibili da un endoscopio (4). La EGDS consente di trovare e diagnosticare questo tipo di neoplasie, soprattutto in sede gastrica, carcinoidi (5) (Figura 1) oppure in sede duodenale: carcinoidi, gastrinomi ed i molto più rari somatostatinomi, vipomi, GRFomi, glucagonomi, che occasionalmente, possono avere sede duodenale od ampollare (6-11).

Figura 1 Esofagogastroduodenoscopia: piccolo polipo sessile eritematoso sulla grande curva del corpo gastrico; le biopsie endoscopiche hanno dato diagnosi di carcinoide



La colonscopia associata ad ileoscopia od ileografia retrograda può diagnosticare i carcinoidi coloretali (12-14) e le rarissime localizzazioni coliche di somatostatinomi, enteroglucagonomi o carcinomi neuroendocrini (11,15), mentre solo occasionalmente può identificare i carcinoidi dell'appendice e dell'ileo terminale (13,14,16). La duodenoscopia a visione laterale può essere necessaria per la visualizzazione e la biopsia dei tumori a localizzazione ampollare (carcinoidi, somatostatinomi ecc.) (7,8,11). Il lungo tratto di intestino tenue tra il duodeno (angolo di Treitz) e gli ultimi centimetri di ileo terminale è stato per molti anni appannaggio delle tecniche radiologiche o di tecniche endoscopiche intra-operatorie, con l'endoscopio guidato nella sua progressione dalla mano del chirurgo ad addome aperto. All'inizio degli anni '80, sono stati sviluppati i primi enteroscopi a fibre ottiche, poi divenuti video-enteroscopi agli inizi degli anni '90, ma l'enteroscopia *push-type* non ha risolto il

problema di studiare il tenue oltre il digiuno medio-distale al massimo, a meno di ricorrere a tecniche intra-operatorie od almeno laparoscopicamente assistite (17). L'avvento della videocapsula GIVEN consente oggi un'esplorazione endoscopica completa del piccolo intestino (18). Pur con delle limitazioni, la diagnosi viene fatta su immagini registrate, il che significa che non è possibile lavare il campo se oscurato da residui intestinali, ritornare su di un punto dubbio, cambiare angolo di visione. A volte, i movimenti della capsula sono troppo rapidi, per cui possono sfuggire lesioni anche di una certa dimensione; nessuna manovra operativa, né biottica/diagnostica né terapeutica, è possibile. La tecnica non è applicabile in presenza di stenosi e va usata con estrema cautela in caso di estese aderenze, quando vi sia una storia di resezione ileale o ancora, come può accadere per i tumori carcinoidi, in presenza di retrazione mesenteriale. Negli ultimi tempi, si è resa disponibile per queste situazioni la *patency capsule*, in grado di valutare la pervietà del lume tenue al passaggio della videocapsula tradizionale, utilizzando prima una capsula simulatrice biodegradabile delle stesse dimensioni della videocapsula, contenente al suo interno un sensore radiopaco, che emette radiofrequenze rilevabili da un apposito *scanner* esterno o tramite esame radiologico. Dopo 40-80 ore, se non espulsa regolarmente, si scioglierà (19,20). Nuovi avanzamenti tecnologici, come l'enteroscopia a doppio pallone (21,22) ed, ancora, più recentemente, quella a singolo pallone (23), ci permettono oggi, pur con esami piuttosto lunghi ed invasivi, per lo più con doppio approccio orale e transanale, di visualizzare endoscopicamente, biopsare ed applicare alcune manovre endoscopiche terapeutiche lungo tutto il tenue. Le lesioni neuroendocrine del tenue appaiono come lesioni subepiteliali, di colorito per lo più giallastro, possono essere ulcerate specie se > 2 cm. Preliminari studi con queste nuove tecnologie sembrano dimostrare una loro utilità nella localizzazione e diagnosi di carcinoidi del tenue. In due studi sono stati confrontati videocapsula ed enteroclisma del tenue a mezzo TC nell'individuazione di carcinoidi del *midgut*. In un primo studio (24), la videocapsula ha identificato 3/8 pazienti vs 4/8 con la TC enteroclisi; in un secondo studio (25), la videocapsula è stata in grado di rivelare 9 tumori del tenue, di cui però solo 5 confermati alla chirurgia, gli altri 4 non sono stati operati, mentre nessuna di queste lesioni era stata evidenziata all'enteroclisma del tenue né alla TC. E' intuitivo che l'enteroscopia a doppio pallone può essere efficace nella localizzazione ed anche nella

diagnosi biotipica di piccole lesioni neuroendocrine del tenue e principalmente dell'ileo, dove risiedono più frequentemente, ma finora solo poche segnalazioni sono state riportate in letteratura per la rarità della patologia e l'ancor scarsa diffusione della metodica in pochi Centri specialistici (26,27). Certamente, l'endoscopia a doppio pallone e, probabilmente presto, anche quella a pallone singolo potranno confermare istologicamente una diagnosi sospettata con la videocapsula od anche permettere una resezione curativa endoscopica, nel caso di piccole lesioni superficiali, limitate a mucosa e sottomucosa (28), come già avviene per i carcinoidi di stomaco, duodeno e colon-retto.

Un'altra tecnica endoscopica che ha trovato ampio spazio nell'ambito degli algoritmi gestionali di pazienti con NET-GEP del tratto GI è, certamente, l'ecografia endoscopica od ecoendoscopia (EUS) (29,30), che negli ultimi 15 anni si è arricchita della possibilità di eseguire biopsie con ago sottile (FNA, *Fine Needle Aspiration*) mirate, sotto guida ecoendoscopica (31), anche in lesioni di pochi millimetri, situate profondamente nella parete gastroenterica od in linfonodi al di fuori di essa oltretutto, ovviamente, nel pancreas. L'EUS unisce alla potenzialità della visione endoscopica quelle dell'ecografia, tramite un piccolo trasduttore di ultrasuoni montato sulla punta di un endoscopio. In tal modo, si porta il trasduttore ecografico nelle immediate adiacenze dell'organo o della lesione da studiare, ottenendo immagini ad alta risoluzione sia della parete GI sia delle strutture circostanti, come pancreas o linfonodi. La possibilità, quindi, di utilizzare frequenze ultrasoniche molto elevate (da 5 a 30 MHz) consente di visualizzare i singoli strati della parete GI, da 5 a 9 strati a seconda delle frequenze impiegate. E' stata rilevata un'ottima corrispondenza tra frequenze ultrasoniche impiegate e strati anatomici della parete stessa. In tal modo, è possibile identificare lesioni anche di 2-3 mm e, soprattutto, stadare accuratamente la profondità di invasione parietale di neoplasie gastroenteriche sia epiteliali e mesenchimali sia di origine neuroendocrina. La metodica è altresì assai accurata nella visualizzazione delle adenopatie loco-regionali (32). L'EUS, dunque, consente la stadiazione loco-regionale di lesioni già identificate e diagnosticate dall'endoscopia con biopsie, che siano localizzate nella parete esofago-gastrica, duodenale e coloretale, con strumenti radiali dedicati o con minisonde. Oggi è possibile anche, con i nuovi enteroscopi a doppio o singolo pallone, studiare con alcune minisonde lesioni del piccolo intestino, che finora erano risultate inaccessibili

alla tecnica ecoendoscopica (33). L'ecoendoscopia può essere altresì di ausilio nel localizzare piccole lesioni sottomucose non visibili all'endoscopia convenzionale, ad esempio piccoli gastrinomi della parete duodenale (34). I NET del tratto GI si presentano abitualmente all'ecoendoscopia come lesioni ipoecogene, più o meno omogenee, rotonde od ovalari, ben demarcate e per lo più localizzate nel 2° e/o 3° strato parietale (Figura 2), talora mostrano invasione transmurale a tutto spessore della parete GI.

Figura 2 Ecoendoscopia con minisonda ad alta frequenza (20 MHz), endocanale, in corso di gastroscopia: piccola lesione ipoecogena, ovale, margini netti, di circa 5 mm, tra mucosa e sottomucosa della parete posteriore del bulbo. Si trattava di un piccolo carcinoide del duodeno.



Una volta eseguita la diagnosi con endoscopia + biopsie endoscopiche, il trattamento appropriato per quel paziente dovrà basarsi oltretutto sulle caratteristiche biologiche del tumore, che possono essere definite con un adeguato studio istologico ed immunoistochimico e sul quadro clinico in cui il carcinomatoide è stato riscontrato, anche su un'accurata stadiazione pre-terapeutica con EUS, che consente di rilevare con precisione alcuni parametri, considerati importanti fattori di rischio metastatico e, quindi, prognostici; in particolare le dimensioni esatte del tumore, la profondità di invasione parietale e la presenza o meno di adenopatie secondarie loco-regionali (29,30).

Sulla base di tutti questi parametri clinici, immunoistochimici e di *staging* loco-regionale, sarà possibile decidere il trattamento appropriato per quel paziente in termini di resezione solo endoscopica, resezione chirurgica mini-invasiva oppure resezione radicale (35,36). Le informazioni che l'ecoendoscopia può offrire hanno quindi un valore prognostico importante ed un impatto clinico sulla scelta gestionale. Inoltre, l'EUS può essere usata per valutare la radicalità della resezione endoscopica e nel *follow-up* dei pazienti, dopo terapia resettiva. Sempre di più, come già nel campo delle lesioni precancerose e dei cancri epiteliali precoci del tratto GI, anche in tema di lesioni neuroendocrine l'endoscopia si va avviando da tecnica meramente diagnostico/stadiativa a tecnica con potenzialità terapeutiche. L'endo-terapia può essere un trattamento con intento di cura per tumori neuroendocrini ben differenziati, a basso indice proliferativo, di dimensioni < 1 cm, che siano localizzati nella mucosa e/o nella sottomucosa GI, a livello di tutte le sedi raggiungibili da un endoscopio e quindi esofago, stomaco (36-38), duodeno (39) e colon-retto (40,41), ma, come già illustrato, oggi è possibile estendere diagnosi, stadiazione locale e terapia endoscopica a tutto l'intestino tenue (26-28,33). Nel caso dei tumori neuroendocrini, bisogna considerare il rischio significativo di sanguinamento, trattandosi spesso di lesioni molto vascolarizzate, ma oggi la complicità emorragica è quasi sempre facilmente controllabile con le stesse tecniche di emostasi endoscopica (metodi iniettivi, coagulazione termica, *Argon Plasma Coagulation*, *endo-clip* metalliche ecc.) (42). Oggi, l'endo-terapia mette a disposizione tutta una serie di tecniche per la demolizione o l'asportazione di lesioni superficiali della parete GI. Le prime prevedono la distruzione del tessuto tumorale senza possibilità di un'analisi istologica della lesione trattata e si dividono in ablazioni termiche come l'elettrocoagulazione, l'*heat probe*, l'*Argon*

Plasma Coagulation (APC) e la fotocoagulazione laser e tecniche ablativo non termiche come la terapia fotodinamica (PDT), le terapie iniettive e la crioterapia (43). Le seconde, resettive, hanno il vantaggio di consentire un'analisi istologica ed immunoistochimica della lesione asportata ed una valutazione dell'adeguatezza della resezione stessa (infiltrazione dei margini di resezione, invasione micro-vascolare, linfatica e perineurale). Esse vanno dalla semplice polipectomia alla mucosectomia endoscopica (EMR), per arrivare alla dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) ed, in un futuro forse non così lontano, alla resezione endoscopica a tutto spessore (44-46). In questo cammino dalla diagnosi alla terapia, le tecniche endoscopiche sono state eseguite ed oggi affiancate dalle tecniche EUS, sia utilizzando le minisonde per assistere la resezione endoscopica (47,48), sia utilizzando gli strumenti operativi lineari per guidare l'iniezione sottomucosa, che serve a scollare la lesione da asportare dagli strati profondi della parete GI, per evitare o ridurre al massimo il rischio di perforazione (49).

E' necessario chiedersi, di fronte ad un NET-GEP della parete GI, quando la resezione endoscopica può essere considerata un trattamento curativo sufficiente. In tal caso, si debbono considerare le diverse sedi, in cui si localizza la lesione ed il tipo istologico. A livello gastrico, possono essere identificati 3 tipi di tumori carcinoidi: il tipo I, che si sviluppa su di un terreno ipergastrinemico in gastrite cronica atrofica; il tipo II, che si associa con la MEN1 o con la sindrome di Zollinger-Ellison, sempre su di un terreno ipergastrinemico ed infine, il tipo III, sporadico normogastrinemico (35-38). La resezione endoscopica può essere considerata sufficiente per i carcinoidi di tipo I, se sono presenti al massimo 5 tumori, con diametro < 10 mm. Se i tumori con diametro < 10 mm sono più di 5, è indicata l'antrectomia. Se il loro diametro è > 10 mm, può essere indicata l'antrectomia associata a resezione chirurgica dei tumori maggiori. Se la stadiazione con EUS dimostra un coinvolgimento della sierosa o linfonodale extragastrico, è indicata una gastrectomia totale e la toeletta linfonodale. Nei carcinoidi di tipo II è indicata la resezione endoscopica per i tumori < 10 mm, mentre nel tipo III la resezione solo endoscopica non è mai considerata sufficiente (35-38,50,51).

A livello duodenale, la rimozione endoscopica di carcinoidi < 1 cm, localizzati al di fuori dell'area vateriana, senza segni ecoendoscopici di invasione della muscolare propria, è considerata un trattamento sicuro, ben accettato dal paziente, adeguato ed efficace a fini di cura (52,53).

Invece, la resezione endoscopica non può essere considerata trattamento sufficiente per i gastrinomi duodenali, poiché l'endoterapia è un trattamento locale, che non può avere alcun effetto sulle metastasi a distanza (linfonodi od altro) e questi tumori, anche se < 1 cm nel 77% dei casi, possono già presentare metastasi linfonodali nel 47% e metastasi epatiche nel 5% dei casi (39). La resezione endoscopica, anche con semplice polipectomia, è invece indicata per quei carcinoidi rettali, che presentino le seguenti caratteristiche: diametro massimo della lesione di 10 mm, assenza di aree depresse od ulcerate sulla lesione (valutazione endoscopica), non invasione della muscolare propria ed assenza di adenopatie loco-regionali (*staging* EUS) (54). Per traslato, è possibile che le stesse indicazioni che abbiamo per le lesioni duodenali e rettali possano essere applicate ad alcune lesioni, oggi raggiungibili e trattabili endoscopicamente, nell'intestino tenue, ma non esistono dati di letteratura in tal senso.

I tumori neuroendocrini dell'area pancreatico-duodenale pongono problemi diversi in termini di diagnosi, localizzazione, stadiazione e terapia che vanno assolutamente definite in sede pre-operatoria per scegliere il tipo di trattamento, di intervento chirurgico, riducendo i tempi e la complessità dell'intervento, per contribuire a migliorare i risultati della chirurgia. Anche in questo panorama clinico, l'endoscopia può mettere a disposizione alcune tecniche, prevalentemente rappresentate dalla EUS. L'unica tecnica endoscopica che ha rivestito nel passato un ruolo nella diagnosi dei tumori neuroendocrini del pancreas è stata la colangiopacreatografia retrograda endoscopica (ERCP) (55), che oggi ha perso completamente ogni ruolo diagnostico, sostituita dalla colangiografia a risonanza magnetica oppure dalla stessa ecoendoscopia, mentre ha mantenuto un ruolo squisitamente palliativo, quando è necessario drenare la via biliare od il sistema duttale pancreatico (56).

L'EUS è ancora oggi la migliore metodica disponibile per l'*imaging* del pancreas: portando il trasduttore ecografico ad alta frequenza in diretta vicinanza della ghiandola pancreatica, con le scansioni dal duodeno (testa del pancreas) o dallo stomaco (corpo-coda), è in grado di produrre immagini ad alta risoluzione del parenchima e del sistema duttale pancreatico e vi possono essere evidenziate strutture e lesioni anche di 2-3 mm di diametro (57,58). Le caratteristiche endosonografiche dei NET del pancreas sono rappresentate principalmente da un *eco-pattern* omogeneo nella maggioranza dei casi, spesso ipocogeno, solo raramente disomogeneo, con aree

cistiche o calcificazioni, mentre i margini sono netti in oltre l'84% dei casi, talora con un orletto ipoecogeno (59-63). In numerosi studi, anche se su piccoli numeri per la relativa rarità della patologia, l'EUS ha dimostrato un'elevata sensibilità e specificità nella diagnosi dei tumori neuroendocrini dell'area pancreatico-duodenale, con percentuali di localizzazione corretta tra il 57% e l'89% (59-68). La sensibilità è tra l'80% ed il 90% per i tumori a localizzazione pancreatica, mentre scende al 30-50% per le lesioni a localizzazione extrapancreatica, principalmente i gastrinomi della parete duodenale (29,34,39). Per queste ultime lesioni, la transilluminazione endoscopica intra-operatoria rimane la tecnica più sensibile per la localizzazione (circa 83%) (69) e la duodenotomia può ulteriormente incrementare la sensibilità di un 15% (70). Nonostante sia una tecnica "operatore-dipendente" e la sua diffusione sul territorio non sia ancora del tutto adeguata, l'EUS si è affermata come accurato mezzo di localizzazione pre-operatoria dei piccoli tumori neuroendocrini del pancreas, essa è la singola modalità di localizzazione e di stadiazione pre-operatoria più sensibile in questo ambito clinico ed andrebbe usata in uno stadio precoce del percorso diagnostico, in quanto ha dimostrato di essere vantaggiosa anche in termini di costo-efficacia (riduzione costi, risparmio di tempo, riduzione morbidità legata a test più invasivi) (29,71). Negli ultimi anni, gli avanzamenti tecnologici degli esami radiologici, in particolare la TC spirale multi-detettore, ma anche la risonanza magnetica, sia in termini di *software* sia di *hardware*, sono stati enormi e negli studi comparativi più recenti tra EUS e TC spirale multifasica, la differenza di sensibilità tra le due metodiche, ad esempio nella localizzazione degli insulinomi pancreatici, sembra essersi azzerata, anche se i dati di confronto sono ancora molto scarsi in letteratura (72). In definitiva, oggi il metodo più efficace per localizzare gli insulinomi del pancreas è un protocollo d'immagine combinato, che comprende sia TC spirale multi-detettore sia EUS (72,73). Maggiori problemi continua a porre la localizzazione pre-operatoria dei gastrinomi e questo, perché nel corso degli anni è divenuto sempre più evidente che la sede del gastrinoma è spesso extrapancreatica fino al 50% dei casi ed inoltre, la sede pancreatica non è, come si credeva, pressoché esclusiva della testa (il famoso triangolo del gastrinoma), ma se ne ritrovano sempre di più anche nel corpo-coda del pancreas (39). Le lesioni situate nella parete duodenale sono più piccole di quelle pancreatiche (9.6 mm vs 28.7 mm) (74). Per quanto concerne i gastrinomi, non vi sono ancora dati di

letteratura che dimostrino come la TC spirale abbia colmato il *gap* di sensibilità con la EUS, analogamente a quanto avvenuto per gli insulinomi. La sensibilità dell'EUS per la localizzazione di gastrinomi pancreatici va dal 75% al 94%, quella per la sede linfonodale peripancreatica dal 58% all'82%, mentre scende, come già detto prima, all'11-50% per i gastrinomi della parete duodenale (73). I problemi aumentano ancora nel caso di sindrome MEN1, in cui molti tumori sono piccoli (in media 1.1 cm) e spesso sono multipli (in media 3.3 tumori/paziente). In questo ambito clinico, un *follow-up* EUS condotto per 13 anni in 13 pazienti con MEN1 ha dimostrato la comparsa di tumori pancreatici in 11 casi (75): si postula che un programma di *screening* aggressivo con EUS in questi pazienti, che porti ad un trattamento chirurgico precoce possa migliorare la prognosi (75-77), ma su questo non vi è accordo. Tuttavia, diversi studi hanno successivamente dimostrato l'efficacia dell'EUS nel rivelare e seguire piccoli tumori neuroendocrini del pancreas, in pazienti asintomatici con sindrome MEN1 (78-80) (Figura 3).

Rilevanti avanzamenti tecnologici sono stati compiuti nel campo delle metodiche radiologiche, cui si affiancano quelli relativi alle tecniche di medicina nucleare, ma anche in ambito EUS alcune nuove acquisizioni tecnologiche hanno consentito o consentiranno, nel breve periodo, di migliorare i già buoni risultati dell'EUS nella gestione dei pazienti con NET-GEP. Gli strumenti elettronici a scansione lineare, introdotti nei primi anni '90, hanno consentito l'esecuzione di agoaspirati EUS-guidati, con aumento della specificità per la diagnosi di carcinoma del pancreas, ad esempio e del coinvolgimento metastatico linfonodale (31). Alcuni studi hanno dimostrato l'utilità dell'EUS-FNA anche nella diagnosi dei tumori neuroendocrini funzionanti del pancreas (81) e dei NET funzionanti e non funzionanti (82-86), con valori di sensibilità, specificità, accuratezza superiori all'80%, valore predittivo positivo 95%, ma predittivo negativo solo del 60% (83). Come per il carcinoma del pancreas, anche per i NET del pancreas è stata dimostrata la superiorità della FNA EUS-guidata rispetto a quella TC-guidata (87) ed è stata anche descritta la possibilità di predire il comportamento biologico e l'*outcome* del tumore neuroendocrino, mediante tecniche di biologia molecolare applicabili al campione di cellule ottenuto con EUS-FNA (88). In questo modo, è possibile ridurre il numero dei risultati falsi positivi dell'esame EUS solo morfologico, che possono essere dovuti a linfonodi o a noduli di splenosi intra- o peri-pancreatici.

E' anche possibile tatuare, a mezzo di iniezione di inchiostro di china EUS-guidata, un piccolo tumore neuroendocrino del pancreas, per facilitarne il ritrovamento all'atto operatorio (89,90).

Gli strumenti ecoendoscopici elettronici di nuova generazione, sia lineari sia radiali, consentono anche l'applicazione delle funzionalità Doppler, pulsato, colore e *power* che, specie se associate all'uso di mezzi di contrasto ecografici, potrebbero aiutare nella localizzazione e nella diagnostica differenziale di piccoli noduli pancreatici ipervascolari (91,92).

Figura 3 Piccolo tumore neuroendocrino della testa del pancreas dimostrato con ecoendoscopia settoriale come lesione ipoecogena, a margini netti: il mezzo di contrasto vascolare ne dimostra una netta vascolarizzazione



Infine, per lesioni pancreatiche molto piccole è stato proposto che l'utilizzo di sonde ecografiche miniaturizzate (minisonde) ad alta frequenza, che attraverso il canale operativo di un duodenoscopia in corso di ERCP, possano essere introdotte su filo guida nel dotto

pancreatico principale (IDUS, *IntraDuctal UltraSound*), consentendo di localizzare nel parenchima pancreatico piccoli tumori insulari, negativi a tutte le altre metodiche di indagine pre-operatorie, compresa l'EUS standard (93,94). Con alcune di queste minisonde di nuova generazione, è oggi anche possibile ottenere ricostruzioni tridimensionali (3D-IDUS) in *post-processing*, che potrebbero migliorare l'accuratezza diagnostica nella patologia bilio-pancreatica (95).

In conclusione, questa revisione della letteratura sul ruolo dell'endoscopia nel campo dei tumori neuroendocrini GEP fornisce sufficienti basi per affermare che l'endoscopia gastrointestinale e l'ecoendoscopia forniscono capacità di *imaging* e di diagnosi tuttora insuperate nella ricerca dei NET-GEP sia del tratto GI sia del pancreas. L'endoscopia è utile nella ricerca, diagnosi bioptica e resezione curativa di piccole lesioni neuroendocrine di stomaco, duodeno, colon-retto ed oggi, anche del digiuno-ileo. L'ecoendoscopia con strumenti dedicati, ma soprattutto con minisonde ad alta frequenza, è una tecnica di valore nella stadiazione loco-regionale delle lesioni della parete GI e può fornire informazioni, che hanno un impatto clinico sulla decisione terapeutica e valore prognostico importante. I piccoli NET del pancreas sono sempre stati difficili da diagnosticare con le tecniche di immagine radiologiche o medico-nucleari e l'ecoendoscopia, supportata oggi dalla possibilità di agoaspirati EUS-guidati (EUS-FNA) o dall>IDUS, fornisce al clinico un potente mezzo di indagine per localizzare queste lesioni e diagnosticarle. A tutt'oggi, l'EUS rimane, in un certo numero di casi, la sola indagine in grado di fornire una diagnosi definitiva di insulinoma pancreatico e di diagnosticare e seguire lesioni sub-centimetriche nel pancreas in pazienti con sindrome MEN1. Va usata in tutti i casi in cui i risultati dell'*imaging* radiologico o medico-nucleare siano negativi o dubbi. La moderna endoscopia ha un impatto significativo nella gestione dei pazienti con NET-GEP.

BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59
2. 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. *Frontiers of gastrointestinal research 1995 Basel, Karger*; vol 23:268-81
3. Classen M, Tytgat G, Lightdale CJ. Endoscopia Gastroenterologica. *Verduci Editore, Roma, 2004*
 4. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol 2006*; 40(7):572-82
 5. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005*; 19(5):659-73
 6. Warren WK, McDonald MW, Humelogan JC. Periapillary and duodenal carcinoid tumors. *Gut 1964*; 5:448-9
 7. Hatzitheokiltos E, Büchler MW, Friess H, Poch B, Ebert M, Mohr W et al. Carcinoid of the ampulla of Vater: clinical characteristics and morphologic features. *Cancer 1994*; 73:1580-8
 8. Makhlof HR, Burke AP, Sobin LH. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater: a comparison with duodenal carcinoid tumors. *Cancer 1999*; 85:1241-1249
 9. Fukatsu H, Kawamoto H, Fujii M, Tsutsumi K, Kato H, Hirao K, Kurihara N, Okamoto Y, Ogawa T, Ishida E, Okada H, Sakaguchi K. Periapillary carcinoid tumor. *Endoscopy 2007*; 39(suppl 1):E49-50
 10. Rolny P, Ekman R, Sjolund K, Wickbom G, Ohn PG. Endoscopic diagnosis and treatment of duodenal gastrinoma. *Gastrointest Endosc 1990*; 36(5):511-3
 11. Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE, Moattari AR, Lloyd R. Somatostatinomas, PPomas, neurotensinomas. *Semin Oncol 1987*; 14(3):263-81
 12. Federspiel BF, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids: a clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer 1990*; 65:135-40
 13. Northrop JA, Lee JH. Large bowel carcinoid tumors. *Curr Opin Gastroenterol 2007*; 23(1):74-8
 14. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch 2007*; 451(4):757-62
 15. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, Thaler H, Guillem J, Paty P, Cohen AM, Wong WD. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum 2004*; 47(2):163-9
 16. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer 1997*; 79:1086-93

17. Pennazio M, Arrigoni A, Rossini FP. Push-type enteroscopy for small bowel tumors. *Gastrointest Endosc* 1995; 41(5):524-5
18. Eliakim R. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(2):159-63
19. Spada C, Spera G, Riccioni M, Biancone L, PetruzzIELLO L, Tringali A, Familiari P, Marchese M, Onder G, Mutignani M, Perri V, PetruzzIELLO C, Pallone F, Costamagna G. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. *Endoscopy* 2005; 37(9):793-800
20. Herreras JM, Leighton JA, Costamagna G, Infantolino A, Eliakim R, Fischer D, Rubin DT, Manten HD, Scapa E, Morgan DR, Bergwerk AJ, Koslowsky B, Adler SN. Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(6):902-909
21. Yamamoto H, Yano T, Kita H, Sunada K, Ido K, Sugano K. New system of double-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of small intestinal disorders. *Gastroenterology* 2003; 125(5):1556
22. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, Iwamoto M, Sekine Y, Miyata T, Kuno A, Ajibe H, Ido K, Sugano K. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(11):1010-6
23. Tsujikawa T, Saitoh Y, Andoh A, Imaeda H, Hata K, Minematsu H, Senoh K, Hayafuji K, Ogawa A, Nakahara T, Sasaki M, Fujiyama Y. Novel single-balloon enteroscopy for diagnosis and treatment of the small intestine: preliminary experiences. *Endoscopy* 2008; 40(1):11-5
24. Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderholzer W. The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(4):660-5
25. van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(1):66-72
26. Yamaguchi T, Manabe N, Tanaka S, Fukumoto A, Shimamoto M, Nakao M, Kamino D, Chayama K. Multiple carcinoid tumors of the ileum preoperatively diagnosed by enteroscopy with the double-balloon technique. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(2):315-8
27. Scherübl H, Faiss S, Tschöpe R, Zeitz M. Double-balloon enteroscopy for the detection of midgut carcinoids. *Gastrointest Endosc* 2005; 62(6):994
28. Yamagishi H, Fukui H, Shirakawa K, Oinuma T, Hiraishi H, Terano A, Fujimori T, Nakamura T. Early diagnosis and successful treatment of small-intestinal carcinoid tumor: useful combination of capsule

- endoscopy and double-balloon endoscopy. *Endoscopy* 2007; 39(suppl 1):E243-4
29. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999; 10(2-3):139-50
 30. Lachter J, Chemtob J. EUS may have limited impact on the endoscopic management of gastric carcinoids. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 31(1-3):181-3
 31. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112(4):1087-95
 32. De Angelis C, Martini M, Repici A, Pellicano R, Goss M, Carucci P, Bruno M, Peyre S, Rissone M, Saracco G, Rizzetto M. Instruments and accessories for diagnostic endoscopic ultrasound (radial scanning and miniprbes). *Minerva Med* 2007; 98(4):253-60
 33. Fukumoto A, Manabe N, Tanaka S, Toshiki Yamaguchi T, Matsumoto Y, Chayama K. Usefulness of EUS with double balloon enteroscopy for diagnosis of small bowel diseases. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:412-420
 34. Ruszniewski P, Amouyal P, Amouyal G, Grangé JD, Mignon M, Bouché O, Bernades P. Localization of gastrinomas by endoscopic ultrasonography in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995; 117(6):629-35
 35. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(3):338-52
 36. Hou W, Schubert ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10(2):123-33
 37. Modlin IM, Kidd M, Lye KD. Biology and management of gastric carcinoid tumours: a review. *Eur J Surg* 2002; 168(12):669-83
 38. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):659-73
 39. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):675-97
 40. Ishikawa H, Imanishi K, Otani T, Okuda S, Tatsuta M, Ishiguro S. Effectiveness of endoscopic treatment of carcinoid tumors of the rectum. *Endoscopy* 1989; 21(3):133-5
 41. Higaki S, Nishiaki M, Mitani N, Yanai H, Tada M, Okita K. Effectiveness of local endoscopic resection of rectal carcinoid tumors. *Endoscopy* 1997; 29(3):171-5

42. Lau JYW, Chung SSC. Practical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. In: Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD (Eds): *Practice of therapeutic endoscopy*. 2nd edition, WB Saunders 2000;1-11
43. Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD. *Practice of therapeutic endoscopy*. 2nd edition, WB Saunders 2000
44. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48(2):225-9
45. Repici A. From EMR to ESD: a new challenge from Japanese endoscopists. *Dig Liver Dis* 2007; 39(6):572-4
46. Sumiyama K, Gostout CJ. Novel techniques and instrumentation for EMR, ESD, and full-thickness endoscopic luminal resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17(3):471-85, v-vi
47. Izumi Y, Inoue H, Kawano T, Tani M, Tada M, Okabe S, Takeshita K, Endo M. Endosonography during endoscopic mucosal resection to enhance its safety: a new technique. *Surg Endosc* 1999; 13(4):358-60
48. Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(1):44-9
49. Sun S, Wang M, Sun S. Use of endoscopic ultrasound-guided injection in endoscopic resection of solid submucosal tumors. *Endoscopy* 2002; 34(1):82-5
50. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242(1):64-73
51. Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(1):1-6
52. Burke AP, Sobin LH, Federspiel BH, Shekitka KM, Helwig EB. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114(7):700-4
53. Dalenbäck J, Havel G. Local endoscopic removal of duodenal carcinoid tumors. *Endoscopy* 2004; 36(7):651-5
54. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, Sada M, Igarashi M, Saigenji K, Otani Y. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(2):285-91
55. Ogawa Y, Tanaka M, Matsumoto S, Yamauchi S, Ikeda S, Yoshimoto H. Islet cell tumors of the pancreas. The diagnostic value of endoscopic retrograde pancreatography. *Int J Pancreatol* 1990; 6(1):49-60
56. Kay CL. Which test to replace diagnostic ERCP--MRCP or EUS? *Endoscopy* 2003; 35(5):426-8
57. Michl P, Pauls S, Gress TM. Evidence-based diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:227-51

58. De Angelis C, Repici A, Carucci P, Bruno M, Goss M, Mezzabotta L, Pellicano R, Saracco G, Rizzetto M. Pancreatic cancer imaging: the new role of endoscopic ultrasound. *JOP* 2007; 8(suppl1):85-97
59. Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, 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):1721-6
60. Glover JR, Shorvon PJ, Lees WR. Endoscopic ultrasound for localisation of islet cell tumours. *Gut* 1992; 33(1):108-10
61. Palazzo L, Roseau G, Salmeron M. Endoscopic ultrasonography in the preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Endoscopy* 1992; 24(suppl 1):350-3
62. Thompson NW, Czako PF, Fritts LL, Bude R, Bansal R, Nostrant TT, Scheiman JM. Role of endoscopic ultrasonography in the localization of insulinomas and gastrinomas. *Surgery* 1994; 116(6):1131-8
63. 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(suppl 1):A182-6
64. Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedenmann B. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994; 35(4):471-5
65. Schumacher B, Lübke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AA. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28(3):273-6
66. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9):2271-7
67. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007; 31(3):238-41
68. Kann PH, Ivan D, Pfützner A, Forst T, Langer P, Schaefer S. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(2):209-13
69. Frucht H, Norton JA, London JF, Vinayek R, Doppman JL, Gardner JD, Jensen RT, Maton PN. Detection of duodenal gastrinomas by operative endoscopic transillumination. A prospective study. *Gastroenterology* 1990; 99(6):1622-7
70. Sugg SL, Norton JA, Fraker DL, Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn V, Benya RV, Shawker TH, Doppman JL, Jensen RT. A prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg* 1993; 218(2):138-44

71. 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
72. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S, Legmann P. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(4):987-92
73. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(2):177-93
74. Kisker O, Bastian D, Bartsch D, Nies C, Rothmund M. Localization, malignant potential, and surgical management of gastrinomas. *World J Surg* 1998; 22(7):651-7; discussion 657-8
75. Wamsteker EJ, Gauger PG, Thompson NW, Scheiman JM. EUS detection of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with type 1 multiple endocrine neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(4):531-5
76. Gauger PG, Scheiman JM, Wamsteker EJ, Richards ML, Doherty GM, Thompson NW. Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumours in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2003; 90(6):748-54
77. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rothmund M, Bartsch DK. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2004; 28(12):1317-22
78. Hellman P, Hennings J, Akerström G, Skogseid B. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2005; 92(12):1508-12
79. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, Niccoli-Sire P, Levoir D, Choplin Hdu B, Chabre O, Jovenin N, Cadiot G, Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE). Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2):266-73
80. Kann PH, Balakina E, Ivan D, Bartsch DK, Meyer S, Klose KJ, Behr T, Langer P. Natural course of small, asymptomatic neuroendocrine pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(4):1195-202
81. Ginès A, Vazquez-Sequeiros E, Soria MT, Clain JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functioning neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(2):291-6

82. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, Terris B, Degott C, Bernades P, Ruszniewski P. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46(2):244-9
83. Ardengh JC, de Paulo GA, Ferrari AP. EUS-guided FNA in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors before surgery. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(3):378-84
84. Gu M, Ghafari S, Lin F, Ramzy I. Cytological diagnosis of endocrine tumors of the pancreas by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2005; 32(4):204-10
85. Chang F, Vu C, Chandra A, Meenan J, Herbert A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumours: cytomorphological and immunocytochemical evaluation. *Cytopathology* 2006; 17(1):10-7
86. Jani N, Khalid A, Kaushik N, Brody D, Bauer K, Schoedel K, Ohori NP, Moser AJ, Lee K, McGrath K. EUS-guided FNA diagnosis of pancreatic endocrine tumors: new trends identified. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(1):44-50
87. Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltoum IA, Roberson J, Jhala N. Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas: a comparison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(2):106-12
88. Nodit L, McGrath KM, Zahid M, Jani N, Schoedel KE, Ohori NP, Carty S, Finkelstein S, Khalid A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspirate microsatellite loss analysis and pancreatic endocrine tumor outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12):1474-8
89. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grendell JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(4):594-7
90. Zografos GN, Stathopoulou A, Mitropapas G, Karoubalis J, Kontogeorgos G, Kaltsas G, Piaditis G, Papastratis GI. Preoperative imaging and localization of small sized insulinoma with EUS-guided fine needle tattooing: a case report. *Hormones (Athens)* 2005; 4(2):111-6
91. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Aizawa T, Kimura K. Utility of endoscopic ultrasonography with color Doppler function for the diagnosis of islet cell tumor. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(4):772-6
92. Kasono K, Hyodo T, Suminaga Y, Sugiura Y, Namai K, Ikoma A, Tamemoto H, Imawari M, Kawakami M, Ishikawa SE. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography improves the preoperative localization of insulinomas. *Endocr J* 2002; 49(4):517-22
93. Menzel J, Domschke W. Intraductal ultrasonography may localize islet cell tumours negative on endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(1):109-12

94. Levy MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. Evaluation of the pancreaticobiliary ductal systems by intraductal US. *Gastrointest Endosc* 2002 Mar; 55(3):397-408
95. Inui K, Yoshino J, Okushima K, Miyoshi H, Nakamura Y. Intraductal EUS. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(suppl 4):S58-62

9.0 DIAGNOSTICA MEDICO-NUCLEARE

Negli ultimi anni, la disponibilità di analoghi radiomarcati della somatostatina ha consentito lo sviluppo di approcci diagnostici innovativi per lo studio dei tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP). Infatti, la scintigrafia dei recettori per la somatostatina (SRS) ha dimostrato un elevato grado di accuratezza diagnostica ed un significativo impatto sulla gestione dei pazienti affetti da queste neoplasie. Ulteriore sviluppo è stato favorito dall'introduzione di analoghi radiomarcati emettitori di positroni, che hanno consentito di utilizzare l'elevata sensibilità delle metodiche di tomografia ad emissione di positroni (PET), anche in queste neoplasie. Prima della disponibilità dei peptidi radiomarcati sono stati impiegati altri radiofarmaci per lo studio di questi tumori, ma i dati di sensibilità e specificità sono peggiori rispetto a quelli evidenziati dalla SRS, per cui non vengono più utilizzati, se non in casi selezionati (1).

Basi biologiche

Il presupposto biologico per l'utilizzazione degli analoghi radiomarcati della somatostatina è l'elevata espressione dei recettori per la somatostatina nei tumori neuroendocrini GEP (2). Come noto, è stata dimostrata l'esistenza di cinque diversi tipi di recettori, chiamati SSR1, SSR2, SSR3, SSR4, SSR5, dei quali i tipi 2 e 5 si sono dimostrati quelli maggiormente espressi nei tumori GEP.

La possibilità di visualizzare gli SSR si è realizzata grazie alla disponibilità di analoghi della somatostatina naturale, primo fra tutti l'octreotide. L'octreotide è un octapeptide sintetico, caratterizzato da un'emivita biologica maggiore rispetto alla somatostatina, ampiamente utilizzato nella terapia medica dei tumori GEP. Il radionuclide, che si è dimostrato inizialmente più adatto per le applicazioni diagnostiche di medicina nucleare è stato l'¹¹¹Indio, caratterizzato da un'emivita fisica ottimale per garantire la visualizzazione *in vivo* degli SSR. Per il legame fra octreotide e radionuclide è necessario un chelante, come il DTPA, quindi il radiofarmaco più utilizzato per le applicazioni scintigrafiche è l'¹¹¹In-DTPA-octreotide (3).

Le pubblicazioni disponibili riportano una sensibilità elevata, tra l'80% e 100%, per la localizzazione di lesioni primitive e la

valutazione dell'estensione di malattia (4-8). La sensibilità più elevata è stata riportata per i gastrinoidi, i carcinoidi ed i tumori ad origine pancreatica, mentre valori inferiori, intorno al 70%, sono stati riportati per gli insulinomi. La bassa sensibilità per gli insulinomi è spiegata dalla minore espressione degli SSR in questi tumori, osservata in circa il 70% dei casi. Uno studio multicentrico retrospettivo ha dimostrato un'accuratezza diagnostica dell'82% per le lesioni addominali, 94% per le lesioni epatiche, 91% per le lesioni dei tessuti molli e 98% per le lesioni scheletriche. Questi dati sono in accordo con altri studi esistenti in letteratura e pongono la SRS come la metodica di maggiore accuratezza diagnostica nello studio dei tumori GEP (9). Risultati sovrapponibili, seppur in casistiche più limitate, sono stati ottenuti con radiofarmaci marcati con ^{99m}Tc Tecnezio. Queste molecole sono sempre composte da un peptide e da un chelante, ma come radionuclide viene utilizzato il ^{99m}Tc Tecnezio, che consente la realizzazione di immagini di qualità migliore rispetto all' ^{111}In Indio, grazie alla maggiore efficienza di rilevazione delle radiazioni emesse da parte delle gamma-camere (10).

Indicazioni cliniche della SRS

Grazie all'elevata sensibilità dimostrata dalla SRS per i tumori neuroendocrini GEP caratterizzati da elevata espressione degli SSR, la metodica è largamente utilizzata nella gestione dei pazienti affetti da queste neoplasie.

Oltre all'elevata sensibilità legata alle caratteristiche biologiche del radiofarmaco, la SRS ha il vantaggio di essere una metodica *total-body* e di consentire quindi con un unico esame, la valutazione sull'intero corpo del paziente. Eventuali sedi di localizzazioni possono essere meglio valutate con acquisizioni tomografiche dedicate dei distretti di interesse. La tomografia ad emissione di fotone singolo (SPET) consente un incremento dell'accuratezza diagnostica rispetto all'acquisizione di immagini planari *total-body*, particolarmente per lesioni di dimensioni < 1.5 cm.

Le indicazioni cliniche della SRS nei tumori GEP possono essere così riassunte:

- stadiazione e ristadiazione;
- ricerca del tumore primitivo in pazienti con metastasi di origine sconosciuta o con elevazione dei marcatori;
- monitoraggio e valutazione della terapia;

- selezione di pazienti che possono beneficiare di un trattamento con analoghi radiomarcanti e non radiomarcanti della somatostatina;
- valutazione prognostica in base all'espressione recettoriale.

In generale, l'impatto della SRS sulla gestione dei pazienti, è stato riportato fra il 17% ed il 28% nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini GEP di ogni tipo, raggiungendo il 47% nei pazienti con diagnosi di gastrinoma. Inoltre, la SRS ha consentito di evitare interventi chirurgici inutili, evidenziando lesioni metastatiche non visibili con le metodiche radiologiche tradizionali (11).

Il radiofarmaco analogo della somatostatina marcato con ^{99m}Tc Tecnezio più utilizzato, il ^{99m}Tc -EDDA-HYNIC-TOC, ha dimostrato di avere un vantaggio diagnostico rispetto allo ^{111}In -DTPA-octreotide dovuto principalmente alla maggiore risoluzione di immagine che è possibile ottenere, particolarmente quando viene utilizzato con metodica SPET. Le indicazioni per questo radiofarmaco sono sovrapponibili a quelle riportate per il ^{111}In -DTPA-octreotide, con sensibilità dell'80%, specificità del 94% ed accuratezza di circa l'83% per la valutazione globale di tutte le sedi di lesione (12).

PET con analoghi radiomarcanti della somatostatina

Seppur non esistano dati sufficienti a supportare un'evidenza clinica per l'uso della PET con analoghi della somatostatina radiomarcanti, la metodica rappresenta verosimilmente la prospettiva futura per gli studi funzionali dei tumori GEP. La crescente disponibilità dei tomografi PET/TC e dei moduli necessari per la sintesi dei peptidi radiomarcanti con emettitori di positroni fanno prevedere che nel prossimo futuro questa tecnica sostituirà la SRS.

Il radionuclide di scelta per la radiomarcatura di questi peptidi è il ^{68}Ga , che presenta caratteristiche fisico-chimiche ideali a questo scopo.

Sono stati proposti diversi radiofarmaci, che presentano lievi, ma significative differenze in merito alle affinità recettoriali (13).

Il ^{68}Ga -DOTA-NOC si è dimostrato il radiofarmaco migliore, anche se la differenza verosimilmente non comporta alcun rilevante vantaggio in termini di accuratezza diagnostica.

La bio-distribuzione del ^{68}Ga -DOTA-NOC nel paziente è analoga a quella del ^{111}In -DTPA-octreotide.

Indicazioni cliniche

Le indicazioni proposte per lo studio dei tumori neuroendocrini GEP sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle già riportate nei precedenti paragrafi (vedi ***Indicazioni cliniche della SRS***).

Naturalmente, il maggior costo e la minor disponibilità della PET rendono, al momento, questo un esame di seconda linea rispetto alla SRS. Tuttavia, deve essere sottolineato che l'accuratezza diagnostica di questo esame si dimostrerà con ogni probabilità superiore a quella della SRS, per cui, una volta risolti i due limiti di cui sopra, diventerà l'esame funzionale di prima scelta.

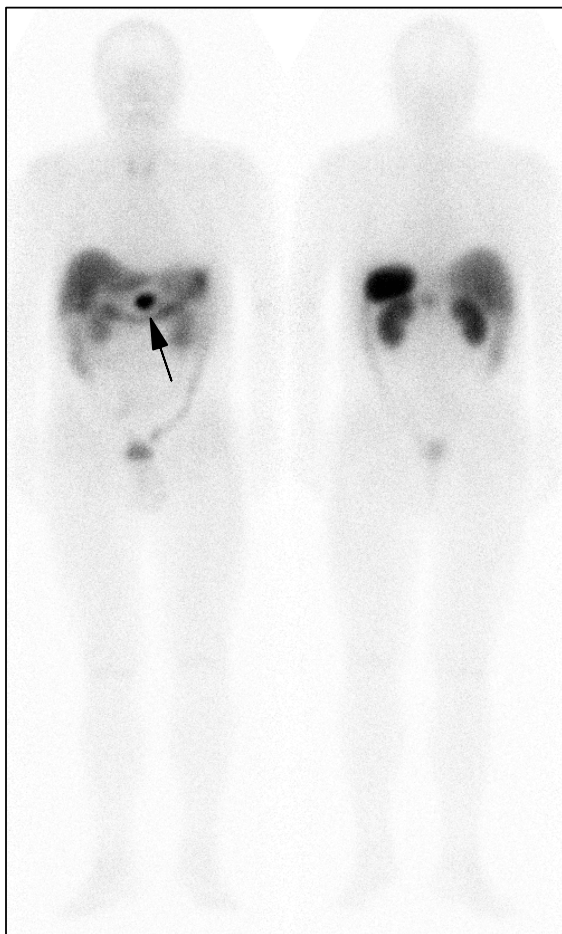
Risultati clinici disponibili

Gli studi pubblicati sono recenti e comprendono casistiche limitate, per i motivi sopra illustrati. Uno dei primi studi è stato pubblicato nel 2001 (14), su solo 8 pazienti affetti da tumori neuroendocrini ed ha confrontato i risultati ottenuti utilizzando la PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC con quelli ottenuti con ^{111}In -DTPA-octreotide SPET.

La sensibilità nell'identificare le lesioni neoplastiche è risultata maggiore per la PET.

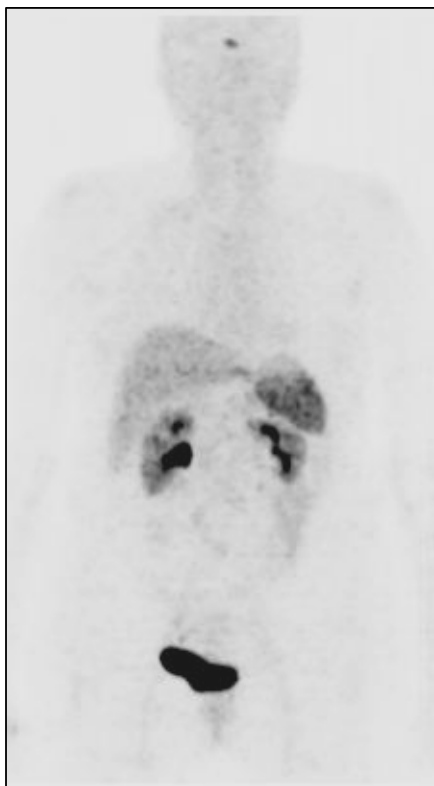
Lo studio su una casistica più numerosa (84 pazienti) pubblicato nel 2007 (15) ha confrontato le metodiche più frequentemente usate nello studio dei tumori neuroendocrini, non solo GEP (TC, SRS e PET) confermando la maggior sensibilità e specificità della PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC nella gestione di questi pazienti. Lo studio ha confermato inoltre la superiorità di questo radiofarmaco nell'evidenziare non solo lesioni primitive, ma anche l'estensione secondaria della patologia a livello osseo, parenchimale e linfonodale.

Figura 1



Scintigrafia *total-body* con ^{111}In -DTPA-octreotide. Oltre alla normale biodistribuzione a livello della tiroide, dei reni, del fegato, della milza, del colon e della vescica, si osserva una lesione neoplastica del pancreas.

Figura 2



Ricostruzione coronale della normale distribuzione del ^{68}Ga -DOTA-NOC visualizzato con PET. Sono evidenti il fegato, la milza, i reni, la vescica, l'adenoipofisi.

(Immagine gentilmente fornita dal Prof. Stefano Fanti, Medicina Nucleare, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna)

BIBLIOGRAFIA

1. Seregni E, Chiti A, Bombardieri E. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:639-58
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002; 32:84-91
3. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:273-82
4. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20:716-31
5. Reubi JC. Somatostatin and other peptides receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004; 80(suppl1):51-6
6. Bombardieri E, Seregni E, Villano C, Chiti A, Bajetta E. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumor. *Q J Nucl Med* 2004; 48:150-63
7. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, Mignon M, le Guludec D. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38:853-8
8. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1396-403
9. Chiti A, Briganti V, Fanti S, Monetti N, Masi R, Bombardieri E. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. *Q J Nucl Med* 2000; 44:42-9
10. Lebtahi R, Le Cloirec J, Houzard C, Daou D, Sobhani I, Sassolas G, Mignon M, Bourguet P, Le Guludec D. Detection of neuroendocrine tumors: ^{99m}Tc-P829 scintigraphy compared with ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2002; 43:889-95
11. Rufini V, Calcagni ML, Baum P. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36:228-47
12. Gabriel M, Muehllehner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49:237-44

13. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:982-93
14. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ^{68}Ga -DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1751-7
15. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ. ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48:508-18

10.0 CHIRURGIA DEL TUMORE PRIMITIVO

Nella maggior parte dei casi, i tumori GEP sono caratterizzati da un basso grado di malignità con lunghe sopravvivenze, ad eccezione delle forme maligne, dove la neoplasia metastatizza ai linfonodi regionali e spesso al fegato (15-20%) e delle forme indifferenziate ad alto grado di malignità dove le metastasi possono interessare polmoni, scheletro, encefalo e cute, con prognosi sempre sfavorevole (1).

Da un punto di vista clinico, i tumori GEP si possono dividere in due gruppi: tumori funzionanti (secernenti o sintomatici, 20% circa dei casi) e tumori non funzionanti (non secernenti, asintomatici) in rapporto alla loro capacità di produrre e secernere sostanze peptidiche capaci di evocare sintomi e segni del tutto aspecifici, ma fortemente caratteristici per questo gruppo di neoplasie.

Il trattamento chirurgico radicale va considerato come scelta prioritaria nei tumori primitivi GEP non metastatici; nei tumori in stadio avanzato, indipendentemente dalla possibilità di rimuovere la lesione primitiva, la citoriduzione delle metastasi può risultare utile non solo per garantire il successo di possibili trattamenti adiuvanti successivi, ma anche per un miglior controllo dei sintomi ormonali nella malattia secernente. Un concetto generale condiviso richiama all'opportunità di un approccio chirurgico solo nella malattia metastatica con basso grado di malignità, riservando alle localizzazioni secondarie un approccio differente in rapporto a sede, numero e dimensioni delle lesioni e, nel caso di un *debulking*, anche a fattori di rischio del paziente; invece, nel caso di una malattia in stadio avanzato ad alto grado di malignità, diviene prioritario il trattamento chemioterapico. L'integrazione con altre molecole ormonali e/o immunomodulanti può modificare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita del paziente.

Altre volte, l'approccio chirurgico è immediato come nei casi di massa occupante spazio (ittero, occlusione intestinale) o di emorragia digestiva.

10.1 Tumori neuroendocrini gastroenterici

Tumori neuroendocrini dello stomaco e carcinoide gastrico

I tumori neuroendocrini dello stomaco rappresentano solo lo 0.3% di tutti i tumori gastrici e circa il 3% delle neoplasie neuroendocrine del tratto digestivo (2,3). Pubblicazioni più recenti riportano un'incidenza relativa che varia dall'11% al 41% (4), verosimilmente per un approccio diagnostico più avanzato. Nella pratica clinica, la popolazione cellulare predominante per questi tumori è quella *enterochromaffin-like* (ECL), meno frequentemente quella a cellule produttrici gastrina (G).

I tumori neuroendocrini dello stomaco richiedono un diverso approccio in rapporto alle caratteristiche biologiche del tumore ed al grado di differenziazione cellulare.

Tumori ben differenziati

La maggior parte (94%) dei tumori neuroendocrini gastrici riportata in letteratura è ben differenziata (5). Fra questi solo una minoranza, approssimativamente l'1%, è rappresentata da tumori della regione antrale, che originano dalle cellule G. In tutti gli altri casi si tratta di tumori a cellule ECL. Molti tumori a cellule ECL associati a ipergastrinemia sono considerati benigni; al contrario, tumori ben differenziati a cellule ECL normogastrinemici si dimostrano essere relativamente aggressivi (6). La diversa capacità di produrre gastrina da parte del tumore è dunque indicativa di una differente aggressività. Su questa base, è stato codificato un diverso approccio terapeutico (7):

- a) se la comparsa di un tumore a cellule ECL è legata ad una storia di gastrite cronica atrofica con ipergastrinemia, il trattamento prevede l'asportazione endoscopica del tumore quando il diametro sia < 1 cm; se, al contrario, le lesioni sono multicentriche (> 5) e con diametro < 1 cm, è indicato l'intervento di resezione antrale. Per singole lesioni con diametro > 1 cm, il trattamento prevede l'asportazione combinata della lesione e della porzione antrale dello stomaco, a causa del rischio potenziale di localizzazioni metastatiche linfonodali loco-regionali. Si tratta di una rara eventualità (1.2% dei casi), che può essere considerata come una neoplasia benigna con un limitato potenziale di malignità.
- b) Quando, al contrario, il tumore si presenta unico ed a carico della regione antrale (40%), normogastrinemico (21%) e con diametro > 2 cm, il trattamento deve essere radicale prevedendo la

gastrectomia totale a causa dell'elevato potenziale di malignità della malattia, con metastasi linfonodali, ed a carico del fegato nel 55% e 24% dei casi rispettivamente ed una sopravvivenza a 5 anni intorno al 50%.

- c) Alcuni tumori ipergastrinemici sono associati alla sindrome di Zollinger Ellison. Si tratta di tumori multipli, di piccole dimensioni, associati a lesioni displasiche localizzate nel fondo dello stomaco, la cui mucosa oxintica non presenta atrofia. Il trattamento consiste nell'asportazione endoscopica delle lesioni e nell'attenta sorveglianza per l'eventuale formazione di lesioni precancerose. La gastrectomia totale è indicata solo per tumori di grandi dimensioni con un elevato indice di proliferazione cellulare. Le cellule ECL rappresentano la parte preponderante.

Tumori indifferenziati

Rappresentano solo una minima parte (5.8%) di tutti i tumori neuroendocrini dello stomaco (5). Si tratta di tumori di grosse dimensioni, ulcerati, spesso metastatici già al momento della diagnosi. Possono originare in associazione all'adenocarcinoma gastrico in pazienti di solito ultra-settantenni, senza preferenza per il sesso. La prognosi è infausta, con alcuni mesi di sopravvivenza. Questo tipo di tumore è considerato ad alto grado di malignità e richiede uno specifico e radicale trattamento chirurgico e chemioterapico.

Tumori neuroendocrini del duodeno

I tumori neuroendocrini del duodeno comprendono il 2-3% di tutti i tumori endocrini gastrointestinali. Fra questi, i più comuni sono il gastrinoma, il somatostatina, il paraganglioma gangliocitico, il carcinoide, i carcinomi a piccole cellule a differenziazione neuroendocrina ed i tumori non funzionanti. Il più comune fra i tumori funzionanti del duodeno è il gastrinoma, che è causa della sindrome di Zollinger-Ellison in circa il 60-65% dei casi. Di solito, si presenta come lesione di piccole dimensioni (< 1 cm) a carico più frequentemente della prima porzione duodenale, anche caratterizzato da lesioni multiple nell'ambito di una MEN1 (8-10). A causa delle piccole dimensioni, nel corso degli accertamenti pre-operatori e durante l'esplorazione chirurgica, il gastrinoma può frequentemente sfuggire all'osservazione. Per tale motivo, è necessario associare all'esplorazione chirurgica tradizionale alcune metodiche di indagine intra-operatoria come ecografia, transilluminazione endoscopica e duodenotomia (9,11),

considerata quest'ultima la metodica più sensibile. Il gastrinoma duodenale è considerato meno aggressivo rispetto al corrispettivo pancreatico, metastatizzando comunemente ai linfonodi regionali e molto raramente, al fegato. Per tale motivo è sempre indicata una meticolosa dissezione dei linfonodi della regione pancreatica, portale, celiaca e retroperitoneale. La sola enucleoresezione del gastrinoma duodenale è possibile nei casi di tumore di piccole dimensioni e con basso grado di malignità.

Il carcinomide duodenale è comunemente e casualmente riscontrato nel corso di un'endoscopia digestiva eseguita con intenti diversi; sono asintomatici e solo raramente, sono responsabili della sindrome da carcinomide. Le dimensioni del tumore sono un criterio importante per la strategia terapeutica, richiedendo una duodenocefalopancreasectomia (DCP) solo nel caso di lesioni di particolari dimensioni (12).

In qualche caso, i tumori neuroendocrini duodenali possono essere associati alla MEN1; nei casi con caratteristiche biologiche di malignità, l'approccio chirurgico dovrà essere particolarmente aggressivo per la possibile presenza di metastasi linfonodali loco-regionali stimate nel 33% dei casi (10,13).

Tumori neuroendocrini dell'ileo

I tumori neuroendocrini dell'ileo sono rappresentati dal carcinomide, neoplasia di solito a lenta crescita funzionante in circa il 10% dei casi nell'ambito di una sindrome da carcinomide. Al momento della diagnosi, il carcinomide è nella maggior parte dei casi già in fase avanzata con metastasi generalmente limitate ai linfonodi regionali (37.4%) e al fegato (73.4%) (14). Nel 40% dei casi, la sede del tumore primitivo è a circa 60 cm dalla valvola ileo-ciecale ed il diametro raramente supera il centimetro; in un quarto dei casi, sono presenti lesioni multiple che di solito crescono nello spessore della parete intestinale (15). In altri casi, metastatici, la sede del tumore primitivo può rimanere occulta anche dopo una accurata esplorazione chirurgica ed un meticoloso *imaging* pre-operatorio. Nel 16.6% dei casi, il carcinomide dell'ileo è associato ad altre neoplasie, la più comune è l'adenocarcinoma (16).

In considerazione della possibile multicentricità delle lesioni, è indispensabile una completa esplorazione di tutto l'intestino tenue. L'asportazione del carcinomide primitivo dell'ileo insieme ai linfonodi mesenterici, in assenza di localizzazioni epatiche, è da considerare una procedura terapeutica curativa. E' utile ricordare che esiste una stretta

correlazione fra diametro del tumore primitivo e crescita metastatica, dove tumori di diametro > 2 cm sono associati a linfonodi e/o lesioni epatiche metastatiche, in oltre il 60% dei casi (17).

Il trattamento delle lesioni epatiche secondarie deve essere considerato in relazione al numero, dimensioni, rischio anestesilogico e possibilità di una concomitante sindrome ormonale, difficilmente dominabile con la sola terapia farmacologica (18).

E' stato suggerito un approccio alle metastasi mesenteriche nei carcinoidi in fase avanzata, classificati come IV stadio. In questi casi, i vasi mesenterici superiori appaiono completamente adesi al tumore, che può estendersi anche al retroperitoneo. L'asportazione palliativa di queste lesioni metastatiche può considerevolmente alleviare i sintomi compressivi ed ischemici riducendo dolore, diarrea e malnutrizione e prolungando la sopravvivenza (17,19).

Occasionalmente, il carcinoide dell'ileo può manifestarsi con un'emorragia intestinale massiva, secondaria alla sclerosi dei *vasa recta*, per la produzione patologica di serotonina da parte del tumore. La sclerosi dei vasi arteriosi può anche determinare una condizione di tipo infartuale. In altri casi, la crescita endoluminale del tumore o la marcata fibrosi mesenterica possono creare le condizioni per un'ostruzione intestinale di tipo organico. In ciascuno di questi casi, il trattamento chirurgico assume i caratteri dell'urgenza.

Tumori neuroendocrini dell'appendice

I carcinoidi dell'appendice rappresentano lo 0.3% di tutte le appendicectomie, con un'incidenza di 3-9 casi /100.000 individui/anno. Sono tra i tumori più frequenti di tutto il tratto gastroenterico (18-22%) e rappresentano la neoplasia maggiormente riscontrata a carico dell'appendice (50-70%) (20). Nella quasi totalità dei casi, il carcinoide resta confinato all'apice dell'appendice come agglomerato cellulare. In questo caso, la semplice appendicectomia è curativa con prognosi ottima. Nel caso in cui il carcinoide abbia un diametro variabile da 1 a 2 cm, può essere presa in considerazione l'emicolecemia destra solo se si associano alcuni fattori di rischio, come localizzazione della lesione alla base dell'appendice od infiltrazione neoplastica del mesenterio. Invece, se la lesione presenta un diametro > 2 cm ed è mucosecemente o se si associano aspetti istologici tipo *goblet cell* o adenocarcinoide, è necessario l'intervento di emicolecemia destra con linfadenectomia loco-regionale e legatura dei vasi all'origine, per la potenziale malignità del tumore (17,21).

Tumori neuroendocrini del colon

I carcinoidi del colon, che costituiscono meno dell'1% di tutti i tumori del colon, presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli appendicolari, con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 60%. La localizzazione prevalente è a carico del colon destro, con un rischio significativo di lesioni multifocali nella sede primitiva del tumore ed associazione con altri tumori nel 10% dei casi (17). Di solito, la diagnosi è tardiva, poiché l'ampio lume del crasso consente la crescita indisturbata del tumore con il manifestarsi dei fenomeni occlusivi solo in fase avanzata, preceduti da coliche addominali e calo ponderale. Sono frequenti metastasi linfonodali ed infiltrazione perineurale e perivascolare della radice del mesentere, in grado di determinare fenomeni di tipo infartuale per lesioni > 2 cm. La presenza di metastasi epatiche è la condizione indispensabile per il manifestarsi della sindrome da carcinoide nella malattia funzionante. Il trattamento chirurgico prevede interventi radicali di emicolectomia associati alla linfadenectomia loco-regionale. Solo in rari casi in cui il tumore sia ben differenziato, a struttura pedunculata e con diametro < 2 cm, è possibile l'asportazione in sicurezza con metodica endoscopica seguita da uno stretto *follow-up*.

Tumori neuroendocrini del retto

Il carcinoide del retto presenta una frequenza più bassa rispetto agli altri tumori neuroendocrini gastroenterici (1-2% di tutti i tumori rettali) (20). Nella sua forma benigna il carcinoide del retto si presenta di piccole dimensioni (< 1 cm), localizzato nella sottomucosa come un nodulo duro, mobile e di colore rosaceo, asportabile endoscopicamente. Nella forma maligna, in circa il 15% dei casi (22), il tumore può invece presentarsi di forma polipoide, ulcerato e di dimensioni maggiori, con caratteristiche indistinguibili dal più comune adenocarcinoma; per questo tipo di tumore è richiesto un trattamento chirurgico più aggressivo, che può anche comprendere la resezione del retto per via addomino-perineale per garantire una radicalità curativa e allo scopo di prevenire complicanze locali (23). In questi casi, si tratta di tumori particolarmente aggressivi, in grado di metastatizzare ai linfonodi regionali ed al fegato in oltre il 50% dei casi, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 10%. Il 50% dei carcinoidi del retto è asintomatico, mentre nel 18% dei casi è presente proctorragia; nel 17% dei casi sono stati descritti episodi di costipazione, mentre il dolore e il prurito sono

presenti rispettivamente nel 7% e 3% dei casi. Non sono stati invece descritti sintomi correlati con una produzione ormonale (24).

10.2 Tumori neuroendocrini insulari

Tumori neuroendocrini del pancreas

L'incidenza dei tumori neuroendocrini primitivi del pancreas è pari a 0.4 casi /100.000 individui/anno). Il trattamento chirurgico varia in rapporto alla presenza di metastasi, di solito a carico del fegato. Nel caso di un tumore pancreatico primitivo non metastatico, l'asportazione radicale della massa neoplastica si configura come curativa, ma possibile solo in una percentuale vicina al 10% dei casi. L'esplorazione dell'addome, con l'ausilio dell'ecografia intra-operatoria, ha lo scopo di identificare con precisione la sede della lesione primitiva. Nel caso di un tumore unico a carico della testa pancreatiche, il trattamento preferito è la DCP; un'eccezione a questa metodica è possibile nei casi di tumori di piccole dimensioni e con basso indice di proliferazione cellulare, che possono essere enucleati (25). Nel caso invece di un tumore unico del corpo o della coda pancreatiche, il trattamento chirurgico richiede la pancreasectomia quasi totale e distale, rispettivamente. Nel caso di lesioni pancreatiche multifocali diviene necessaria la pancreasectomia totale (26). Nella malattia avanzata con metastasi epatiche e con primitività pancreatiche resecabile per tumori a basso grado di malignità, la scelta terapeutica sul fegato sarà determinata dal numero, dimensioni e sede delle lesioni con opzioni differenti, che variano dall'epatectomia alla segmentectomia o alla metastasectomia per le singole lesioni. Le procedure citoriduttive di *debulking* possono essere vantaggiosamente impiegate nei pazienti a basso rischio anestesilogico per lesioni epatiche multifocali e con malattia funzionante allo scopo di ridurre la sindrome ormonale e per migliorare la qualità di vita del paziente (27).

Quando invece il tumore primitivo del pancreas non può essere rimosso con criterio di radicalità, l'unica opportunità consentita è di correggere un alterato transito bilio-digestivo (ittero, occlusione intestinale alta) utilizzando una metodica chirurgica (derivazione bilio-digestiva, gastroenterostomia), endoscopica (protesi biliare) o locale (derivazione biliare esterna).

Nei casi in cui non sia possibile localizzare la lesione pancreatica intra-operatorialmente, ma sono evidenti segni clinici e di laboratorio che confermano la presenza di una neuroendocrinopatia, deve essere prescritta la resezione “alla cieca” a favore del trattamento farmacologico. Ciò è particolarmente vero per l’insulinoma e per il gastrinoma, che può avere sede extra-pancreatica, tanto da riservare una speciale attenzione al cosiddetto *triangolo del gastrinoma* per lo studio della regione bilio-pancreatico-duodenale (28), in associazione alla transilluminazione endoscopica del duodeno e alla duodenotomia. La presenza di malattia residua nel gastrinoma stimata nel 40-60% dei casi deve consigliare il chirurgo ad esplorare l’intero addome allo scopo di escludere lesioni neoplastiche poco frequenti ma possibili, come per esempio a carico dell’ovaio (29).

Il tumore neuroendocrino pancreatico associato alla sindrome familiare (MEN1) per il basso livello di malignità e l’asintomaticità della malattia è usualmente trattato in modo conservativo. I tumori funzionanti costituiscono un’eccezione e richiedono un approccio chirurgico aggressivo nella malattia metastatica, necessario per migliorare la prospettiva di sopravvivenza del paziente (26).

Un capitolo a parte deve essere dedicato ai tumori non funzionanti del pancreas endocrino, che tipicamente si rendono manifesti per la presenza di sintomi secondari alla massa pancreatica (30), come emorragia digestiva da rottura di varici per infiltrazione della vena splenica, ittero ostruttivo (31), occlusione intestinale e dolore addominale (32). Questi tumori hanno dimensioni importanti, che spiegano la causa dei sintomi da occupazione di spazio.

La resezione chirurgica di queste grosse masse tumorali può richiedere una DCP od anche la pancreatectomia totale con splenectomia. La presenza di metastasi epatiche riduce la possibilità di cura.

Il trattamento del cosiddetto incidentaloma pancreatico, di solito non funzionante, varia in rapporto alle dimensioni della lesione. Infatti, per dimensioni > 2 cm di diametro è consigliata l’asportazione associata alla rimozione di eventuali lesioni metastatiche resecabili, mentre per lesioni di diametro ≤ 2 cm e con indici prognostici favorevoli, l’asportazione del tumore dovrà essere sostenuta da un reale vantaggio, in considerazione di una sopravvivenza a 15 anni anche superiore all’80% dei casi (33).

BIBLIOGRAFIA

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. *WHO, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2000*
2. Godwin JD. Carcinoid tumours. An analysis of 2837 cases. *Cancer 1975; 36:560-9*
3. Mc Donald RA. A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. *Am J Med 1956; 21(6):867-78*
4. Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumours. *Am J Surg Pathol 1995; 19(S1):S20-9*
5. Rindi G, Bordi C, Rapper S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg 1996; 20:168-72*
6. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion 1995; 56:455-62*
7. Ahlman H, Kölby L, Lundell L, Olbe L, Wängberg B, Granérus G, Grimelius L, Nilsson O. Clinical management of gastric carcinoid tumors. *Digestion 1994; 55(3):77-85*
8. Norton JA. Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumour. *Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19(5):699-704*
9. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg 2004; 239(5):617-25, discussion 626*
10. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, Celik I, Kann PH, Rothmund M. Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg 2005; 242(6):757-64, discussion 764-66*
11. Norton JA. Intra-operative procedures to localize endocrine tumours of the pancreas and duodenum. *Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31(suppl 2):5195-97*
12. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Büchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol 2005; 20(5):676-81*
13. Laimore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, Gillanders WE, Norton JA, Doherty GM. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg 2000; 231(6):909-18*
14. Soga J, Yakuma Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exper Clin Cancer Res 1999; 18(2):133-41*
15. Stinner B, Kisker O, Zielke A, Rothmund M. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg 1996; 20:183-8*

16. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79:813-29
17. Sutton R, Doran HE, Williams EM, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, Campbell F, Raraty MG, Ghaneh P, Hartley M, Poston GJ, Neoptolemos JP. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(4):469-81
18. Box JC, Watne AL, Lucas GW. Small bowel carcinoid: review of a single institution experience and review of the literature. *The American Surgeon* 1996; 62:280-6
19. Öhrvall U, Eriksson B, Juhlin C, Karacagil S, Rastad J, Hellman P, Åkerström G. Method for dissection of mesenteric metastases in mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 2000; 24:1402-8
20. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59
21. Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5):729-38
22. Quaedvlieg PFHJ, Visser O, Lamers CBHW, Janssen-Heijnen MLG, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. *Ann Oncol* 2001; 12:1295-300
23. Schindl M, Niederle B, Hafner M, Teleky B, Langle F, Kasterer K, Schofl R. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg* 1998; 22(6):628-34
24. 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, III edizione:293-344
25. Falconi M, Bonora A, Bassi C, Contro S, Marcucci L, Marchiori G, Talamini A, Scarpa P, Pederzoli P. Non-functioning pancreatic endocrine tumours. In: Dervenis, CG, Bassi C (eds), *Pancreatic Tumors*. Thieme Verlag, Stuttgart 2000, 354-61
26. Modlin IM, Schmid SW, Tang LH, Farhadi J, Buchler M. Endocrine tumors of the pancreas. In: Dervenis CG, Bassi C (eds), *Pancreatic Tumors*. Thieme Verlag, Stuttgart 2000, 332-53
27. Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patient with advanced disease. *Digestion* 1994; 55(3):98-103
28. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147:25-31
29. Maton PN, Macken SM, Norton JA, Gardner JD, O’Dorisio TM, Jensen RT. Ovarian carcinoma as a cause of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1989; 97:464-7
30. Fitzgerald TL, Smith AJ, Ryan M, Atri M, Wright FC, Law CH, Hanna SS. Surgical treatment of incidentally identified pancreatic masses. *Can J Surg* 2003; 46 (6):413-8

31. Samonakis DN, Quaglia A, Joshi NM, Tibballs JM, Nagree A, Triantos CK, Davies N, Standish R, Dhillon AP, Davidson BR, Burroughs AK, Caplin ME. Obstructive jaundice secondary to neuroendocrine tumour in a patient with von Recklinghausen's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(11):1229-32
32. McLoughlin JK, Kuhn JA, Lamont JT. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7(5):355-64
33. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, Delle Fave GF, Panzuto F, Scarpa A, Falconi M. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2008; 19(5):903-8

11.0 APPROCCIO CHIRURGICO ALLE METASTASI EPATICHE: RESEZIONE E TRAPIANTO DI FEGATO

Le metastasi epatiche da tumori neuroendocrini rappresentano uno dei settori dell'oncologia dove più vivo è l'interesse della chirurgia, non solo per la possibilità di ottenere un controllo efficace della malattia già in fase metastatica, ma anche per la concreta possibilità di raggiungere, in casi selezionati, la guarigione definitiva. Alla tradizionale e consolidata chirurgia resettiva del fegato si è aggiunta, negli ultimi anni, la prospettiva offerta dal trapianto epatico, che permette la rimozione in blocco di tutto il fegato e di tutte le localizzazioni secondarie in esso contenute. Infatti, con il trapianto sembra ampliarsi, oltre ogni precedente limite, il margine di radicalità ottenibile su queste neoplasie metastatiche al fegato.

E' doveroso però ricordare, che non esiste alcuna prova che l'ampliamento della radicalità oncologica ottenibile con il trapianto si rifletta in un significativo prolungamento della sopravvivenza dei pazienti o del periodo libero da recidiva. Al contrario, col crescere di una diffusa sensibilità gestionale, che valuta con attenzione costi e benefici di procedure molto complesse, non poche sono le perplessità nei confronti di interventi come il trapianto di fegato, se condotti al di fuori di studi clinici controllati.

Sulla base dell'esperienza ormai acquisita nei Centri di Riferimento, è oggi possibile poter proporre alcuni comportamenti clinici univoci, che favoriscano la migliore selezione dei pazienti e che siano garanzia di omogeneità della casistica e quindi di prevedibilità dei risultati.

11.1 Razionale terapeutico per resezione o trapianto

I tumori neuroendocrini (NET) del tratto digerente si presentano alla prima diagnosi clinica già in fase metastatica, in una percentuale di casi che varia dal 40% all'80% (1). Globalmente, il fegato è la sede elettiva di metastasi (46-93% dei casi), seguito dall'osso (12-20%) e dal polmone (8-10%).

L'evento metastasi epatica è di decisiva importanza nella storia naturale dei pazienti affetti da queste neoplasie, in particolare per i NET la cui primitività è riscontrabile nel tratto gastroenterico.

Per il tratto di apparato digerente compreso tra il digiuno e il cieco (derivazione embrionale dall'intestino medio: *midgut*), il drenaggio venoso del tumore primitivo è di pertinenza del circolo portale che rappresenta, quindi, la base anatomica della diffusione elettiva delle metastasi al fegato. Per i NET gastroenterici primitivi a drenaggio portale (ovvero del duodeno, pancreas, digiuno, ileo, colon destro, trasverso e discendente sino al retto superiore) il fegato è da considerarsi, pertanto, il “primo livello” di diffusione metastatica per via ematogena. Nel caso di primitività a drenaggio sistemico o misto (tratto digerente superiore ed inferiore), il fegato è invece solo una delle molte stazioni in cui la diffusione del tumore può manifestarsi, anche se spesso di entità più rilevante.

Di fatto, le metastasi epatiche rappresentano la principale causa di morte nei pazienti affetti da NET (2-4) e l'80% dei pazienti che muore di questa neoplasia ha nel fegato l'unica sede di diffusione metastatica.

La storia naturale dei pazienti affetti da metastasi epatiche da NET è in genere lunga e, nella gran parte dei casi, meno aggressiva di quanto osservabile per le molto più comuni metastasi da carcinoma coloretale. La sopravvivenza mediana dei pazienti con metastasi epatiche da NET è mediamente di 38 mesi, con un'importante differenza basata sulla possibile presenza di sindrome ipersecretiva (sindrome da carcinoide), di per sé un fattore prognostico negativo. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con sindrome è del 21% rispetto al 20-40% di quella dei casi asintomatici (5).

E' importante far rilevare, a questo proposito, che ogni proposta terapeutica medica e/o chirurgica riferita a questi tumori deve confrontarsi con il dato acquisito di sopravvivenze molto lunghe, osservabili spesso anche senza trattamenti specifici.

E' noto che non più del 10-25% dei casi di metastasi epatiche da NET gastroenterici può essere sottoposto a chirurgia epatica resettiva e che di fatto, la resezione chirurgica delle metastasi multiple è da considerarsi un intervento palliativo, poiché la permanenza di neoplasia residua dopo resezione è da considerarsi la regola (3,6).

Non è raro, peraltro, osservare interventi chirurgici non radicali, ovvero con macroscopici residui di malattia. Tale chirurgia di “citoriduzione” (*debulking*) deve sempre essere valutata con attenzione e soppesata con il rischio di complicanze post-operatorie e con l'effettivo risultato a distanza, che spesso non è brillante. Esiste un consenso abbastanza diffuso che la chirurgia cito-riduttiva possa

essere eseguita su pazienti con grave sindrome paraneoplastica, in cui l'asportazione di gran parte della malattia può migliorare significativamente il controllo dei sintomi e di conseguenza, la qualità di vita.

A partire dalla classica descrizione di Carty (3) è comunque assodato che anche la citoreduzione chirurgica più "aggressiva" (rimozione di oltre il 90% della massa neoplastica) non è in grado di fornire significativi vantaggi in termini di sopravvivenza globale.

Un ulteriore fattore prognostico delle metastasi da NET è rappresentato dal sottotipo istologico della neoplasia primitiva (vedi cap. 2) e dalle sue caratteristiche di diffusione loco-regionale, classicamente riassunte nei parametri di sede, dimensioni, rapporti anatomici con le strutture vicine, coinvolgimento linfonodale oltre che della citata differenziazione basata sul drenaggio venoso, portale o sistemico. Tutti questi elementi devono essere attentamente considerati nella programmazione di un intervento chirurgico, che abbia finalità "curativa" ovvero "radicale" su tutte le sedi, non solo epatiche, di malattia (1,4,7).

E' importante sottolineare che la bonifica delle sedi extra-epatiche di diffusione dei NET gastroenterici si è affermata, negli ultimi anni, come condizione necessaria (anche se non sufficiente) ad un trapianto di fegato (2,5,8,51).

Notoriamente, all'impostazione "curativa" dell'uso del trapianto si contrappone quella che considera il trapianto come una procedura "di salvataggio" per casi molto avanzati, per i quali l'estensione delle metastasi, l'imponenza dei sintomi, nonostante i trattamenti e la prognosi infausta a breve termine rappresentano l'indicazione all'intervento di asportazione totale del fegato (9).

Per molte ragioni facilmente intuibili, nella nostra realtà nazionale siamo indotti a preferire la prima opzione alla seconda (vedi di seguito).

Al momento, la rarità della patologia primitiva e metastatica da NET che giunge alla valutazione chirurgica spiega la mancanza di studi prospettici sull'argomento e quindi la mancanza di livelli di evidenza definitivi sull'efficacia sia della resezione sia del trapianto (1,3,10,11). La quasi totalità delle piccole serie mono-istituzionali e delle valutazioni retrospettive dei Centri maggiori è riassunta nelle Tabelle 1 e 2. Il dato che emerge è che, se possibile, l'intervento chirurgico debba essere comunque perseguito, sia per limitare la gravità dei sintomi e quindi per migliorare la qualità di vita del

paziente, sia per puntare ad un verosimile miglioramento prognostico rispetto alla sopravvivenza attesa (12-15).

Il peso tecnico delle procedure proponibili sul fegato e la tipologia generale dei pazienti con malattia tumorale metastatica consigliano in ogni caso che l'intervento chirurgico sia sempre eseguito in Centri di alta qualificazione, come parte di una strategia collegiale elaborata nell'ambito di gruppi multi-disciplinari dedicati (16).

Tabella 1 Risultati delle resezioni di metastasi epatiche da tumori neuroendocrini (Revisione letteratura 1957-2007)

Autore	Periodo (anni)	N° pz.	Istologia		Chirurgia		Mortalità operatoria %	Sopravvivenza paziente	Sopravvivenza libera da malattia
			CAR	NCAR	Curativa	Palliativa			
Martin ⁽¹⁹⁾	-	5	5	-	4	1	0	46 mesi (mediana)	NR
Danforth ⁽²⁰⁾	1957-82	1	-	1	1	0	0	11 anni	5 anni
Norton ⁽¹²⁾	1975-85	5	-	5	4	1	0	80% a 30 mesi	NR
Makridis ⁽¹³⁾	1979-89	6	6	-	-	6	0	30 mesi (mediana)	NR
McEntee ⁽¹⁴⁾	1970-89	37	24	13	17	20	2,7	85% a 20 mesi	NR
Søreide ⁽¹⁵⁾	1960-89	4	4	-	1	3	-	139 mesi (mediana)	NR
Carty ⁽³⁾	1982-91	17	-	17	13	4	0	79% a 5 anni	22% a 5 anni
Que ⁽⁷⁾	1984-92	74	50	24	28	46	2,7	73% a 4 anni	36% a 4 anni*
Dousset ⁽²¹⁾	1986-94	17	10	7	12	5	5,9	46% a 5 anni	36% a 5 anni
Chen ⁽²²⁾	1984-95	15	5	10	15	-	0	73% a 5 anni	25% a 2 anni*
Chamberlain ⁽⁶⁾	1992-98	34	14	20	15	19	6	76% a 5 anni	NR
Jaecck ⁽⁴⁰⁾	1986-98	13	5	8	13	-	0	68% a 6 anni	69% a 3 anni
Yao ⁽⁴¹⁾	1992-00	16	8	8	16	-	0	73% a 5 anni	42% a 5 anni
Sarmiento ⁽⁴²⁾	1977-98	170	120	50	75	95	1,2	35% a 10 anni	16% a 5 anni
Roth ⁽⁴³⁾	1980-02	9	9	-	6	-	0	89% a 5 anni	NR
Norton ⁽⁴⁴⁾	1995-03	16	13	5	16	-	0	82% a 5 anni	NR
INT Milano	1987-07	42	32	10	42	-	0	86% a 5 anni 58% a 8 anni	37% a 5 anni 22% a 8 anni

* dato estrapolato dalle curve pubblicate

CAR: carcinoide; NCAR: non carcinoide NR: non riportato

Età media dei pazienti nelle serie riportate: 56 anni

Tabella 2 Risultati del trapianto di fegato (OLT) per metastasi epatiche da tumori neuroendocrini (Revisione letteratura: 1970-2007)

Autore	N° pazienti	Istologia		Pazienti con sintomi (%)	Drenaggio venoso Tumore primitivo		CT pre-OLT (%)	Intervallo medio tra diagnosi e OLT (mesi)	Sopravvivenza Globale	Sopravvivenza libera da tumore
		CAR	NCAR		Portale (%)	Sistemico (%)				
Ringe ⁽²⁶⁾	3	2	1	66	100		NR	NR	66% a 1 anno	
Arnold ⁽²⁴⁾	4	2	2	50	50	50	75	27	50% a 1 anno	
Makowka ⁽⁴⁾	5	2	3	40	100		20	12	60% a 1 anno	
Mieles ⁽²⁷⁾	3	3	-	NR	100		NR	NR	66% a 1 anno	
Olthoff ⁽²⁸⁾	1	-	1	NR	100		0	NR	85% a 1 anno	85% a 1 anno
Bramley ⁽²⁹⁾	1	-	1	100	100		100	NR		
Alsina ⁽²⁵⁾	2	1	1	NR	100		NR	NR		
Gulanikar ⁽³¹⁾	1	1	-	100	100		NR	NR		
Lobe ⁽³²⁾	1	-	1	100	100		100	NR		
Frilling ⁽³³⁾	1	1	-	100		100	NR	NR		
Schweizer ⁽³⁰⁾	3	1	2	NR	75	25	NR	NR	100% a 1 anno	33% a 1 anno
Curtiss ⁽³⁴⁾	3	-	3	33%	100		67	NR	100% a 1 anno	100% a 1 anno
Iwatsuki ⁽¹¹⁾	22	NR	NR	NR	NR		NR	NR		45% a 1 anno
Routley ⁽³⁵⁾	11	6	5	NR	NR		NR	NR	57% a 1 anno	45% a 1 anno
Anthuber ⁽¹⁰⁾	4	2	2	NR	75	25	75	18	0% a 3 anni	
Dousset ⁽²¹⁾	9	4	5	66	90	10	NR	36	33% a 1 anno	33% a 1 anno
Lang ⁽⁹⁾	12	NR	NR	58	90	10	58	28	75% a 1 anno	42% a 1 anno
Le Treut ⁽¹⁸⁾	31	15	16	55	84	16	84	19	36% a 5 anni	17% a 5 anni
Lehnert* ⁽³⁷⁾	103	36	67	42			38	NR	47% a 5 anni	24% a 5 anni
Fernandez ⁽⁴⁶⁾	5	2	3	33	100		100	11	80% a 2 anni	40% a 2 anni
Rosenau ⁽⁴⁷⁾	19	6	10	90	100		n.a.	NR	80% a 5 anni	21% a 5 anni
Cahlin ⁽⁴⁸⁾	10	4	6	40	89	20	0	NR	80% a 1 anno	50% a 3 anni
Florman ⁽⁴⁹⁾	11	3	8	100	91	9	n.a.	NR	36% a 5 anni	9% a 5 anni
V.Vilsteren ⁽³⁹⁾	19	8	11	32	100		47	NR	87% a 1 anno	77% a 1 anno
Olausson ⁽⁴⁵⁾	15	4	11	40	93	7	NR	NR	90% a 5 anni	20% a 5 anni
Marin ⁽⁵⁰⁾	10	5	5	50	80	20	NR	NR	57% a 3 anni	33% a 3 anni
INT Milano	26	21	5	10	100		55	8	92% a 5 anni	78% a 5 anni

CAR: carcinoide, NCAR: non carcinoide, CT: chemioterapia, NR: non riportato

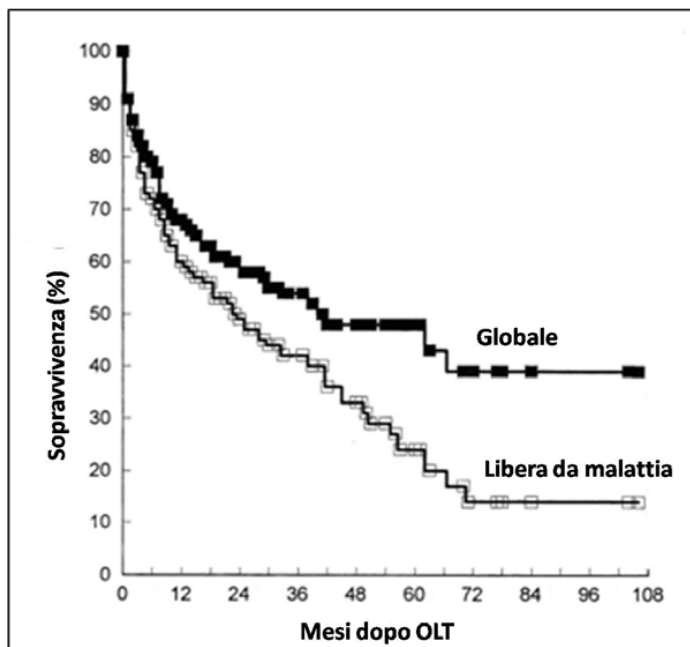
Lehnert *: lavoro di revisione della letteratura precedente, Età mediana dei pazienti: 48 anni, *Follow-up* mediano delle serie riportate compreso tra 5 e 103 mesi

11.2 Criteri di selezione e risultati

Non esistono studi comparativi sull'impatto da resezione o trapianto per stadi simili di metastatizzazione epatica da NET. In estrema sintesi però alcuni dati sono acquisiti:

1. i risultati delle resezioni chirurgiche sono validati da più lunghi periodi di osservazione post-intervento rispetto a quelli del trapianto, per i diversi periodi storici, in cui le due strategie chirurgiche sono entrate nella pratica clinica ovvero a partire dalla fine degli anni '70 o dalla fine del decennio successivo rispettivamente;
2. lo stadio clinico dei pazienti sottoposti a resezione epatica con intenti di radicalità è mediamente meno avanzato rispetto ad un candidato a trapianto di fegato. Il 95% dei casi di NET metastatici sottoposti a resezione epatica curativa presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano tra il 1987 ed il 2007 era portatore di metastasi epatica singola o di lesioni coinvolgenti $\leq 50\%$ del fegato, mentre nella serie di pazienti trapiantati oltre il 20% aveva un coinvolgimento sub-totale del fegato (17);
3. il numero di pazienti analizzati negli studi condotti negli ultimi 20 anni oscilla tra 5 e 20 ed il totale dei casi sottoposti a resezione (curativa o palliativa) per metastasi da NET ammonta a poche centinaia. Superiore è il numero di pazienti sottoposti a trapianto. La casistica più numerosa è quella di Lehnert con 103 pazienti (Figura 1) (37), seguita da quella di Le Treut con 33 pazienti raccolti nei Centri Trapianto Francesi (18).

Figura 1 Sopravvivenza globale e libera da malattia in 103 pazienti sottoposti a trapianto di fegato per metastasi da tumore neuroendocrino



Modificata da Lehnert et al., *Transplantation* 1998 (37)

L'esperienza terapeutica degli interventi di resezione e trapianto è dunque molto dispersa, con pochi Centri di riferimento in grado di esprimere casistiche consistenti. Vi è da aggiungere, comunque, che l'esperienza trapiantologica in questo settore è in crescita, visto che nel Registro Europeo dei Trapianti di Fegato (ELTR), il numero di casi eseguiti per neoplasie metastatiche (quasi tutte da NET) rappresenta pur sempre il 7% del totale dei trapianti di fegato eseguiti con indicazione oncologica in Europa.

4. Dalla revisione della letteratura, emerge che l'età media dei pazienti sottoposti a resezione (5^a-6^a decade) è in genere più avanzata di quella dei pazienti sottoposti a trapianto (2^a-4^a decade). Su questo fatto, oltre allo stadio di malattia e al tipo di indicazione chirurgica, pesano considerazioni di ordine medico generale (riferibili ad esempio, alla maggiore frequenza di

controindicazioni a trapianto per altre patologie concomitanti, in età più avanzate) o legate alla disponibilità generale del paziente o ancora a motivi di ordine etico ed organizzato (che tende a favorire ad esempio a parità di indicazioni, i pazienti più giovani).

Resezioni Epatiche

In Tabella 1 sono riassunti i risultati delle più importanti serie di resezioni epatiche per NET metastatici al fegato (3,6,7,12-15,19-22, 39-44).

Mentre il numero dei casi operati è sempre noto, quasi mai è disponibile il numero totale dei pazienti osservati o valutati per l'intervento. Questo fatto, aggiunto all'evidenza che all'Istituto Nazionale dei Tumori (INT) meno del 9% dei pazienti con metastasi epatiche da NET vengono avviati a procedure chirurgiche, evidenzia l'importanza di una riconsiderazione dei criteri di selezione dei pazienti.

E' comunque evidente che, pur senza criteri specifici definiti a priori, le sopravvivenze dei pazienti sottoposti a resezione epatica sono lusinghiere e superiori all'80% a cinque anni (range: 46-100%), con una mediana di sopravvivenza, che appare ben superiore a quella dei casi non operabili.

A conferma del dato generale di buona prognosi a distanza del paziente sottoposto a resezione epatica per metastasi da NET, contribuisce l'ormai assodata bassa mortalità peri-operatoria, che nei Centri maggiori è oggi assestata ben al di sotto del 3% (40) ed il fatto che in almeno il 45% delle resezioni, l'intervento è giudicato palliativo *ab-initio* (6), cioè con residui di malattia macroscopici.

Ben diverso appare il risultato in termini di sopravvivenza libera da tumore che a cinque anni dall'intervento resettivo, anche nella nostra esperienza, non è maggiore del 34% (range: 22-44%).

Il complesso di tali risultati conferma dunque che la resezione chirurgica di metastasi multiple da NET è da considerarsi un intervento tanto efficace quanto sostanzialmente non risolutivo, vista la scontata persistenza di focolai residui di neoplasia microscopica (1,3,6,14).

Il bagaglio tecnico a disposizione per gli interventi di chirurgia epatica si è comunque molto arricchito negli ultimi anni grazie alle tecniche mini-invasive di esplorazione addominale, sia video sia eco-assistite. Come dimostrato per le metastasi epatiche da tumori del colon-retto, l'approccio video-ecolaparoscopico può arrivare ad evidenziare, in

almeno il 30-40% dei casi, le sedi occulte di diffusione metastatica, evitando interventi ad addome aperto e/o resezioni che abbiano scarse o nessuna *chance* di radicalità oncologica (23).

Trapianto di Fegato

Le metastasi da NET rappresentano a tutt'oggi l'unica indicazione oncologica condivisa al trapianto di fegato per una malattia neoplastica in fase metastatica.

Il trapianto è, di fatto, il trattamento più radicale possibile sul fegato anche se, nel caso delle metastasi da NET, soffre tuttora di limiti connessi alla mancanza di fattori prognostici e di criteri di selezione pre-operatori.

Si può peraltro affermare che il trapianto di fegato è una terapia proponibile per casi selezionati di metastasi epatiche da NET, con un'aspettativa generale di sopravvivenza intorno al 50% a cinque anni dall'intervento ed una sopravvivenza libera da tumore del 24% (Tabella 2 e Figura 1) (4,9-11,18,24-39,45-50).

Dall'analisi statistica retrospettiva sui pazienti sottoposti a trapianto emergono alcuni fattori prognostici che incidono favorevolmente sull'esito a distanza dell'intervento e che devono essere ricordati:

- l'età inferiore a 55 anni;
- il tumore primitivo localizzabile nel tratto gastroenterico (drenaggio portale);
- il buon controllo della sindrome e/o la risposta terapeutica (stabilizzazione di malattia) con l'impiego di trattamenti medici nella fase pre-trapianto (chemioterapia e/o analoghi della somatostatina);
- il tipo istologico del carcinoide o, per meglio dire sulla base delle nuove classificazioni, i tumori neuroendocrini a basso grado di malignità;
- l'assenza di contemporaneità tra il trapianto e altri interventi complessi eseguiti nello stesso tempo chirurgico (in particolare le resezioni del pancreas o le altre demolizioni di organi sovramesocolici eseguiti assieme al trapianto epatico).

A tali fattori riconosciuti dalla letteratura, presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano si sono aggiunte due condizioni che si è sempre ritenuto di dover perseguire a priori:

- lo stadio di diffusione metastatica limitato a $\leq 50\%$ del parenchima epatico;

- l'asportazione della neoplasia primitiva e del suo drenaggio linfonodale con criteri di radicalità oncologica almeno 6 mesi prima del trapianto ("azzeramento" a priori della malattia tumorale extra-epatica).

Di fatto, si è arrivati all'elaborazione di una serie di "Criteri di Selezione per Trapianto", in caso di metastasi da tumori neuroendocrini, che vengono elencati in Tabella 3 (51).

L'indicazione a trapianto di fegato secondo i "Criteri di Milano", in pazienti portatori di metastasi epatiche da neoplasie neuroendocrine, consente di poter proporre una procedura complessa, costosa e limitata solo a pazienti che abbiano ragionevoli *chances* di guarigione, evitando la sostituzione del fegato metastatico a solo scopo palliativo. Per ovvie ragioni etiche, mediche e gestionali, una procedura come il trapianto epatico non é infatti proponibile su larga scala per un tumore comunque metastatico, senza una precisa selezione dei pazienti.

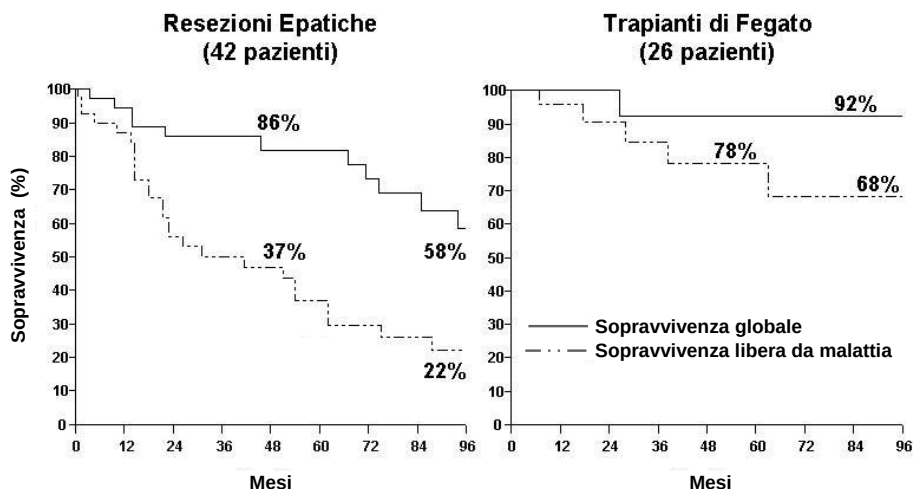
Tabella 3 Indicazione a trapianto di fegato in pazienti portatori di metastasi epatiche da neoplasia neuroendocrina a basso grado e a primitività gastroenterica (Criteri di Selezione INT-Milano)

<i>Criteri di Inclusione</i>
1. Tumore primitivo ad esclusiva origine gastroenterica e drenaggio portale (<i>midgut</i>); 2. istologia carcinoide (tumore neuroendocrino a basso grado) con o senza sindrome; 3. asportazione curativa del tumore primitivo e del corrispondente drenaggio linfatico in una procedura chirurgica separata dal trapianto (radicalizzazione extraepatica di malattia); 4. coinvolgimento metastatico del parenchima epatico $\leq 50\%$; 5. risposta terapeutica o stabilizzazione della neoplasia durante il trattamento medico-chemioterapico pre-trapianto; 6. età < 55 anni.
<i>Criteri di Esclusione</i>
1. Carcinoma a piccole cellule e neoplasie ad alto grado (istotipi non carcinoidi, quali insulinoma, glucagonoma ecc.); 2. presenza di altra patologia medico-chirurgica che controindichi il trapianto; 3. altra neoplasia pregressa; 4. estensione della malattia a sedi extraepatiche (linfonodi non ilari epatici o metastasi a distanza); 5. malattia <i>non-responder</i> alla terapia medica e/o in rapida progressione.

Casistica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

L'applicazione pratica dei principi sino ad ora descritti ha portato ai risultati riassunti in Figura 2 e nelle ultime righe delle Tabelle 1 e 2, dove la casistica dell'Istituto Nazionale Tumori è posta a paragone con quanto sino ad oggi pubblicato sull'argomento.

Figura 2 Risultati di resezioni epatiche con intento curativo (follow-up mediano: 86 mesi) e trapianto di fegato (follow-up mediano: 54 mesi) per metastasi da neoplasie neuroendocrine del tratto gastroenterico (1987-2007)



In un arco temporale di vent'anni, all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano sono state eseguite 42 resezioni epatiche con finalità curative e 26 trapianti con i criteri indicati, in pazienti affetti da metastasi epatiche da NET a partenza gastroenterica.

Per le resezioni epatiche, si conferma che oltre l'85% dei casi sopravvive a cinque anni dall'intervento, mentre dopo dieci anni la percentuale dei pazienti vivi si abbassa a poco meno del 60%. Tale risultato, ottenuto su tumore solido metastatico, conferma la validità dell'indicazione chirurgica resettiva nel trattamento delle metastasi da NET anche se, come ricordato in precedenza, la probabilità di eradicare definitivamente la malattia è molto bassa. Di fatto,

solamente 2 pazienti su 10 sono liberi da tumore a distanza di dieci anni dall'intervento resettivo eseguito sul fegato con finalità curative. Per i trapianti epatici, il dato acquisito di circa il 90% di sopravvivenza a 8 anni dall'intervento è interessante soprattutto perché mantenuto stabile anche a lunga distanza dall'intervento, differenziandosi così da quanto osservato dopo resezione epatica, dove il numero di recidive continua a crescere progressivamente nel tempo. La percentuale di pazienti libera da recidiva e, quindi, potenzialmente guariti è nel caso dei trapianti del 68% a 8 anni dall'intervento.

Anche se applicate a gruppi di pazienti non paragonabili, le differenze evidenziate in Figura 2 tra le sopravvivenze osservate dopo resezione o trapianto sono statisticamente significative ed enormemente migliori rispetto a quelle ipotizzabili in assenza di intervento chirurgico. Tale risultato conferma indirettamente che i criteri di selezione proposti per i potenziali candidati a trapianto con metastasi epatiche da NET, sono i principali responsabili di un risultato a lunga distanza sino ad oggi, mai raggiunto.

11.3 Conclusioni

- Dal complesso dei risultati dell'esperienza internazionale e di quella dell'INT-Milano, deve essere ribadito il ruolo chiave della chirurgia epatica, sia resettiva sia di trapianto, nella programmazione terapeutica e nel possibile trattamento a lungo termine dei pazienti portatori di metastasi epatiche da neoplasie neuroendocrine.
- Gli eccellenti risultati di sopravvivenza post-chirurgica sono controbilanciati dal fatto che i pazienti eleggibili a chirurgia sono una minoranza. E' comunque chiaro che i pazienti sottoposti a resezione od a trapianto con finalità curative godono di ottime sopravvivenze a lungo termine, verosimilmente molto migliori di quanto ottenibile con la sola terapia medica.
- La condivisione di criteri di selezione per le varie opzioni chirurgiche e l'integrazione con i tradizionali approcci dell'oncologia medica rimangono la chiave del possibile successo terapeutico sul paziente.

- In generale, le resezioni per metastasi epatiche da NET sono interventi non-radicali nella maggior parte dei casi. E' pur vero però che, soprattutto nei pazienti oltre la 5^a decade d'età, a patto di eseguire un'adequata selezione pre-chirurgica ed intra-operatoria (*staging* mini-invasivo), è possibile ottenere ottime sopravvivenze anche a oltre un decennio dalla resezione.
- Il trapianto di fegato appare una procedura in grado di estendere i margini di radicalità oncologica, comunemente raggiunti dalle resezioni epatiche. Il trapianto di fegato può essere proposto solo a pazienti per cui sia chiara una finalità di cura e non solo una palliazione.
- Fattore decisivo sul risultato a distanza è la qualità e l'esperienza dei Centri impegnati in questo settore e la multidisciplinarietà delle strategie disegnate per ogni singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Jensen RT, Norton JA. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of Oncology*, 5th ed Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;1704-1723
2. Moertel CG. An Odissey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5:1503-1522
3. Carty SE, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 1992; 112:1024-1032
4. Makowka L, Tzakis A, Mazzaferro V, Teperman L, Demetris AJ, Iwatsuki S, Starzl TE. Transplantation of the liver for metastatic endocrine tumors of the intestine and pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168:107-111
5. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors. A condense overview of diagnoses and treatment. *Ann Oncol* 1999; 10(suppl 2):S3-S8
6. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190:432-445
7. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 10:36-43

8. Ahlman H, Westberg G, Wängberg B, Nilsson O, Tylén U, Scherstén T, Tisell LE. Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. *World J Surg* 1996; 20:196-202
9. Lang H, Oldhafer KJ, Weimann A, Schlitt HJ, Scheumann GF, Fleming P, Ringe B, Pichlmayr R. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 1997; 225:347-354
10. Anthuber M, Jauch KW, Briegel J, Groh J, Schildeberg FW. Results of liver transplantation for gastroenteropancreatic tumor metastases. *World J Surg* 1996; 20:73-76
11. Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Selby R, Starzl TE. Liver transplantation for metastatic hepatic malignancies. *Hepatology* 1993; 18:A723
12. Norton JA, Sugarbaker PH, Doppman JL, Welsley RA, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Aggressive resection of metastatic disease in selected patients with malignant gastrinoma. *Ann Surg* 1986; 203:353-359
13. Makridis C, Öberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Lörelus LE, Akerström G. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990; 14:377-386
14. McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108:1091-1096
15. Søreide O, Berstad T, Bakka A, Schrumpf E, Hanssen LE, Engh V, Bergan A, Flatmark A. Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors. *Surgery* 1992; 111:48-54
16. Miller CA, Ellison EC. Therapeutic alternatives in metastatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7:863-879
17. Doci R, Gennari L, Bignami F, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One-hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78:797-801
18. Le Treut Y, Delpero J, Dousset B, Cherqui D, Segol D, Manton G, Hannoun L, Benhamou G, Launois B, Boillot O, Domergue J, Bismuth H. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 4:355-364
19. Martin JK, Moertel CG, Adson MA, Schutt AJ. Surgical treatment of functioning metastatic carcinoid tumors. *Arch Surg* 1983; 118:537-542
20. Danforth DN, Gorden P, Brennan MF. Metastatic insulin-secreting carcinoma of the pancreas: clinical course and the role of surgery. *Surgery* 1984; 96:1027-1037
21. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y. Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg* 1996; 20:908-915

22. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998; 187:88-93
23. Rausen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Barkhof F, Doesburg T, Meijer S. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 230:31-37
24. Arnold JC, O'Grady JG, Bird GL, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for primary and secondary apudomas. *Br J Surg* 1989; 76:248-249
25. Alsina AE, Bartus S, Hall D. Liver transplant for metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:533-537
26. Ringe B, Wittekind C, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancies. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989; 209:88-98
27. Miele L, Todo S, Tzakis A, Starzl TE. Treatment of upper abdominal malignancies with organ cluster procedures. *Clin Transplant* 1990; 4:63-67
28. Olthoff KM, Millis JM, Rosove MH, Goldstein LI, Ramming KP, Busuttil RW. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? *Arch Surg* 1990; 125:1261-1268
29. Bramley PN, Lodge JPA, Loraowssky MS, Giles GR. Treatment of metastatic Vipoma by liver transplantation. *Clin Transplant* 1990; 4:276-278
30. Schweizer RT, Alsina AE, Rosson R, Bartus SA. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 1993; 25(2):1973
31. Gulanikar AC, Kotylak G, Bitter-Suermann H. Does immunosuppression alter the growth of metastatic liver carcinoid after orthotopic liver transplantation? *Transplant Proc* 1991; 23:2197-2198
32. Lobe TE, Vera SR, Bowman LC, Fontanesi J, Britt LG, Gaber AO. Hepaticopancreaticogastroduodenectomy with transplantation for metastatic islet cell carcinoma in childhood. *J Pediatr Surg* 1992; 27:227-229
33. Frilling A, Rogiers X, Knofel WT, Broelsch CE. Liver transplantation for metastatic carcinoid tumors. *Digestion* 1994; 55:104S-106S
34. Curtiss SI, Mor E, Schwartz M, Sung MW, Hytioglou P, Thung SN, Sheiner PA, Emre S, Miller CM. A rationale approach to the use of hepatic transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 1995; 180:184-187
35. Routley D, Ramage JK, McPeake J, Tan KC, Williams R. Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transpl Surg* 1995; 1:118-121

36. Dousset B, Houssin D, Soubrane O, Boillot O, Baudin F, Chapuis Y. Metastatic endocrine tumors: is there a place for liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1995; 1:111-117
37. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66:1307-1312
38. Blonski WC, Reddy KR, Shaked A, Siegelman E, Metz DC. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7676-7683
39. Van Vilsteren FGI, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, Hobday TJ. Liver transplantation for gastropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006; 12:448-456
40. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, Wolf P. Hepatic metastases of gastropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg* 2001; 25:689-692
41. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, Benson AB, Rao S, Joehl RJ. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001; 130:677-682
42. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical Treatment of Neuroendocrine Metastases to the Liver: A Plea for Resection to Increase Survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197:29-37
43. Roth T, Marmorale A, Gavelli A, Huguet C. The surgical treatment of liver metastasis of carcinoid tumors. *Ann Chir* 2002; 127:783-785
44. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003; 134:1057-65
45. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wangberg B, and Ahlman H. Orthotopic Liver or Multivisceral Transplantation as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Liver Transpl* 2007; 13:327-333
46. Fernandez JA, Robles R, Marin C, Hernandez Q, Sanchez Bueno F, Ramirez P, Rodriguez JM, Lujan JA, Navalón JC, Parilla P. Role of liver transplantation in the management of metastatic neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 2003; 35:1832-1833
47. Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, Klempnauer J, Manns MP, Boeker KH. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002; 15:386-394
48. Cahlin C, Friman S, Ahlman H, Backman L, Mjornstedt L, Lindner P, Herlenius G, Olausson M. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor disease. *Transplant Proc* 2003; 35:809-810

49. Florman S, Toure B, Kim L, Gondolesi G, Roayaie S, Krieger N, Fishbein T, Emre S, Miller C, Schwartz M. Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:208-212
50. Marin C, Robles R, Fernández JA, Bueno FS, Ramírez P, Miras M, Parrilla P. Role of Liver Transplantation in the Management of Unresectable Neuroendocrine Liver Metastases. *Transplant Proc* 2007; 39:2302-2303
51. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007; 47:454-475

12.0 TERAPIE LOCO-REGIONALI

Il decorso naturale dei tumori neuroendocrini (NET) è spesso descritto come indolente, ma circa il 75% di essi sviluppa metastasi epatiche, con una frequenza che è indipendente dalla sede primitiva della neoplasia. Il 50% dei NET presenta metastasi alla diagnosi ed in un'elevata percentuale dei casi, le metastasi epatiche comportano sindromi da iperincrezione di ormoni, oltre alla progressiva sostituzione epatica, con conseguente deficit di funzionalità (1,2,3). Complessivamente, la sopravvivenza a 5 anni è di circa 20-30% nei pazienti con metastasi epatiche con una variabilità dallo 0 al 40% nei diversi studi, e del 75-99% nei pazienti senza lesioni epatiche (4,5,6). La terapia dei pazienti metastatici è perciò complessa e con alcune opzioni, per le quali è auspicabile un approccio multi-disciplinare, che coinvolga oncologo medico, chirurgo e radiologo interventista. Devono essere perseguiti sia il controllo dei sintomi, sia la terapia delle metastasi con intento curativo, quando possibile, e palliativo negli altri casi. Questo atteggiamento trova la sua base razionale nella tendenza alla crescita lenta ed a lungo localizzata, con metastatizzazione a distanza tardiva.

I trattamenti diretti al fegato comprendono l'approccio chirurgico (resettivo, trapianto d'organo) e terapie mini-invasive loco-regionali, quali le terapie interstiziali (radiofrequenza, laser, crioablazione) e le terapie endovascolari (embolizzazione, chemioembolizzazione e radioembolizzazione) (7,8).

Nella pratica clinica, la maggior parte dei pazienti metastatici (90%) non risulta eligibile alla terapia chirurgica, né alle altre terapie interstiziali con intento curativo, per l'entità della sostituzione epatica al momento della diagnosi. Tali pazienti sono pertanto candidabili a procedure terapeutiche di embolizzazione e chemioembolizzazione (TACE) (9), che consentono una riduzione dei sintomi nell'80% dei pazienti (10). Ad oggi non sono disponibili i risultati sulla sopravvivenza di questi pazienti, soprattutto per l'esiguità dei pazienti reclutati nei singoli studi (11). Del tutto recentemente, alcuni pazienti sono stati trattati, prevalentemente nell'ambito di studi spontanei e non prospettici con radioembolizzazione consistente nell'utilizzo di micro-sfere caricate con ⁹⁰Ittrio, somministrate in arteria epatica secondo le modalità tecniche derivate dalla TACE.

La radiofrequenza (RFA) è, tra le terapie loco-regionali interstiziali, la più utilizzata e quella per la quale esiste il maggior numero di studi. Rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con tumori non resecabili, è riconosciuta come curativa nel trattamento locale dell'epatocarcinoma ed ha il vantaggio di poter ottenere la necrosi di singoli noduli neoplastici, preservando il parenchima epatico sano. Anche in questo caso, però, la frequente molteplicità delle metastasi epatiche rende difficile una radicalità terapeutica con questo solo approccio.

Le terapie per le metastasi epatiche, sia chirurgiche sia loco-regionali, possono utilmente essere combinate tra loro ed eseguite contemporaneamente (ad esempio: TACE e RFA) o in sequenza (ad esempio: TACE/RFA e trapianto d'organo).

Sia le terapie interstiziali sia quelle vascolari possono indurre, nei pazienti con iperinscrezione ormonale, lo scatenarsi di una sindrome vaso-motoria che può essere ridotta od eliminata con l'infusione profilattica di octreotide.

12.1 Chemoembolizzazione

L'embolizzazione (TAE, *transcatheter arterial embolization*) e la chemoembolizzazione (TACE, *transcatheter arterial chemoembolization*) sono procedure vascolari angiografiche di radiologia interventistica consistenti nell'iniezione di agenti embolizzanti inerti di vario tipo e caratteristiche diverse, che nella TACE sono miscelati e combinati ad un farmaco chemioterapico nei rami arteriosi afferenti ai noduli neoplastici epatici, cateterizzati selettivamente mediante accesso percutaneo transfemorale. Nella sua formulazione classica e maggiormente utilizzata, la TACE consiste nell'iniezione arteriosa di un mezzo di contrasto oleoso (LUF, Lipiodol Ultrafluido) emulsionato con uno o più farmaci chemioterapici; a questa, segue un'embolizzazione meccanica con particelle di Spongostan, che provocano un'occlusione vascolare temporanea, venendo riassorbite in circa due settimane. Il presupposto all'impiego della TACE si basa sull'accumulo selettivo e persistente del LUF nelle neoplasie ipervascolarizzate, prevalentemente da rami dell'arteria epatica, contrariamente al parenchima epatico normale, che riceve la maggior parte dell'apporto ematico dalla vena porta. Tale fenomeno, verosimilmente correlato all'alterazione del tessuto

reticolo-endoteliale e del flusso linfatico che si instaura nella neoplasia, è stato osservato sperimentalmente e successivamente sfruttato ai fini diagnostici e terapeutici nella terapia dell'epatocarcinoma, utilizzando il LUF come veicolo di farmaci chemioterapici. L'*impregnazione* del tessuto neoplastico da parte dell'emulsione oleosa consente di ottenere una concentrazione locale del farmaco notevolmente superiore a quella raggiungibile con la chemioterapia sistemica, riducendo gli effetti collaterali, mentre l'azione terapeutica viene potenziata dall'ischemia del tessuto neoplastico provocata dal LUF e soprattutto dalla successiva embolizzazione. Successivamente, il razionale d'impiego della TACE nell'epatocarcinoma è stato esteso alle metastasi epatiche da tumori con intensa vascolarizzazione, che spesso caratterizza le neoplasie neuroendocrine. La procedura prevede l'esecuzione dell'angiografia selettiva del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore mediante cateterismo transfemorale con introduttore e catetere da 4-5 French. L'esame preliminare "panoramico" è indispensabile per evidenziare le eventuali varianti anatomiche, piuttosto frequenti in questo distretto, come l'origine del ramo destro dell'arteria epatica dalla mesenterica superiore, del ramo sinistro dall'arteria gastrica e dell'arteria epatica direttamente dall'aorta. Inoltre, è importante identificare l'origine dei rami arteriosi gastroduodenali e soprattutto dell'arteria cistica, in quanto la loro embolizzazione accidentale può provocare complicanze ischemiche ed aggravare la sindrome post-embolizzazione. Specie nei trattamenti ripetuti, vanno attentamente ricercati eventuali circoli collaterali extraepatici afferenti alla neoplasia attraverso le arterie freniche, surrenaliche od intercostali. La presenza di *shunts* artero-venosi nel contesto del tumore rappresenta una controindicazione alla TACE, che tuttavia può essere eseguita dopo la loro embolizzazione. Nelle fasi tardive viene valutata la pervietà della vena porta e delle sue diramazioni intra-epatiche, nonché l'eventuale inversione del flusso portale con presenza di circoli collaterali epatofughi; il riscontro di trombosi portale è una controindicazione a questa terapia. Successivamente, il catetere viene avanzato nell'arteria epatica, eseguendo uno studio accurato delle sue diramazioni intra-epatiche e della fase di impregnazione parenchimale, per evidenziare la sede delle lesioni tumorali e la loro vascolarizzazione. In caso di metastasi estese o plurifocali ma interessanti un solo lobo, la TACE viene eseguita mediante iniezione nel ramo arterioso lobare, attraverso lo stesso catetere diagnostico od eventualmente utilizzando micro-

cateteri introdotti in modo coassiale all'interno del catetere angiografico. In caso di coinvolgimento iniziale di entrambi i lobi epatici, viene comunque preferito eseguire la TACE in 2 fasi, una per lobo, per preservare il più possibile la funzionalità epatica. Qualora i noduli siano pochi, disposti solo in un segmento, mediante i microcateteri è possibile effettuare una TACE segmentaria o subsegmentaria, che consente di trattare le lesioni neoplastiche in modo anche molto aggressivo, risparmiando il più possibile il parenchima epatico adiacente. Per quanto riguarda i farmaci chemioterapici ed il loro dosaggio, esiste in letteratura una grande variabilità; sono stati impiegati la doxorubicina, l'epirubicina, il fluorouracile, la mitomicina, soli o variamente associati; mancano peraltro studi randomizzati (11). Attualmente il farmaco più utilizzato è la doxorubicina, alla dose di 50 mg/m^2 . La quantità di LUF varia normalmente tra 5 e 15 mL. La miscela, preparata emulsionando il chemioterapico ed il LUF attraverso due siringhe collegate da un rubinetto, viene iniettata lentamente, controllando mediante fluoroscopia la sua progressione nei rami afferenti alla neoplasia ed evitando il più possibile il reflusso in quelli adiacenti. Successivamente, viene eseguita l'embolizzazione con le particelle di Spongostan, anch'esse emulsionate finemente con mezzo di contrasto idrosolubile ed iniettate lentamente fino ad ottenere l'obliterazione dei rami arteriosi periferici (12). Dopo la procedura, i pazienti restano ricoverati per alcuni giorni, in base al decorso clinico ed all'entità della sindrome post-embolizzazione, trattata al bisogno con antidolorifici, antiemetici ed antibiotici, in caso di rialzo termico $> 38^\circ$ persistente. Esiste un generale consenso sull'opportunità di ripetere la TACE a distanza di tempo variabile, fino ad ottenere la completa devascolarizzazione delle lesioni neoplastiche. Durante il decorso post-embolizzazione, nel 10% dei casi possono verificarsi effetti collaterali gravi, tra cui l'insufficienza renale od epatica grave, la colecistite, il sanguinamento da ulcera peptica e la crisi da carcinoide. Le morti legate al trattamento sono estremamente rare (13,14).

La TACE ha derivato le modalità tecniche di esecuzione, via via raffinate nel tempo, anche grazie all'evoluzione dei materiali, dall'embolizzazione (TAE), che impiega solo l'embolizzazione meccanica, senza agenti chemioterapici, considerando come principale meccanismo d'azione l'ischemia indotta nella vascolarizzazione neoplastica. L'embolizzazione viene impiegata fin dai primi anni '70. Numerosi sono stati gli agenti embolizzanti utilizzati, sia riassorbibili

sia permanenti: tra questi ultimi, devono essere citate le micro-sfere di polivinil-alcool (Ivalon) e, più recentemente, di idrogel N-fil sulfonato, le cui dimensioni variano tra 100 e 700 micron (15,16). Il loro utilizzo viene normalmente effettuato con iniezione selettiva segmentaria o sub-segmentaria ed i risultati riportati, in particolare nell'epatocarcinoma, sono di necrosi totale in un'elevata percentuale di noduli singoli. Ancora più recentemente, è stata introdotta un'evoluzione della TACE, che non utilizza più il LUF come vettore del farmaco ma micro-sfere caricate con chemioterapici, innanzitutto doxorubicina, che viene poi rilasciata lentamente ed in modo controllato all'interno dei vasi neoplastici dove le micro-sfere vengono iniettate secondo le modalità consuete dell'embolizzazione selettiva. Questa nuova tecnica permette una maggiore concentrazione del chemioterapico all'interno dei noduli tumorali, con riduzione del farmaco nel circolo sistemico. Anche in questo caso, i primi studi sono stati condotti sull'epatocarcinoma, ma sono in corso esperienze anche su altre lesioni secondarie epatiche, tra cui quelle da neoplasie neuroendocrine, su un numero esiguo di pazienti e di risultati non sono ancora definitivi (17,18). La rarità di questi tumori, con casistiche numericamente ridotte, l'eterogeneità dei criteri di selezione dei pazienti e delle modalità di esecuzione delle terapie endo-vascolari rendono ragione della mancanza di risultati definitivi, sia in termini di efficacia sia di sopravvivenza. Infatti, negli studi eseguiti con iniezioni lobari e segmentarie, il diverso dosaggio di vari farmaci e del LUF, l'uso di agenti embolizzanti riassorbibili o permanenti, l'intervallo di tempo variabile fra le procedure rendono assai poco confrontabili i risultati ottenuti sulle diverse casistiche. Non è chiaro se l'associazione di un agente chemioterapico porti ad un miglioramento rispetto all'embolizzazione meccanica. Alcuni studi sull'epatocarcinoma hanno dimostrato un'efficacia lievemente superiore della TACE rispetto alla TAE e questo dato sembra essere confermato anche nei tumori neuroendocrini (19,20). Complessivamente, vengono riportate risposte nell'80% (con una variabilità dal 63% al 100% nei diversi studi) dei pazienti sottoposti a trattamenti vascolari, in termini di miglioramento dei sintomi ed una riduzione dei marcatori. Nel 33-80% dei pazienti, vengono segnalate risposte obiettive, dimostrate radiologicamente. Il tempo medio alla progressione è di circa 15 mesi e la sopravvivenza a 5 anni del 50% circa (21-25).

12.2 Radioembolizzazione

La radioembolizzazione consiste in una radioterapia interstiziale interna, eseguita mediante iniezione arteriosa intra-epatica di micro-sfere bio-compatibili di 15-35 micron caricate con $^{90}\text{Ittrio}$, un radioisotopo β emittente puro, dotato di emi-vita di 64.2 ore. Le micro-sfere vengono captate in modo prevalente dal tessuto neoplastico ipervascolare rispetto al parenchima epatico normale, basandosi pertanto sullo stesso presupposto razionale della TACE. Le micro-sfere caricate con $^{90}\text{Ittrio}$, intrappolate nel circolo patologico del tumore, irradiano il tessuto circostante. Il massimo *range* di emissione è ≤ 10 mm, rendendo pertanto la radioterapia estremamente selettiva. La dose ricercata per lobo è di 120 Gy, assai maggiore di quanto impiegato per la radioterapia a fasci esterni. La dose viene calcolata in base alla volumetria delle lesioni bersaglio, effettuata su immagini TC precedentemente acquisite. La terapia viene normalmente condotta con iniezione in un solo lobo epatico o, quando possibile, ancora più selettivamente. Attualmente, esistono in commercio 2 tipi di micro-sfere. Il primo tipo è *TheraSphere* (MDS Nordion): le micro-sfere sono in vetro, di dimensioni di 15-30 micron e radioattività di circa 2.500 Bq per ciascuna sfera. Ogni fiala contiene da 3 a 20 GBq, corrispondenti a 1.2-8 milioni di sfere. Il secondo tipo è *SIR-Sphere* (Sirtex Ltd): le micro-sfere sono in resina, di diametro tra 29 e 35 micron ed attività di circa 50 Bq/sfera; ogni fiala contiene 3 GBq, corrispondenti a 40-80 milioni di sfere. La differenza principale consiste nel maggior numero e dimensioni delle SIR-Spheres, che implica un effetto di micro-embolizzazione con conseguente ischemia: questo fenomeno è molto meno pronunciato nelle TheraSphere, che infatti non soffrono dei limiti indotti alle procedure embolizzanti da eventuali trombosi portali coesistenti.

La prima fase della radioembolizzazione consiste in uno studio angiografico completo della vascolarizzazione epatica, allo scopo di valutare ed identificare tutte le possibili varianti anatomiche, come già descritto nella TACE e tutti i rami accessori tributari delle lesioni neoplastiche. Ancora più importante che per la TACE, è la necessità di evidenziare i rami arteriosi di pertinenza extra-epatica ad origine dalle arterie epatiche coinvolte nella terapia, come l'arteria gastroduodenale, l'arteria gastrica destra e sinistra, l'arteria pilorica ed altre più rare. Tutte queste arterie dovranno essere evitate od embolizzate prima della terapia, poiché l'irradiazione ad alte dosi di

altri organi produrrebbe sicuramente gravi effetti collaterali, quali ulcere gastroduodenali e colecistiti. Inoltre, è importante sottolineare la necessità di cateterizzare tutti i rami afferenti alla neoplasia, anche quelli ad origine extra-epatica, come le arterie freniche, mesenteriche od altre accessorie, pena l'incompleta embolizzazione del tumore. Grande attenzione deve essere posta nel ricercare eventuali *shunts* vascolari con le strutture intestinali, che costituirebbero motivo di esclusione dalla terapia, come anche *shunts* epato-polmonari: l'eventuale dose ai polmoni non deve superare il 20% del totale. Al termine dello studio angiografico, nella sede scelta e prevista per l'iniezione delle micro-sfere, vengono iniettate delle macro-molecole di albumina marcata con ^{99}Tc Tecnezio ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$): infatti, viene assunto che queste molecole si comportino come le micro-sfere con ^{90}I Itrio e pertanto, viene effettuata una scintigrafia epatica ed una SPECT (Tomografia Computerizzata ad Emissione di Fotoni Singoli) con fusione delle immagini TC, al fine di prevedere sia la distribuzione all'interno del fegato e delle lesioni neoplastiche, sia la presenza di eventuali *shunts* epato-polmonari o epato-intestinali. Se tutte queste analisi forniscono risultati soddisfacenti, in una seconda seduta angiografica vengono iniettate, nella sede prescelta, le micro-sfere con ^{90}I Itrio. Uno studio preliminare pubblicato conferma la fattibilità di questo approccio terapeutico, rimandando il giudizio di efficacia a studi prospettici su casistiche più numerose (26).

12.3 Radiofrequenza

Il trattamento di ablazione mediante radiofrequenza (RFA) è la terapia loco-regionale interstiziale più utilizzata nel trattamento delle lesioni epatiche neoplastiche. Essa sfrutta la conversione dell'energia di un'onda elettromagnetica in calore. Viene utilizzato un generatore che converte la normale energia fornita dalla corrente elettrica a 90 Hz, in energia elettromagnetica ad alta frequenza (400-500 KHz), cioè nella banda della radiofrequenza. Si effettua l'applicazione di una corrente alternata tra 2 elettrodi: uno attivo a forma di ago inserito nel tumore, l'altro passivo a forma di piastra applicato alla cute del paziente. In questo modo si produce, soprattutto intorno alla punta esposta dell'ago-elettrodo, un riscaldamento di tipo resistivo, dovuto all'agitazione ionica degli elettroliti tissutali, che seguono i cambi di direzione della corrente alternata. In pratica, il calore è generato per

mezzo dell'impedenza (resistenza) che il tessuto circostante oppone al flusso di corrente, per cui il calore non è generato sull'estremità dell'elettrodo, ma all'interno del tessuto. Il calore prodotto, che quando supera 50° centigradi provoca la necrosi coagulativa del tessuto, è dato dalla differenza tra il calore generato intorno all'estremità dell'elettrodo ed il calore disperso, la cui entità dipende dalla conduttività del tessuto e dalla dissipazione per convezione dovuta alla circolazione sanguigna. In presenza di un'omogeneità fisica ed elettrica, il calore generato intorno all'estremità non isolata dell'elettrodo è regolato dalla distanza dalla punta, intensità della corrente e durata dell'applicazione. Nel 1993, quando la tecnica è stata messa a punto sull'uomo, si otteneva un'area di necrosi abbastanza riproducibile, ma che non superava 1.6 cm di diametro. I progressi tecnologici, in particolare degli aghi-elettrodi, hanno reso possibile aumentare sensibilmente l'area di necrosi, con diametri compresi tra 3 e 5-7 cm. Esistono 2 categorie principali di aghi: la prima utilizza un elettrodo espandibile che, una volta posizionato nel tumore, si apre in numerosi uncini che si dispongono "ad ombrello" all'interno od intorno al bersaglio. La seconda utilizza un elettrodo a perfusione fredda con punta esposta variabile da 2 a 3 cm. Questo elettrodo permette di evitare i precoci incrementi di impedenza legati alla carbonizzazione, che limitano la propagazione del campo elettrico. Il trattamento con RFA viene generalmente eseguito sotto guida ecografia e può essere effettuato per via percutanea (generalmente effettuato dai radiologi interventisti) o per via laparoscopica, sempre in anestesia generale o almeno in sedazione. Esistono pochi studi e su casistiche relativamente limitate riguardanti l'impiego della RFA nei NET (27-29). Uno studio recente di RFA per via laparoscopica su metastasi da neoplasia neuroendocrina ha dimostrato una sopravvivenza a 5 anni del 48%, con un controllo locale della malattia nel 93% dei pazienti ed un buon controllo della sintomatologia nel 94% dei pazienti con sindrome da iperincrezione di ormoni (30). La dimensione ed il numero dei noduli neoplastici sono i fattori limitanti l'impiego della RFA e determinano l'efficacia terapeutica in termini di risposta obiettiva (31). I casi ideali sono quelli con noduli in numero variabile da 1 a 3, di dimensioni < 3-5 cm, completamente circondati da parenchima epatico, lontani almeno 1 cm dalla capsula epatica e distanti almeno 1-2 cm dalle vene sovraepatiche o dalla vena porta. Il trattamento di lesioni sottocapsulari è possibile, ma si associa a forte dolore durante e dopo la procedura. Nei tumori adiacenti ai

grandi vasi, il trattamento è spesso incompleto perché il flusso ematico è elemento di raffreddamento del tumore, limitando l'estensione dell'ablazione. L'ablazione dei tumori adiacenti ai principali rami portali determina un aumento del dolore e può causare un danno dei dotti biliari associati. Come è stato accennato in precedenza, quando il nodulo neoplastico non è riconoscibile all'ecografia, quando persistono aree di tessuto vitale non ritrattabili con l'ablazione percutanea o in presenza di satellitosi, la RFA può venire abbinata o essere sostituita dalla TACE selettiva. Per valutare la risposta terapeutica, cioè per determinare se il tumore è diventato completamente necrotico o se persistono al suo interno aree di tessuto neoplastico, viene utilizzata principalmente una combinazione di indagini radiologiche. Queste sono le stesse a cui si ricorre nella stadiazione iniziale: l'ecografia con i mezzi di contrasto di seconda generazione, la Tomografia Computerizzata (TC) spirale con tecnica bifasica, cioè durante la fase arteriosa e portale, la Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto. La risposta viene giudicata completa quando tali metodiche mostrano la totale scomparsa di *enhancement* all'interno della lesione e quando tale quadro viene confermato nel tempo. La mancanza di *enhancement* significa assenza di vascolarizzazione dovuta alle manifestazioni fibro-necrotiche, che hanno sostituito il tessuto neoplastico.

12.4 Crioterapia

La crioterapia consiste nel raffreddamento dei noduli tumorali mediante l'inserzione di crio-sonde all'interno dei noduli. Durante il ciclo di raffreddamento, i tessuti raggiungono temperature al di sotto di -100°C , con conseguente formazione di ghiaccio intra ed extra-cellulare (cosiddetto *ice-ball*) che porta alla distruzione del tumore. L'uso della crioterapia epatica per via chirurgica laparotomica e/o laparoscopica in pazienti portatori di NET è stato utilizzato per un certo numero di anni ed ha prodotto risultati incoraggianti in termini di controllo dei sintomi e di risposte obiettive (32-38).

L'introduzione recente di sonde criogeniche di piccole dimensioni (diametro 1.7-2.4 mm) suscettibili di introduzione per via per cutanea ha riproposto l'utilizzo di questa terapia loco-regionale estendendone l'impiego, particolarmente nei tumori del rene, ossa e polmone. Non sono attualmente disponibili risultati significativi per quanto

riguarda il fegato con approccio percutaneo, ma questo potrebbe essere esplorato in futuro.

12.5 Laser-terapia

La termoterapia interstiziale laser-indotta (LITT) è una procedura terapeutica a bassa invasività, che consente di creare lesioni termiche interstiziali mediante l'energia laser trasmessa attraverso fibre ottiche, inducendo una necrosi coagulativa controllata: l'obiettivo è la distruzione delle cellule direttamente da parte del calore, con un danno limitato alle strutture circostanti.

I sistemi normalmente impiegati utilizzano un laser Nd: YAG (neodimio-Ittrio alluminio *garnet*) con una lunghezza d'onda di 1064 nm ed una potenza massima di 80 Watts.

Le apparecchiature permettono l'utilizzo contemporaneo di più fibre laser (almeno fino a 4). Le fibre ottiche sono elastiche e flessibili, con un'estremità infrangibile. Ciascuna fibra viene utilizzata all'interno di un catetere-introdotto di materiale plastico termo-stabile, dove viene fatta scorrere soluzione fisiologica, immessa da una pompa peristaltica, per raffreddare la fibra, evitare la dispersione del calore lungo il decorso e la carbonizzazione del tessuto immediatamente circostante il punto di applicazione dell'energia. Il catetere può venire posizionato all'interno della lesione da trattare utilizzando l'accesso percutaneo sotto la guida dell'ecografia, della TC o della RM, a seconda dei casi e della disponibilità delle apparecchiature. La procedura di termo-ablazione viene normalmente monitorata con la TC o con la RM, mediante le sequenze specifiche "termo-sensibili". Viene così valutata sia la forma della necrosi, in rapporto alla lesione da trattare, sia la sua adeguatezza.

La necrosi coagulativa ottenuta dipende da 2 parametri principali: la potenza ed il tempo di applicazione. Il tempo medio di applicazione dell'energia laser viene stimato essere tra 5 e 35 minuti, con una potenza tra 8 e 30 W, a seconda della grandezza della lesione.

La procedura può essere interamente condotta con anestesia locale, eventualmente integrata da una blanda sedazione, con l'assistenza anestesilogica.

La LITT è spesso assimilata alla RFA per i risultati ottenuti, pochi sono i dati inerenti il suo impiego nelle metastasi da tumori neuroendocrini (39).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128:1717-51
- 2 Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:458-511
- 3 Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62(suppl 1): 33-8
- 4 Godwin JD 2nd. Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36:560-9
- 5 Zeitel J, Naunheim K, Kaplan EL, Straus F 2nd. Carcinoid tumors: a 37-year experience. *Arch Surg* 1982; 117:732-737
- 6 McDermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg* 1994; 81:1007-9
- 7 Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2001; 25:693-6
- 8 Seifert JK, Cozzi PJ, Morris DL. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 14:175-83
- 9 O'Toole D, Kianmanesh R, Farges O, Ruszniewski P. Treatment of pancreatic-duodenal endocrine tumors. *Rev Prat* 2002; 52:1546-53
- 10 Strosberg JR, Choi J, Cantor AB et al. Selective hepatic artery embolization for treatment of Patients with metastatic carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Cancer Control* 2006; 13(1):72-8
- 11 O'Toole D, Ruszniewski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19: 585-94
- 12 Therasse E, Breittmayer F, Roche A et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993; 189:541-7
- 13 Roche A, Girish BV, de Baere T et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1751-6
- 14 Chung JW, Park JH, Han JK et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996; 198: 33-40
- 15 Ajani JA, Carrasco CH, Chamsangavej C et al. Islet cell tumors metastatic to the liver: effective palliation by sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med* 1988; 108:340-4

- 16 Marlink RG, Lokich JJ, Robins JR, Clouse ME. Hepatic arterial embolization for metastatic hormone-secreting tumors. Technique, effectiveness, and complications. *Cancer* 1990; 65:2227-32
- 17 Varela M, Real MI, Burrel M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46:474-81
- 18 DeBaere T. Transarterial Chemoembolization (TACE) of Neuroendocrine hepatic metastases using drug-eluting Beads. *RSNA December 2005, Chicago*
- 19 Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734-39
- 20 Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:847-55
- 21 Roche A, Girish BV, de Baere T et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13:136-40
- 22 Ruszniewski P, Rougier P, Roche A et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71:2624-30
- 23 Diaco DS, Hajarizadeh H, Mueller CR et al. Treatment of metastatic carcinoid tumors using multimodality therapy of octreotide acetate, intra-arterial chemotherapy, and hepatic arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1995; 169:523-28
- 24 Clouse ME, Perry L, Stuart K, Stokes KR. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 1994; 55(suppl 3):92-7
- 25 Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000; 62(suppl 1):79-83
- 26 Murthy R, Kamat P, Nunez R et al. Yttrium-90 Microsphere Radioembolotherapy of Hepatic Metastatic Neuroendocrine Carcinomas after Hepatic Arterial Embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:145-51
- 27 Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B et al. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26:1052-6
- 28 Wessels FJ, Schell SR. Radiofrequency ablation treatment of refractory carcinoid hepatic metastases. *J Surg Res* 2001; 95:8-12

- 29 Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26:985-90
- 30 Mazzaglia PJ, Berber E, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Curr Treat Options in Oncol* 2007; 8:322-30
- 31 Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142:10-9
- 32 Shafir M, Shapiro R, Sung M et al. Cryoablation of unresectable malignant liver tumors. *Am J Surg* 1996; 171:27-31
- 33 Cozzi PJ, Englund R, Morris DL. Cryotherapy treatment of patients with hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Cancer* 1995; 76:501-9
- 34 Sheen AJ, Poston GJ, Sherlock DJ. Cryotherapeutic ablation of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89:1396-401
- 35 Duperier T, Ali A, Pereira S et al. Laparoscopic cryoablation of a metastatic carcinoid tumor. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11:105-9
- 36 Shapiro RS, Shafir M, Sung M et al. Cryotherapy of metastatic carcinoid tumors. *Abdom Imaging* 1998; 23:314-7
- 37 Tait IS, Yong SM, Cuschieri SA. Laparoscopic in situ ablation of liver cancer with cryotherapy and radiofrequency ablation. *Br J Surg* 2002; 89:1613-9
- 38 Tait IS, Yong SM, Cuschieri SA. Laparoscopic in situ ablation of liver cancer with cryotherapy and radiofrequency ablation. *Br J Surg* 2002; 89:1613-9
- 39 Veenendaal LM, de Jager A, Stapper G, Borel Rinkes IHM, van Hillegersberg R. Multiple fiber laser-induced thermotherapy for ablation of large intrahepatic tumors. *Photomed Laser Surg* 2006; 24:3-9

13.0 TERAPIA MEDICA

Il comportamento clinico dei GEP è estremamente variabile, sia per quanto concerne lo scenario dei possibili sintomi associati al tumore, sia per l'evoluzione della malattia in base alla risposta al trattamento. Questi tumori possono infatti presentarsi in differenti stadi della malattia ed essere definiti come funzionanti o non funzionanti a seconda della presenza o meno di sintomi tumore correlati (vedi cap. 2).

Le forme non funzionanti, per lo più tumori endocrini del pancreas, producono e secernono peptidi potenzialmente non in grado di generare alcuna specifica sintomatologia, al contrario dei tumori GEP funzionanti che riversano nel torrente circolatorio ormoni ed amine biogene responsabili della cosiddetta "sindrome da carcinoide".

Pertanto, il trattamento medico si pone diverse finalità, che variano dal controllo della crescita tumorale e del rilascio delle amine biologiche, sino al controllo dell'eventuale sindrome da carcinoide. Ne consegue che, nella valutazione della risposta al trattamento, tutti questi aspetti vanno considerati e concorreranno a definire tre differenti tipi di risposta (vedi cap. 15, Tabella 1).

Mentre il trattamento chirurgico rappresenta la terapia d'elezione in tutti i casi con malattia tecnicamente resecabile, la terapia medica sistemica viene invece considerata come prima opzione terapeutica nei casi con malattia disseminata a livello extraepatico, nei casi con recidiva di malattia ed anche nel caso in cui l'obiettivo consista nel ricondurre all'operabilità una situazione localmente avanzata inoperabile.

Per quanto riguarda la scelta del trattamento medico, questa si basa fondamentalmente sulle caratteristiche prognostiche dei NET-GEP, affidate alla classificazione WHO. Quest'ultima suddivide i tumori endocrini in tumori ben differenziati, carcinomi ben differenziati e carcinomi scarsamente differenziati.

In generale, il trattamento dei tumori endocrini ben differenziati, una volta noti come carcinoidi e neoplasie insulari del pancreas, siano essi associati o meno alla sindrome da carcinoide, consiste principalmente nella bioterapia. La terapia con analoghi della somatostatina e/o interferone, sebbene non garantisca nella maggioranza dei casi una obiettiva riduzione della massa tumorale, risulta essere estremamente

efficace nel controllo della sintomatologia clinica e del rilascio in circolo degli ormoni tumore correlati ovvero nell'ambito della risposta soggettiva e biochimica.

Il trattamento chemioterapico rappresenta la terapia più indicata per le forme di tumore neuroendocrino a grado intermedio od elevato di aggressività, inquadrabili nelle forme di carcinoma endocrino ben differenziato e carcinoma endocrino scarsamente differenziato, che risultano essere maggiormente responsive ai trattamenti citotossici.

13.1 Chemioterapia

Come accennato, la terapia citotossica possiede le maggiori possibilità di successo per le forme mediamente e scarsamente differenziate. Queste vengono identificate attraverso la valutazione dell'indice di proliferazione utilizzando l'anticorpo Ki67. In particolare, la chemioterapia risulta essere maggiormente efficace per quei tumori il cui indice di proliferazione è $> 10-15\%$, mentre è inefficace per i tumori ben differenziati con indice proliferativo $< 2\%$.

È altresì vero che alcune forme di tumore ben differenziato, inizialmente responsive alle terapie con analoghi della somatostatina ed interferone, possono nel corso naturale della malattia divenire resistenti a tali trattamenti, virando verso forme più aggressive per le quali è maggiormente indicata l'attivazione di un trattamento chemioterapico.

A tutt'oggi, i principali studi hanno dimostrato l'efficacia di alcuni farmaci come il cisplatino, l'etoposide, il 5-fluorouracile, la streptozotocina, la dacarbazina e la doxorubicina in termini di controllo della crescita tumorale, risposta biochimica e controllo dei sintomi tumore-correlati.

Al momento non esiste una terapia antineoplastica sistemica standard ed il trattamento chemioterapico rimane estremamente eterogeneo, influenzato dall'esperienza delle Istituzioni dedicate allo studio della patologia, che possiedono le casistiche più numerose.

Le terapie basate su un singolo agente chemioterapico hanno dimostrato, indipendentemente dal tipo di farmaco impiegato, tassi di risposta obiettiva generalmente non superiori al 20%. I farmaci che in passato sono stati maggiormente impiegati come singoli agenti sono: streptozotocina (STC), clorozotocina (CLZ), dacarbazina (DTIC), doxorubicina (DOX) e gli analoghi del platino (Tabella 1).

Tabella 1 Regimi monochemioterapici

<i>Farmaco</i>	<i>Tumore</i>	<i>Risposte osservate (%)</i>
Streptozotocina	GEP	14-17
Clorozotocina	GEP	15
5-Fluorouracile	GEP	18-26
Doxorubicina	GEP	21
Dacarbazina	GEP	14-17
Docetaxel	GEP	13
Actinomicina D	GEP	6
Cisplatino	GEP	7

(GEP: gastro-entero-pancreatico)

Studi di fase II, che hanno utilizzato derivati dei Taxani (Docetaxel, Paclitaxel) o gemcitabina in monochemioterapia nel trattamento dei tumori endocrini pancreatico-duodenali e nei carcinoidi del tratto gastro-entero-pancreatico, hanno dimostrato l'assenza di attività di questi farmaci (1).

In passato, i farmaci più impiegati in monochemioterapia, nei tumori endocrini del pancreas, sono stati la streptozotocina e la clorozotocina; oggi, l'impiego della clorozotocina è pressoché completamente abbandonato, per l'elevata tossicità renale.

La dacarbazina ha dimostrato un miglior profilo di tollerabilità ed in uno studio di fase II condotto in pazienti affetti da tumore endocrino del pancreas ha indotto risposte obiettive nel 34% dei casi (2).

In definitiva, il trattamento con singoli farmaci viene oggi riservato ai casi già pretrattati con una o più linee chemioterapiche o quando le condizioni cliniche del paziente non permettano terapie di combinazione con più agenti.

La polichemioterapia ha, di fatto, dimostrato sia in studi di fase II sia di fase III randomizzati, di essere la terapia di scelta per la netta maggiore efficacia (Tabella 2).

Tabella 2 Regimi polichemioterapici

<i>Schema Polichemioterapico</i>	<i>Tumore</i>	<i>Risposte osservate (%)</i>
Streptozotocina+5-Fluorouracile	GEP	63
Clorozotocina+5-Fluorouracile	GEP	32
Streptozotocina+5-Fluorouracile+Epirubicina	GEP, MCC, MTC	40
5-Fluorouracile+Dacarbazina+Epirubicina (FDE)	GEP, MCC, MTC	18-30
Etoposide+Cisplatino	GEP, anaplastico	35-60
Ciclofosfamide+Vincristina+Dacarbazina (CVD)	Feo/Para	61
Ciclofosfamide+Doxorubicina+Vincristina (CAV)	MCC, anaplastico	70-80

GEP: gastro-entero-pancreatico; MCC: carcinoma a cellule di Merkel;

MTC: carcinoma midollare della tiroide; Feo/Para: feocromocitoma/paraganglioma

In uno studio di fase III condotto da Moertel et al. nel 1980, 103 pazienti affetti da tumore endocrino del pancreas sono stati randomizzati a ricevere la combinazione di streptozotocina e 5-fluorouracile verso la sola streptozotocina. La combinazione a due farmaci è risultata associata ad un più alto tasso di risposte obiettive (63% vs 36%) (3). Un successivo studio di fase III condotto sempre da Moertel et al. confrontava la combinazione di streptozotocina e doxorubicina, la combinazione di streptozotocina e 5-fluorouracile e la clorozotocina in monoterapia. La combinazione contenente la doxorubicina si rivelava più efficace in termini di risposte obiettive (69% vs 45% vs 30%) (4).

Due studi ECOG di fase III rivolti al trattamento dei tumori GEP, e quindi non esclusivamente pancreatici, hanno randomizzato 163 pazienti confrontando la combinazione di streptozotocina e doxorubicina verso 5-fluorouracile e doxorubicina. I risultati in termini di risposte obiettive sono stati equivalenti (15.9% vs 16%), ma la sopravvivenza mediana era a favore del braccio contenente la streptozotocina (24.3 mesi vs 15.7 mesi) (5).

I risultati di queste esperienze, mettono in risalto l'importanza dell'impiego della streptozotocina, soprattutto nelle forme di tumore

endocrino del pancreas non funzionante, che risultano in generale anche essere più sensibili al trattamento chemioterapico.

Nell'ottica di migliorare ulteriormente i risultati raggiunti sono state studiate combinazioni a tre farmaci. L'associazione di 5-fluorouracile-doxorubicina-streptozotocina è stata impiegata nei tumori endocrini del pancreas in 84 pazienti, trattati al MD Anderson Cancer Center, ottenendo una percentuale di risposte obiettive del 39% e di stabilizzazioni di malattia del 50% (6).

In sintesi, molte sono state le pubblicazioni prodotte con diverse combinazioni di farmaci. Peraltro, i dati si riferiscono a casistiche numericamente limitate ed eterogenee. Ne consegue che tali esperienze, seppure importanti considerando il tipo di patologia, hanno contribuito modestamente nel definire il miglior approccio terapeutico in questi pazienti.

Il gruppo I.T.M.O (*Italian Trials in Medical Oncology*) ha valutato la triplice combinazione di 5-fluorouracile-dacarbazina-epirubicina in pazienti affetti da tumore endocrino del pancreas e GEP, dimostrando elevati livelli di attività sia nei pazienti pretrattati (18% risposte obiettive), sia nei pazienti chemioterapia-naïves (30%). Gli istotipi maggiormente responsivi sono risultati i tumori del tratto GEP (7). Il regime, definito anche come "triplice", rappresenta uno degli schemi chemioterapici maggiormente impiegati nel nostro Paese, considerando anche la difficoltà di reperire la streptozotocina, farmaco non disponibile in Italia.

Recentemente, nuove combinazioni sono state saggiate in studi clinici di fase II. In particolare, la temozolamide è stata impiegata in associazione alla capecitabina, dimostrando una modesta efficacia nei tumori endocrini del pancreas. I risultati sono preliminari, in quanto l'esiguo numero di pazienti arruolati preclude, al momento, considerazioni ulteriori (8).

Nell'ultimo anno, uno studio clinico condotto dall'I.T.M.O ha valutato la combinazione di capecitabina ed oxaliplatino su un gruppo eterogeneo di GEP, comprendente sia forme ben differenziate, in progressione alla bioterapia, sia scarsamente differenziate. Questo studio ha evidenziato la maggiore efficacia di tale combinazione per le forme di tumore endocrino ben differenziato indipendentemente dalla sede di partenza, mentre in quelle poco differenziate il trattamento si è rivelato inattivo (9).

Per quanto concerne i tumori scarsamente differenziati ed anaplastici del tratto gastro-entero-pancreatico, questi hanno una prognosi

nettamente peggiore rispetto alle forme ben differenziate. La rapida proliferazione cellulare è responsabile del comportamento aggressivo e dell'elevata capacità di metastatizzare a distanza da parte di tale neoplasie, che risultano, al tempo stesso, estremamente chemiosensibili.

L'associazione di cisplatino ed etoposide, schema di riferimento per le neoplasie polmonari a piccole cellule, rappresenta la combinazione chemioterapica associata al più alto tasso di risposte obiettive, intorno al 60-70% (10). Uno schema gravato da una minore tossicità renale è la combinazione a tre farmaci CAV (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina) con la quale si ottengono tassi di risposta pressoché simili (11). Al contrario, il carboplatino impiegato in alternativa al cisplatino in pazienti con alterata funzionalità renale, sebbene attivo, è associato ad un inferiore tasso di risposte obiettive. Infine, due considerazioni in merito alla chemioterapia adiuvante e neoadiuvante. Attualmente, sulla base dei dati a nostra disposizione, il ruolo della chemioterapia adiuvante è incerto e dovrà essere meglio definito attraverso studi clinici disegnati *ad hoc*. La chemioterapia neoadiuvante, per quanto siano pochi i dati a nostra disposizione, è spesso impiegata nella pratica clinica con l'intento di facilitare una chirurgia radicale o di *debulking*.

In conclusione, la chemioterapia, in ogni suo aspetto, viene impiegata da ormai oltre trenta anni per il trattamento dei tumori endocrini GEP. Nonostante la mancanza di regimi standard universalmente accettati è assodato che l'efficacia del trattamento medico dipende dalla caratterizzazione biologica del tumore, oltre che dalla disponibilità di nuovi farmaci e nuove combinazioni terapeutiche.

13.2 Analoghi della somatostatina

Attualmente, gli analoghi della somatostatina costituiscono il trattamento d'elezione per la terapia medica dei tumori neuroendocrini ben differenziati e con sindrome da carcinoide.

L'azione biologica delle somatostatine naturali consiste nell'inibizione della secrezione ormonale, nella soppressione del rilascio di fattori di crescita insulino-simili, nella modulazione negativa dell'angiogenesi, nella modulazione dell'attività immunologica e, ad alte dosi, nell'incremento del processo di apoptosi del tessuto tumorale. Fisiologicamente, la somatostatina è un potente inibitore della

secrezione di diversi ormoni ipofisari, pancreatici e gastroenterici (GH, insulina, gastrina, colecistochinina ed altri) ed inoltre, regola le diverse funzioni cellulari quali la crescita, la motilità gastrointestinale e la secrezione di liquidi (12). Tutte queste azioni sono mediate dall'interazione della somatostatina con una famiglia di recettori (SSTR) ad alta affinità denominati SSTR 1-2-3-4-5 codificati da 5 geni diversi.

Tutti i recettori appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, proteine trans-membrana, che inibiscono il cAMP (13). L'espressione del profilo recettoriale nei tessuti è estremamente variabile. In letteratura, sono stati riportati esempi di eterogeneità recettoriale anche nell'ambito della medesima neoplasia (lesione primitiva rispetto alle metastasi); tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che in oltre l'80% dei tumori neuroendocrini GEP è dominante l'espressione del recettore della somatostatina di tipo 2 (14). La somatostatina "nativa" è dotata di scarsa maneggevolezza, dovuta sia alla sua breve emivita (1-2 minuti), che richiede la necessità di una somministrazione esclusivamente per via endovenosa, sia per l'effetto *rebound* sull'ipersecrezione degli ormoni, sia per la sua ridotta selettività d'azione su più sottotipi recettoriali (12). Per tale motivazione gli analoghi della somatostatina vengono preferiti, nell'uso clinico, alla somatostatina stessa, in quanto possiedono un'emivita molto più lunga (1-2 ore) e possono essere somministrati anche per via sottocutanea ed intramuscolare. La loro attività terapeutica viene raggiunta tramite l'interazione con due dei cinque recettori per la somatostatina, i sottotipi 2 e 5, per i quali hanno un'elevata affinità (12). La disponibilità di analoghi a lunga emivita (Octrectide e Lanreotide) ha permesso di sfruttare le proprietà dell'ormone anche in campo oncologico.

Partendo da tali presupposti, anche se non è stata pienamente dimostrata una stretta correlazione tra presenza di recettori per la somatostatina e risposta terapeutica agli analoghi, è preferibile iniziare il trattamento con analoghi della somatostatina solo nei pazienti positivi alla scintigrafia recettoriale con ¹¹¹In-pentetreotide (Octreoscan®) (15) (vedi cap. 14).

L'octreotide è disponibile in forma parenterale e può essere somministrato per via endovenosa o sottocutanea, nei casi in cui occorre controllare la sintomatologia acuta; per via intramuscolare, tramite le forme a rilascio controllato (LAR, *Long Acting Release*) quadrisettimanali, per ottenere un controllo cronico. La lanreotide

esiste solo in preparazioni intramuscolari, con possibilità di somministrazione ogni due, ogni quattro e, grazie alla recente introduzione della forma Autogel, anche ogni sei settimane. L'octreotide è l'agente più studiato, essendo stato sintetizzato per primo, ma nel complesso l'efficacia dei due analoghi è pressoché sovrapponibile. Essi risultano molto efficaci nella terapia sintomatica dei tumori neuroendocrini funzionanti, dove controllano i sintomi legati alla sindrome da carcinoide fino al 90% dei casi. La riduzione del marcatore biochimico del tumore è ottenuta fin nel 70% dei casi, mentre solo in una minima parte, circa 10%, è stato possibile documentare una reale attività antiproliferativa (16).

L'analogo ideale è quello che agisce su tutti e cinque i recettori, come la molecola originale, ma purtroppo al momento non esiste. È in fase di sperimentazione clinica un analogo che copre quattro dei cinque recettori (tutti, tranne SSTR4), denominato SOM 230 (pasireotide) (vedi cap. 15).

Per queste sue caratteristiche il SOM 230 è potenzialmente più efficace degli analoghi della somatostatina attualmente in commercio, potendo risultare efficace anche nei tumori negativi all'Octreoscan® (per assenza dei sottotipi 2 e 5), ma non per questo necessariamente privi degli altri sottotipi recettoriali. Studi clinici di fase II sono in corso per valutare la reale efficacia del SOM 230, in differenti tipi di tumori neuroendocrini (12).

Nel complesso, tutti gli analoghi della somatostatina presentano un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità, anche quando utilizzati per lunghi periodi di trattamento. Gli effetti collaterali, che si manifestano nel 20-50% dei casi, sono di solito lievi-moderati e non richiedono l'interruzione del trattamento. I più frequenti sono lo sviluppo di calcoli della colecisti, dolore nel sito d'iniezione, coliche addominali, flatulenza, nausea, astenia, ridotta tolleranza al glucosio. Ad oggi, il maggior limite riguardante l'utilità degli analoghi della somatostatina nel trattamento dei NET è rappresentato dalla scarsa conoscenza della loro reale efficacia antiproliferativa (15). In realtà, sono diversi gli studi *in vitro* che hanno dimostrato l'effetto antiangiogenico, l'attività antiapoptotica e la capacità di determinare l'arresto del ciclo cellulare degli analoghi della somatostatina, ma la scarsità di studi *in vivo* rende estremamente difficoltosa la reale valutazione del loro impatto come agenti antiproliferativi.

Nel corso degli ultimi decenni si è assistito alla divulgazione dei risultati di diversi studi clinici, che hanno valutato l'attività di tali

farmaci in pazienti affetti prevalentemente da tumori neuroendocrini del tratto GEP (Tabella 3), constatando che il maggiore impatto sulla proliferazione da parte degli analoghi della somatostatina è associato ad alte percentuali di stabilizzazioni di malattia, circa il 50%, con una variabilità dal 28% al 75% nei diversi studi. Nonostante l'estrema variabilità dei dati pubblicati in letteratura, sono state riportate mediane di stabilizzazione di malattia fino a 4 anni; viceversa le percentuali di regressione tumorale sono state ottenute soltanto nel 5% dei casi (17-29).

Tabella 3 Efficacia antitumorale degli analoghi della somatostatina nei tumori neuroendocrini GEP

<i>Referenza</i>	<i>N pazienti</i>	<i>CR (%)</i>	<i>PR (%)</i>	<i>SD (%)</i>	<i>Analogo</i>
20	34	-	-	50	OCT sc
21	21	-	-	36	OCT sc
22	58	-	3	47	OCT sc
23	52	-	-	36.5	OCT sc
24	24	4	4	46	LAN sc alte dosi
25	15	-	7	40	OCT LAR
26	25	-	8	40	LAN sr
19	35	-	3	57	OCT sc
27	15	-	6	47	OCT sc
28	12	-	-	75	OCT sc alte dosi
29	25	-	4	28	LAN sc
30	51	-	2	43	OCT sc
18	31	-	-	45.2	OCT LAR / LAN SR

CR: risposta completa; PR: risposta parziale; SD: stabilizzazione di malattia; OCT: octreotide; LAR: rilascio *long-acting*; LAN: lanreotide; SR: lento rilascio.

La stabilizzazione di malattia ottenuta con gli analoghi della somatostatina è un importante risultato nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini e, per tale motivazione, si è cercato di comprendere se

vi fossero dei criteri prognostici o predittivi di risposta associati all'utilizzo di tali terapie. Secondo alcuni Autori, l'assenza di depositi metastatici extra-epatici, un buon *performance status* ed un basso indice di proliferazione (Ki67 o Mib1) potrebbero essere dei validi criteri predittivi di risposta all'utilizzo degli analoghi della somatostatina nei NET con localizzazione gastro-entero-pancreatica (17,18,26).

Inoltre, secondo Panzuto et al., la risposta precoce ai trattamenti con gli analoghi entro i primi 3-6 mesi di trattamento acquisterebbe un valido significato prognostico, in quanto tale risposta sembrerebbe associata ad una maggiore probabilità di ottenere un lungo intervallo di tempo libero da progressione ed, in generale, un miglior tasso di sopravvivenza (17).

Rimane ancora controverso l'utilizzo degli analoghi della somatostatina nei NET gastro-entero-pancreatici senza sindrome da carcinoide, i cosiddetti tumori non funzionanti. L'impiego potrebbe essere supportato dal razionale di un'azione inibitoria sul rilascio di fattori di crescita, con induzione dell'apoptosi ed arresto del ciclo cellulare, effetti che potrebbero permettere il controllo dei tumori a basso grado, ma al momento è difficile trarre delle conclusioni in quanto sono disponibili pochi dati di letteratura. Inoltre, si attendono i risultati degli studi clinici multicentrici, randomizzati atti a valutare l'attività degli analoghi della somatostatina in questo *cluster* di pazienti (30).

Molti punti restano ancora da chiarire relativamente all'impiego degli analoghi della somatostatina, come il ruolo dopo *debulking* chirurgico o dopo terapia citoriduttiva locale ed in fase adiuvante o neoadiuvante. Al momento, il più recente *consensus report* di esperti sull'utilizzo degli analoghi della somatostatina, pubblicato nel 2004 a nome di Oberg, è unanime solo sull'utilizzo degli analoghi nei NET a basso grado di malignità, nella sindrome da carcinoide e nei NET non funzionanti, ma che risultano positivi alla scintigrafia recettoriale con Octreoscan® (31).

In Italia, attualmente, la nota 40 dell'AIFA, che regola la rimborsabilità per gli analoghi della somatostatina ed il successivo decreto del giugno del 2007 autorizzano l'utilizzo di questa classe di farmaci nei pazienti affetti da NET funzionante e non funzionante, purché in fase evolutiva.

13.3 Terapia con Interferone

L'interferone (IFN) è stato introdotto nella cura dei pazienti con tumore neuroendocrino quasi in contemporanea rispetto agli analoghi della somatostatina, agli inizi degli anni '80. Dalle prime dimostrazioni di Oberg circa l'efficacia sintomatica nella sindrome carcinoide, diverse centinaia di pazienti hanno ricevuto interferone-alfa2b con beneficio sintomatico (fino al 70%), biochimico (fino al 50%) ed anche antiproliferativo (fino al 15% dei casi) (16). L'attività dell'IFN sembra essere legata, piuttosto che all'efficacia antiproliferativa, alla capacità di determinare stabilizzazioni di malattia ottenute in circa il 40% dei pazienti (32). In generale, la durata della risposta tumorale varia nei diversi studi clinici, con una mediana intorno ai 32 mesi e si osserva progressione di malattia nel 15-20% dei soggetti trattati (12). La dose utilizzata varia da 3.000.000 unità sottocute tre volte alla settimana fino a 5.000.000 al dì, tutti i giorni. Ad oggi, non è chiaro se l'uso combinato di analogo della somatostatina ed interferone offra risultati migliori rispetto all'uso degli stessi farmaci in monoterapia, nonostante sia stato dimostrato un effetto sinergico *in vitro* della combinazione. Segnalazioni di studi di fase II lasciano ipotizzare una possibile efficacia dell'uso sequenziale (17). Tuttavia, gli unici tre studi randomizzati finora pubblicati non hanno rilevato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di regressione tumorale rispetto all'uso combinato (28,29,33).

Nonostante la pubblicazione di tali risultati non favorevoli con la combinazione di analoghi e IFN, i dati riportati in letteratura meritano ulteriori considerazioni.

In particolare, da un'analisi più dettagliata, emerge che nei pazienti che hanno ricevuto la combinazione si è evidenziata una significativa riduzione del rischio alla progressione della malattia (33) ed una migliore, sebbene non statisticamente significativa, mediana di sopravvivenza (51 mesi vs 35 mesi) (29). Questo suggerirebbe un potenziale, sebbene non ancora dimostrato, vantaggio del trattamento combinato. Inoltre, risultati interessanti a favore dell'associazione sono stati riportati soprattutto in pazienti in progressione alla monoterapia con analoghi, con incremento dell'attività antitumorale (34).

Per concludere, un breve cenno merita la terapia con IFN-alfa2b peghilato. L'utilizzo di tale molecola ha dimostrato, oltre ad una risposta biochimica e sintomatica nel 70% dei casi, anche una riduzione o stabilizzazione della massa tumorale nel 75% dei pazienti,

con buona tollerabilità e *compliance* (35). Mancano comunque studi randomizzati in grado di confrontare l'effetto degli IFN peghilati con le forme classiche e gli analoghi della somatostatina, al fine di identificare l'esatto ruolo degli IFN peghilati nel programma terapeutico dei NET.

BIBLIOGRAFIA

1. Kulke MH, Kim H, Clark JW, Enzinger PC, Lynch TJ, Morgan JA, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS. A Phase II trial of gemcitabine for metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2004; 101(5):934-939
2. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, Haller DG. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001; 12(8):1139-1143
3. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303(21):1189-1194
4. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(8):519-523
5. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozotocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):4897-4904
6. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolf R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22(23):4762-4771
7. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio A, Carnaghi C, Somma L, Mazzaferro V, Visini M, Gebbia V, Tumolo S, Bollatore P. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) group. *Ann Oncol* 1995; 6(1):77-79
8. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS. Phase II study of temozolamide and thalidomide in patients with metastatic tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):401-406

9. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. Are capecitabine and oxaliplatin (Xelox) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59(5):637-642
10. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68(2):227-232
11. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Shacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, Crawford J, Randolph JA, Goodlow JL, Broun GO et al. Randomized study of cyclofosfamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase II trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10(2):282-291
12. I tumori neuroendocrini, manuale di trattamento diagnostico e terapeutico, a cura di Lodovico Rosato. II edizione 2007
13. Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptor. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16(3):86-88
14. Reubi JC, Hacki WH, Lamberts SW. Hormone producing gastrointestinal tumors contain a high density of somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(6):1127-1134
15. Modlin IM, Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumour biology and treatment. Edizione 2008
16. Fazio N, De Braud F. I tumori neuroendocrini. *L'internista/Medicina Clinica* 2007; 15:20-26
17. Panzuto F, Di Fonzo M. Long term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive metastatic, well-differentiated entero pancreatic carcinoma. *Ann Onc* 2006; 17(3):461-466
18. Aparicio T, Ducreux M. antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37(8):1014-1019
19. Saltz L, Trochowski B. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumours. *Cancer* 1993; 72(1):244-248
20. Arnold R, Neuhaus C, Benning R, Schwerk WB, Trautmann ME, Joseph K, Bruns C. Somatostatin analog sandostatin and inhibition of tumor growth in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *World J Surg* 1993; 17(4):511-519
21. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996 Jan 15; 77(2):402-408

22. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, Jürgensen R, Stein K, Schäfer H, Bruns C, Dennler HJ. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996; 38(3):430-438
23. Faiss S, R  th U, Mansmann U, Caird D, Clemens N, Riecken EO, Wiedenmann B. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; 60(5):469-476
24. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Ferdeghini M, Bodei L, Orlandini C, Conte PF. Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide. *Ann Onc* 2000; 11(9):1127-1130
25. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Orlandini C, Ferdeghini M, Boni G, Roncella M, Mosca F, Conte PF. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(4):412-415
26. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, Jensen RT. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002 Jan 15; 94(2):331-343
27. Welin SV, Janson ET, Sundin A, Stridsberg M, Lavenius E, Granberg D, Skogseid B, Oberg KE, Eriksson BK. High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(1):107-112
28. Faiss S, Pape UF, B  hmig M, D  rffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B, International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(14):2689-2696
29. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, M  ller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(8):761-771
30. Butturini G, Bettini R, Missiaglia E, Mantovani W, Dalai I, Capelli P, Ferdeghini M, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M. Predictive factors of efficacy of the somatostatin analogue octreotide as first line therapy for advanced pancreatic endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(4):1213-1121

31. Oberg K. Management of neuroendocrine tumors. *Ann Onc* 2004; 15(4):293-298
32. Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Oberg K. Interferon-alpha and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007; 18(1):13-19
33. Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90(6):687-693
34. La famiglia dei carcinoidi, a cura di Emilio Bajetta. *I edizione* 2007
35. Pavel ME, Baum U, Hahn EG. Efficacy and tolerability of pegylated INF-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006; 26(1):8-13

14.0 TERAPIA RADIOMETABOLICA RECETTORIALE CON RADIOPEPTIDI ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA

I tumori neuroendocrini sono malattie considerate relativamente rare, che hanno la caratteristica di produrre diverse sostanze bioattive, quali amine e ormoni. Escludendo i frequentissimi carcinomi polmonari a piccole cellule, che rappresentano un'entità anatomico-clinica diversa, i tumori neuroendocrini del tratto gastro-entero-pancreatico (GEP) ne costituiscono la maggior parte (vedi cap. 1). I tumori neuroendocrini GEP tendono ad avere una lenta crescita, sebbene esistono anche forme aggressive, e sono spesso diagnosticati in fase metastatica, pertanto quando non sono più possibili trattamenti radicali. La terapia, infatti, è tipicamente multidisciplinare e deve essere adattata a ciascun paziente secondo il tipo tumorale, l'estensione di malattia ed i sintomi. Le opzioni terapeutiche includono terapie ablative, quali quelle chirurgiche e di radiologia interventistica, e trattamenti medici, quali gli analoghi della somatostatina, eventualmente associati all'interferone, la chemioterapia, specialmente nelle forme aggressive, i nuovi biofarmaci a bersaglio molecolare e la terapia radiometabolica recettoriale con analoghi radiomarcanti della somatostatina (1).

I tumori neuroendocrini GEP sovraesprimono sulla membrana cellulare i recettori della somatostatina, in particolare il sottotipo 2 (SSR2) e questo costituisce la base biomolecolare dell'uso degli analoghi "freddi" della somatostatina in terapia. La presenza di recettori della somatostatina consente anche di visualizzare questi tumori e le loro metastasi, mediante scintigrafia con l'analogo ^{111}In -pentetreotide (o Octreoscan®) (2).

In seguito all'introduzione della diagnostica scintigrafica recettoriale, il successivo passo è stato quello di sviluppare una terapia radiometabolica recettoriale, con analoghi della somatostatina opportunamente radiomarcanti.

14.1 Basi teoriche

La base teorica di questa terapia è quella dell'irradiazione selettiva delle cellule tumorali mediante trasporto della radioattività all'interno della cellula tumorale, in seguito ad internalizzazione del complesso

formato da recettore della somatostatina e radio-analogo. Anche i vasi sanguigni neoformati attorno al tumore esprimono i recettori SSR2, dai quali può originare quindi una risposta anti-angiogenica durante la terapia (3).

Le prime esperienze di terapia radiometabolica recettoriale risalgono agli inizi degli anni '90, quando si è pensato di sfruttare a scopo terapeutico le emissioni ad alta energia a brevissimo raggio d'azione degli elettroni Auger e quelle di conversione del ^{111}In Indio, l'isotopo che viene utilizzato abitualmente in diagnostica recettoriale. Sono state condotte sperimentazioni terapeutiche, che prevedevano la somministrazione di elevate attività di ^{111}In -pentetreotide (6.7 GBq) in pazienti affetti da tumori neuroendocrini. Nonostante questi presupposti, le risposte obiettive osservate erano sporadiche (2.5% di risposte parziali). Ciò è imputabile al fatto che l'efficienza della radiazione degli isotopi Auger-emettitori è subordinata alla strettissima vicinanza al DNA e la captazione di questo radiofarmaco a livello nucleare è sicuramente poco significativa (4).

Per ovviare a questi limiti, il successivo approccio terapeutico è stato quello di utilizzare isotopi beta-emettitori ad alta energia, quale ^{90}Y Ittrio, dotati di energia e raggio d'azione più idonei alla terapia radiometabolica recettoriale (energia massima 2.27 MeV, raggio massimo 11 mm, emivita 64 ore). Gli isotopi beta-emettitori si sono dimostrati più vantaggiosi per la terapia, poiché il tragitto di alcuni millimetri degli elettroni beta dà la possibilità di irradiare non solo le cellule dotate di recettore, ma anche quelle vicine che eventualmente ne fossero sprovviste, con il meccanismo del cosiddetto "fuoco incrociato".

E' stato pertanto sviluppato un nuovo analogo della somatostatina, Tyr³-octreotide, con affinità recettoriale simile a quella dell'octreotide e dotato di elevata idrofilia, facile marcatura con ^{111}In Indio ed ^{90}Y Ittrio, forte legame con il chelante macrociclico bifunzionale DOTA (acido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-N,N',N'',N'''-tetraacetico), formando così [^{90}Y -DOTA]⁰-Tyr³-octreotide o ^{90}Y -DOTATOC.

Più recentemente è stato sintetizzato un nuovo analogo, chiamato octreotate (Tyr³,Thr⁸-octreotide), dotato di un'affinità 6-9 volte superiore per il recettore SSR2. La forma chelata, cioè [DOTA]⁰-Tyr³-octreotate o DOTATATE, può essere marcata con l'isotopo beta-gamma emettitore ^{177}Lu Lutezio, dotato di energia massima di 0.49 MeV, raggio massimo di 2 mm, emivita di 6.7 giorni ed emissione fotonica gamma, che consente al tempo stesso *imaging* e dosimetria (5,6).

14.2 Protocollo clinico

I pazienti candidabili alla terapia radiometabolica recettoriale con analoghi radiomarcati della somatostatina sono quelli che presentano lesioni tumorali dotate di sovraespressione recettoriale SSR2. Tra i criteri di inclusione, per una terapia efficace, è fondamentale la presenza di recettori funzionanti, in grado di internalizzare il complesso recettore-radioligando.

Per accedere alla fase terapeutica, infatti, i pazienti devono essere selezionati in base alle immagini diagnostiche della scintigrafia Octreoscan® (o più recentemente, della PET recettoriale con octreotide radiomarcato con ⁶⁸Gallio), che debbono mostrare un'adeguata captazione (quindi, un'adeguata espressione di SSR2) a livello delle sedi tumorali (almeno uguale a quella fisiologica del fegato sano), che lasci prevedere quindi una bassa dose ai tessuti sani e un'elevata dose al tumore. La scintigrafia è attualmente il metodo più accurato per verificare la presenza di una sovraespressione di recettori funzionanti. La metodica scintigrafica è da preferire a quelle di ricerca immunoistochimica dei recettori SSR2, che raffigurano la situazione al momento del campionamento biotico, in quanto permette di valutare la densità ed il funzionamento recettoriale attuale. Quando si analizza una scintigrafia Octreoscan® ai fini della terapia, è importante escludere la possibilità di falsi positivi, quali la colecisti, milze accessorie, esiti chirurgici recenti, radioterapia pregressa ed ogni altra causa di infiltrato granulomatoso-linfoide che possa mimare la presenza di malattia neuroendocrina.

Debbono essere altresì escluse anche possibili cause di falsi negativi quali, in particolare, la presenza di malattia sub-centrimentrica (limite parzialmente superato con le metodiche PET recettoriali), chemioterapia recente o malattia sdifferenziata.

La terapia radiometabolica recettoriale consiste nella somministrazione sistemica del radiopeptide in sedute o cicli successivi fino al raggiungimento di un'attività cumulativa massima, in grado di irradiare efficacemente il tumore, ma senza superare la soglia di dose di 25-27 Gy ai reni, che costituiscono gli organi dose-limitante, come evidenziato dagli studi di dosimetria (7,8). I cicli sono intervallati da un periodo di almeno 6-9 settimane, necessarie a recuperare un'eventuale tossicità ematologica.

Allo scopo di ridurre la dose renale, nelle 2-3 ore precedenti e nelle 2-3 ore successive alla terapia, il paziente viene trattato con

un'infusione endovenosa di soluzioni di aminoacidi a carica positiva, quali lisina e/o arginina, per una dose totale di 25 g al giorno, diluiti in almeno 1 litro di soluzione fisiologica. Tale trattamento ha il fine di idratare in modo ottimale il paziente ed inibire competitivamente il riassorbimento tubulare prossimale renale del radiopeptide (9). Questa precauzione si è dimostrata in grado di ridurre la dose ai reni dal 9% al 53% (10). La terapia radiometabolica recettoriale viene quindi somministrata in circa 100 mL di soluzione fisiologica, mediante un'infusione endovenosa lenta della durata di circa 20 minuti. Successivamente all'infusione, non si osservano reazioni allergiche né febbre (11); si possono osservare sintomi di natura gastrointestinale, generalmente una lieve nausea, in concomitanza con la somministrazione di aminoacidi. Come accertato dagli studi di fase I, le attività per ciclo consigliate di ^{90}Y -DOTATOC sono circa 5 GBq, mentre quelle cumulative si aggirano intorno ai 13-18.5 GBq (12). Le attività per ciclo consigliate di ^{177}Lu -DOTATATE sono di circa 5.5-7.4 GBq, mentre quelle cumulative si aggirano intorno ai 22.2-29.6 GBq (3).

14.3 Efficacia

È noto che per ottenere la scomparsa delle lesioni tumorali o, quantomeno, una riduzione volumetrica bisogna fornire una dose assorbita di almeno 70-80 Gy. Dagli studi dosimetrici, risulta che tale dose può essere erogata somministrando al paziente un'attività cumulativa di almeno 7.4 GBq di ^{90}Y -DOTATOC e 20 GBq di ^{177}Lu -DOTATATE (14).

In oltre un decennio di sperimentazione di fase I-II, la terapia radiometabolica recettoriale ha dimostrato di essere un trattamento efficace, con risposte obiettive fino al 30% (15).

Il radiofarmaco che è stato più utilizzato è ^{90}Y -DOTATOC. Tutti i risultati pubblicati derivano da studi di fase I-II, non omogenei per quanto attiene ai criteri di inclusione ed agli schemi di trattamento, pertanto un confronto tra loro risulta oggi praticamente impossibile. Pur con questi limiti, le risposte registrate nei vari studi variano dal 10% al 30%.

In uno studio condotto presso l'Università di Basilea, 39 pazienti affetti da tumori neuroendocrini per lo più GEP sono stati trattati con 4 cicli di ^{90}Y -DOTATOC per un totale di 7.4 GBq/m². Una risposta

obiettiva è stata osservata nel 23%, con remissione completa in 2 pazienti, parziale in 7 e stabilizzazione in 27. 13 pazienti con tumore neuroendocrino del pancreas hanno mostrato una miglior risposta obiettiva (38%). In ogni caso, una significativa riduzione dei sintomi clinici è stata osservata nella maggior parte dei pazienti (16).

In un altro studio multicentrico di fase I, condotto presso le Università di Rotterdam, Lovanio e Tampa, in 60 pazienti affetti da tumori neuroendocrini GEP trattati con attività fino a 14.8 GBq/m² in 4 cicli, o fino a 9.3 GBq/m² in singola dose, ad una prima valutazione circa l'8% dei pazienti manifestava una risposta parziale, mentre il 13% una risposta minore (14). In una successiva analisi di questo gruppo, effettuata su 58 pazienti valutabili e trattati con attività cumulative tra 1.7-32.8 GBq, si è evidenziato un beneficio clinico (incluso la stabilizzazione e la risposta minore) nel 57% dei casi, con risposta obiettiva nel 20%. Il dato saliente è la mediana di sopravvivenza globale di 36.7 mesi (contro i 12 del gruppo storico) ed una mediana di tempo alla progressione di 29 mesi. (17).

Dagli studi di fase I-II e dall'analisi retrospettiva eseguita su 141 pazienti presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, è stato osservato un tasso di risposta comparabile ai precedenti. I pazienti erano affetti per lo più da tumori di tipo neuroendocrino GEP, nell'80% in progressione ed erano stati trattati in cicli successivi con attività cumulative comprese tra 7.4 e 26.4 GBq. In questi pazienti è stato osservato un tasso di risposta obiettiva del 26% (comprendente le risposte parziali e complete). Dall'analisi dei dati è emerso che analizzando la risposta in base allo stato di malattia all'atto dell'arruolamento, i pazienti stabili alla valutazione basale avevano complessivamente una risposta migliore (risposta obiettiva parziale e completa nel 32%) (18).

Il nuovo radioanalogo DOTATATE marcato con ¹⁷⁷Lutezio, dotato di affinità recettoriale maggiore rispetto a DOTATOC, è stato sperimentato presso l'Università di Rotterdam su una coorte di 131 pazienti affetti da tumori neuroendocrini GEP, alle attività cumulative di 22.2-29.6 GBq. La risposta obiettiva, in termini di remissione completa (2%) e parziale (26%) è stata registrata in 44 pazienti. La stabilità si è ottenuta nel 54% dei pazienti (comprendente una risposta minore nel 19% dei casi). Le risposte migliori sono state registrate in caso di elevato *uptake* all'Octreoscan® e di un numero limitato di metastasi epatiche, mentre la progressione di malattia è stata più frequentemente osservata nei

pazienti in condizioni generali più compromesse e con elevata estensione di malattia. La mediana del tempo alla progressione è stata di 36 mesi, un valore che si pone favorevolmente rispetto alla chemioterapia (13). Inoltre, il trattamento con ^{177}Lu -DOTATATE si è dimostrato in grado di migliorare significativamente qualità della vita e sintomi non soltanto nei pazienti che hanno manifestato una risposta obiettiva alla terapia, ma anche, sorprendentemente, in coloro che sono andati in progressione (19). Uno studio clinico di fase I-II, volto a valutare sicurezza ed efficacia, è in corso presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (20). La Figura 1 presenta un esempio di risposta obiettiva in un ragazzo di 15 anni affetto da metastasi epatiche multiple ed ossee da carcinoma neuroendocrino a primitività ignota. Alla valutazione *ad interim*, in occasione del quinto ciclo di terapia, si osserva una regressione quasi completa delle lesioni.

Figura 1 Giovane paziente (15 anni) affetto da localizzazioni epatiche da carcinoma neuroendocrino a partenza ignota, sottoposto a terapia con ^{177}Lu -DOTATATE (18.5 GBq). Durante valutazione *ad interim*, al quinto ciclo di terapia, si evidenzia una regressione quasi completa della malattia



14.4 Tollerabilità

Sulla base degli studi dosimetrici, è stato stabilito che è possibile erogare alte dosi assorbite al tumore, con relativo risparmio degli organi sani, in particolare rene e midollo osseo. Mentre la tossicità midollare, per attività per ciclo inferiori alla MTD (*Maximum Tolerated Dose*) di 5.18 GBq, è un evento raro, di grado lieve e transitorio, che avviene nel periodo immediatamente successivo alla terapia, la tossicità renale tardiva è un evento definitivo, che si può verificare quando si supera la soglia di dose renale (12,15). Il rene costituisce infatti l'organo critico alle dosi raggiunte con la terapia radiometabolica recettoriale, dato che la massima dose tollerata da quest'organo è di circa 25-27 Gy. La possibile nefrotossicità deriva dal riassorbimento tubulare prossimale del radiopeptide. La strategia dell'infusione di aminoacidi a carica positiva, quali arginina e lisina, che inibiscono competitivamente il riassorbimento del radiopeptide, permette di ridurre la dose ai reni dal 9% al 53% (18). Nonostante la co-infusione di aminoacidi, la perdita della funzione renale può divenire clinicamente evidente diversi mesi dopo la fine della terapia. Indipendentemente dall'insorgenza di danno renale, si verifica comunque un declino della *clearance* della creatinina, maggiore per ^{90}Y -DOTATOC (con una mediana di 7.3% all'anno) rispetto a ^{177}Lu -DOTATATE (con una mediana di 3.8% all'anno). In ogni caso, l'insorgenza di tossicità renale grave, richiedente dialisi è un evento raro, riportato in qualche caso in letteratura, in coloro che avevano ricevuto attività molto elevate senza protezione renale (15,21).

È stato dimostrato però che la tossicità renale o, comunque, il declino della *clearance* della creatinina sono più marcati e persistenti in coloro che presentano fattori di rischio ed in particolare, diabete ed ipertensione di lunga durata o mal controllati. In questi pazienti, la soglia di dose bioeffettiva (o BED, che si è dimostrata essere un parametro predittivo molto più efficace della semplice dose assorbita) è di 28 Gy, contro i 40 Gy dei pazienti che non presentano fattori di rischio. Pertanto, lo *screening* clinico dei pazienti candidati alla terapia radiometabolica recettoriale è di fondamentale importanza (22,23).

Dal punto di vista ematologico, di solito la terapia radiometabolica recettoriale è ben tollerata, con tossicità ematologica lieve e transitoria. I casi di tossicità grave, di grado 3 o 4 WHO sono più rari (al massimo il 13% con ^{90}Y -DOTATOC e il 2-3% con ^{177}Lu -DOTATATE) (15). E' stato dimostrato in studi *dose finding* di

fase I che, dal punto di vista ematologico e renale, le attività massime tollerate di ^{90}Y -DOTATOC sono superiori a 2.59 GBq per ciclo, in assenza di protezione renale e che, quando si adotta invece la protezione renale, l'attività massima tollerata è di 5.18 GBq per ciclo (24,12).

La terapia con ^{177}Lu -DOTATATE ha dimostrato, anche per motivi fisici, una maggiore tollerabilità rispetto a ^{90}Y -DOTATOC, tuttavia, accanto ai dati di comprovata efficacia, il profilo di sicurezza non è ancora esplorato nel dettaglio ed è in corso di valutazione specifica, mediante studio clinico di fase I-II, presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (20).

Infine, non bisogna dimenticare che i tumori neuroendocrini causano spesso sindromi endocrine, dovute all'ipersecrezione ormonale e che la terapia radiometabolica recettoriale può esacerbare, per rottura cellulare acuta, queste sindromi, quali l'ipoglicemia, la sindrome da carcinoide o quella di Zollinger-Ellison, che andranno quindi opportunamente prevenute e trattate (25).

14.5 Conclusioni e prospettive future

In conclusione, la terapia radiometabolica recettoriale con ^{90}Y -DOTATOC o ^{177}Lu -DOTATATE è una terapia che si è dimostrata efficace, infatti, permette di ottenere fino al 30% di risposte obiettive; è in grado di incidere positivamente sui parametri di sopravvivenza dei pazienti trattati; è relativamente sicura fino alla dose di 25-27 Gy ai reni e con un profilo di tossicità accettabile sia dal punto di vista renale sia ematologico, a condizione che si mettano in atto le opportune misure di protezione renale. L'importanza della terapia radiometabolica risulta ancora più evidente per il fatto che la radioterapia con fasci esterni viene attualmente poco utilizzata in questo tipo di tumori e la letteratura è povera di dati. La radioterapia esterna ha un ruolo nel trattamento dei pazienti sintomatici con localizzazioni metastatiche allo scheletro e nei casi di recidive non operabili da neoplasie neuroendocrine del pancreas.

Tuttavia, la terapia radiometabolica recettoriale è tuttora oggetto di studio. Infatti, sono necessari studi di fase II dedicati a specifiche patologie, per stabilire l'effettivo valore di questa terapia in ciascun sottotipo di tumore neuroendocrino. E' auspicabile che nel nostro Paese possano essere eseguiti studi randomizzati di confronto tra i radiofarmaci ^{90}Y -DOTATOC e ^{177}Lu -DOTATATE, al fine di stabilire

il peso esatto che le differenze di tipo fisico tra i due radionuclidi hanno sul profilo di efficacia e di sicurezza di queste molecole.

Infine, sulla scia delle ultime tendenze in oncologia clinica, le terapie di combinazione dei radiopeptidi analoghi della somatostatina con altri farmaci, quali ad esempio i chemioterapici radiosensibilizzanti come la capecitabina, potranno in futuro offrire un'attività antitumorale maggiore (26).

Inoltre, la presenza di più tipologie di recettore nei tumori neuroendocrini, quali quelli della gastrina, della bombesina, del neuropeptide Y o della sostanza P, rappresenta la base per un'ulteriore possibilità di applicazione della terapia radiometabolica recettoriale, con l'uso concomitante di due o più radiofarmaci. Questo tipo di approccio offre due principali vantaggi: l'incremento della dose terapeutica ed il superamento del problema dell'eterogeneità dei recettori sulla stessa cellula e/o su più cellule dello stesso tumore. Per di più, in questo modo, questa terapia potrebbe essere estesa ad altre tipologie di tumore, come il cancro della mammella, della prostata, del pancreas ed anche ai tumori cerebrali, le cui cellule esprimono differenti recettori per neuropeptidi (27).

BIBLIOGRAFIA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniwski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):61-72
2. Lamberts SWJ. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323:1246-4
3. Reubi JC, Schaer JC, Laissue JA, Waser B. Somatostatin receptors and their subtypes in human tumors and in peritumoral vessels. *Metabolism* 1996; 45(8 suppl 1):39-41
4. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, De Jong FH, Christiansen A, Kam BL, De Herder WW, Stridsberg M, Lindemans J, Ensing G, Krenning EP. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA0]-octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002; 32(2):110-22
5. Heppeler A, Froidevaux S, Mäcke HR. Radiometal-labelled macrocyclic chelator-derivatised somatostatin analogue with superb

- tumour-targeting properties and potential for receptor-mediated internal radiotherapy. *Chem Eur* 1999; 7:1974-81
6. de Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med* 2003; 30:463-69
 7. Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S, Chinol M, Stabin MG, Orsi F, Maecke HR, Jermann E, Robertson C, Fiorenza M, Tosi G, Paganelli G. Biokinetics and dosimetry in patients administered with ^{111}In -DOTA-Tyr³-octreotide: implications internal radiotherapy with ^{90}Y -DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 1999; 26(8):877-86
 8. Brans B, Bodei L, Giammarile F, Linden O, Luster M, Oyen W, Tennvall J. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Gray". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(5):772-86
 9. Bernard BF, Krenning EP, Breeman WA, Rolleman EJ, Bakker WH, Visser TJ, Mäcke H, de Jong M. D-lysine reduction of indium-111 octreotide and yttrium-90 octreotide renal uptake. *J Nucl Med* 1997; 38:1929-33
 10. de Jong M, Krenning EP. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2002; 43:617-20
 11. Perico ME, Chinol M, Nacca A, Luison E, Paganelli G, Canevari S. The humoral immune response to macrocyclic chelating agent DOTA depends on the carrier molecule. *J Nucl Med* 2001; 42(11):1697-703
 12. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Mäcke HR, Chinol M, Paganelli G. Receptor-mediated radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(2):207-16
 13. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:2754-62
 14. de Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 2002; 32:133-40
 15. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'Dorisio T, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke HR, Krenning EP. An overview of the results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 different radiolabeled somatostatin analogues. *J Nucl Med* 2005; 46:62S-66S
 16. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Tumor response and

- clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq ^{90}Y -DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43:610-16
17. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Bouterfa H, Krenning EP. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36(2):147-56
 18. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA]⁰-Tyr³-octreotide (^{90}Y -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(7):1038-46
 19. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2724-9
 20. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Bartolomei M, Baio SM, Bufi G, Fiorenza M, Obenaus E, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTATATE in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(suppl 2):S214
 21. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, Barone R, Walrand S, Kooij PP, Bakker WH, Lasher J, Krenning EP. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³-octreotide and ^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³-octreotate. *J Nucl Med* 2005; 46:83S-91S
 22. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med* 2006; 47(9):1467-75
 23. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Apr 22; (Epub ahead of print)
 24. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M, Bodei L, Ferrari M, Grana C, Bartolomei M, Orsi F, De Cicco C, Maecke HR, Chinol M, de Braud F. Receptor-mediated radiotherapy with ^{90}Y -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:426-34
 25. Davi MV, Bodei L, Ferdeghini M, Falconi M, Testoni M, Paganelli G, Oliani C, Lo Cascio V, Francia G. Multidisciplinary approach including receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC ([^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³]octreotide) and ^{177}Lu -DOTATATE ([^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³]octreotate) in ectopic cushing syndrome from a metastatic gastrinoma: a promising proposal. *Endocr Pract* 2008; 14(2):213-8
 26. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Report on short-term side effects of treatments with ^{177}Lu -octreotate in combination with capecitabine in seven patients with

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(4):743-48
27. Reubi JC, Mäcke HR, Krenning EP. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J Nucl Med* 2005; 46(suppl 1):67-75

15.0 STUDI CLINICI: STATO DELL'ARTE

La rarità della patologia neuroendocrina, nonché l'estrema eterogeneità della neoplasia hanno, da sempre, reso complessa la progettazione e la conduzione di studi clinici dedicati con qualsivoglia molecola. Pochi sono gli studi di fase III, altrettanto rari e numericamente dimensionati gli studi per rispondere al quesito clinico. Negli ultimi anni, si è cercato da un lato di trovare un linguaggio comune che potesse rendere riproducibili i risultati ottenuti (Tabella 1) (1) e dall'altro, di proporre studi cooperativi che veicolassero le esperienze dei singoli Centri verso studi con adeguata potenza statistica.

Il risultato è stato un fiorire di diverse esperienze con i convenzionali chemioterapici, ma anche con farmaci biomolecolari, mimando le strategie già utilizzate per altre patologie oncologiche.

Tabella 1 Criteri di valutazione della risposta

a)	Risposta tumorale (obiettiva). Fino ad oggi, la risposta della lesione parametro alla terapia è stata definita in accordo ai criteri standard dell' <i>American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC)</i> , ma rimane da valutare la validità dei più recenti criteri RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>).
b)	Risposta biochimica. L'efficacia del trattamento può, inoltre, essere valutata dosando nel sangue od in altri fluidi biologici marcatori biochimici di presenza tumorale generici (CgA, NSE e CEA) o tipici di determinati tumori funzionanti (5-HT, 5-HIAA, glucagone, insulina, gastrine, PP, VIP, ecc.) e calcolando le variazioni delle concentrazioni ematiche in corso di terapia.
c)	Risposta soggettiva. Questo tipo di risposta può essere valutata soltanto in pazienti con sindrome ed ogni variazione di frequenza od intensità dei sintomi deve essere registrata dal paziente in un apposito diario giornaliero e successivamente valutata dall'oncologo.

In questo capitolo saranno prese in considerazione quelle molecole che, ad oggi, appaiono più promettenti e che hanno raggiunto momenti di sviluppo più avanzati.

15.1 Nuovi analoghi della somatostatina

Gli analoghi della somatostatina oggi disponibili per l'impiego clinico si legano preferenzialmente a due dei cinque recettori per la somatostatina. SOM 230, un analogo della somatostatina in corso di sperimentazione clinica si lega a quattro dei cinque recettori (1-3,5). La molecola sembra dare risultati promettenti, in termini di controllo della sintomatologia (2), sia nei pazienti affetti da acromegalia sia in quelli affetti da sindrome da carcinoide.

In una fase più preliminare di sviluppo, è il KE 108, un analogo "universale" con elevata affinità per tutti e cinque i tipi di recettore ed inibizione della produzione di AMP ciclico, che consegue all'interazione farmaco-recettore nelle cellule bersaglio.

Analoghi radiomarcati

La coniugazione di radionuclidi ad analoghi della somatostatina è stata inizialmente sfruttata a fini diagnostici. Tale metodica può comunque essere utilizzata anche con finalità terapeutiche, in quanto viene sfruttata la capacità del radionuclide di esplicare un'azione citotossica *in situ*.

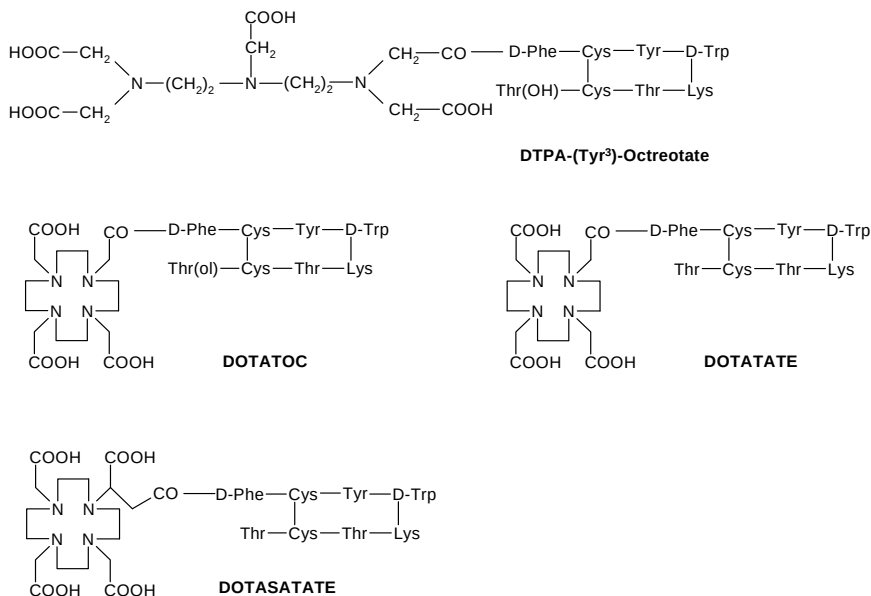
I radiofarmaci in uso sono ^{90}Y -DOTA-Tyr- Octreotide e ^{177}Lu -DOTA-Tyr-Octreotato.

I NET con ipercaptazione alla scintigrafia radiorecettoriale con gli analoghi della somatostatina sono potenzialmente candidati a terapia radiometabolica con questi analoghi ormonali. Risultati preliminari sembrano indicare che l'entità della captazione, come rilevata mediante scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide o ^{111}In -lanreotide, correli con la risposta clinica. Efficacia clinica superiore sembra ottenibile con impiego di radionuclidi a maggior energia, come il ^{90}Y ed il ^{177}Lu : il ^{177}Lu -octreotato si è dimostrato così attivo nei NET del tratto gastro-entero-pancreatico, da suggerirne l'impiego anche in pazienti senza sicura evidenza di progressione.

La produzione del radiofarmaco prevede la coniugazione di analoghi della somatostatina con composti chelanti quali DTPA e DOTA, che vengono successivamente marcati con il radionuclide.

In Figura 1 è illustrata la struttura degli analoghi della somatostatina coniugati con i composti chelanti più comunemente usati nella terapia radiorecettoriale.

Figura 1 Struttura degli analoghi della somatostatina coniugati con i composti chelanti più usati nella terapia radiorecettoriale.



Analoghi citotossici

L'abbinamento tra farmaci antitumorali ed analoghi della somatostatina rappresenta un altro approccio di terapia mirata. I dati disponibili sono attualmente limitati a modelli preclinici.

In particolare, è stato valutato l'utilizzo di RC-121 associato ad un derivato della doxorubicina, che ha condotto alla sintesi di AN-238 che veicola il citotossico direttamente a livello cellulare attraverso il

legame con il sottotipo recettoriale 2. I risultati ottenuti in modelli animali attendono conferme nel trattamento nell'uomo. La porzione peptidica dell'AN-238 consente il legame con i recettori della somatostatina di tipo 1 presenti a livello dei NET e veicola a livello della neoplasia una dose ottimale di chemioterapico, limitando i danni ai tessuti sani.

In un modello murino, l'immunoterapia con vettori adenovirali esprimenti subunità di IL-12 sembra essere efficace nel carcinoma midollare della tiroide. IL-12 promuove la commutazione tra le sottoclassi TH₀ e TH₁ dei linfociti T *helper* e media la secrezione di IFN- α da parte dei linfociti T attivati e dalle cellule *natural killer*. Probabilmente, IL-12 ha anche un'azione antiangiogenica mediata dalla via di trasmissione del segnale controllata dall'asse IFN- α /IP10; se questo fosse confermato, IL-12 potrebbe essere impiegata, in associazione agli analoghi della somatostatina, per il trattamento dei NET a basso grado.

Inoltre, in un futuro non molto lontano, la propensione di alcuni NET ad esprimere specifici recettori (HER1, HER2 e c-kit) potrebbe essere sfruttata per veicolare farmaci ad azione citotossica o citostatica in modo selettivo sul tumore (3).

15.2 Terapia genica

Gli unici risultati disponibili per i NET sono quelli derivanti da studi condotti sul carcinoma midollare della tiroide: esperienze *in vivo* ed *in vitro*, utilizzando come vettore l'adenovirus con il gene per la citochina IL-2, hanno ottenuto una stabilizzazione tumorale, senza evidenza di tossicità. Nella stessa patologia sono in corso valutazioni *in vitro* sull'attività di geni considerati "suicidi" in associazione a citochine, con risultati incoraggianti (4,5).

15.3 Farmaci a bersaglio molecolare

Bevacizumab (Avastin®)

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale in grado di legare e sequestrare il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF): le neoplasie neuroendocrine altamente vascolarizzate esprimono, in un'elevata percentuale di casi, recettori per il VEGF. Di recente, sono

stati pubblicati dati classici di attività nel trattamento di tumori neuroendocrini localmente avanzati o metastatici.

In particolare, lo studio condotto da Yao et al. (8) ha evidenziato un incremento significativo della sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoide del tratto gastro-entero-pancreatico, trattati con bevacizumab rispetto a sola terapia con PEG-Interferon α -2b (PFS a 18 settimane 95% vs 67%; $p=0.01$).

Kulke et al. (6) hanno invece identificato tra i carcinomi neuroendocrini del pancreas localmente avanzati o inoperabili un gruppo maggiormente responsivo al trattamento con bevacizumab rispetto a neoplasie ad analoga istologia, ma a partenza ileale (Tabella 2).

Tabella 2 Risultati dello studio di Kulke et al. (6)

	PR	SD	PD
NET pancreas (n=17)	4 (24%)	12 (70%)	1 (6%)
Carcinoidi ileali (n=12)	0	11 (92%)	1 (8%)
TOT (n=29)	4 (14%)	23 (79%)	2 (7%)

RAD001 (Everolimus)

Il RAD001 è un derivato della rapamicina, il cui *target* è mTOR, una protein-chinasi che regola crescita, proliferazione e sopravvivenza cellulare. L'attività di mTOR è modulata attraverso la via PI3K/AKT, che risulta alterata in numerosi tumori nell'uomo. Gli studi di epidemiologia molecolare dimostrano che l'attivazione della via PI3K/AKT è associata a un peggioramento della prognosi ed all'aumento della resistenza al trattamento, dell'estensione e della progressione del tumore. Questi risultati sono stati confermati in numerosi studi preclinici.

RAD001 si è dimostrato in grado di inibire proliferazione e crescita di un ampio spettro di linee cellulari tumorali e tumori.

Un aspetto interessante dell'attività antitumorale di RAD001 è il suo duplice meccanismo d'azione evidenziato dalla sensibilità *in vivo* di modelli cellulari che risultano resistenti a RAD001 *in vitro*. Questo effetto paradossale è stato attribuito alla potenzialità del composto di agire sulla proliferazione delle cellule endoteliali, che spiegherebbe l'attività *in vivo* come somma dell'effetto diretto sulle cellule tumorali e sulla componente vascolare dello stroma di supporto peritumorale.

Nonostante RAD001 abbia dimostrato attività antitumorale in monoterapia, è stato anche studiato in associazione ad altri agenti antitumorali. La via PI3K/AKT rappresenta un sistema a valle di numerosi altri effettori, che posseggono un'azione nota sulla proliferazione e/o sopravvivenza delle cellule tumorali; si tratta, più precisamente, di fattori di crescita e recettori ormonali.

Lo sviluppo di RAD001 nei tumori carcinoidi e nei tumori pancreatici neuroendocrini è stato supportato dal ruolo di mTOR nella regolazione della crescita cellulare, metabolismo e traduzione, nonché dall'osservazione che la via PI3K/mTOR è attivata da IGF-1 nelle cellule dei tumori carcinoidi e dei tumori endocrini pancreatici. Inoltre, sono state osservate risposte tumorali obiettive, in diversi tumori solidi (renale e polmonare) in seguito alla monoterapia con RAD001.

Sono stati appena resi pubblici i risultati relativi ad uno studio di fase II, condotto per valutare efficacia e sicurezza della combinazione RAD001 ed Octreotide LAR in pazienti con carcinoide. Su 27 pazienti valutati, sono state osservate 4 risposte parziali, 19 stabilizzazione di malattia e 4 progressioni. Sono in corso ulteriori studi di fase II e III per confermare i risultati ottenuti (7,8).

SU11248

E' un inibitore *multitarget* della tirosin-chinasi con azione antitumorale e antiangiogenica, attraverso l'inibizione specifica di VEGFR, PDGFR e c-kit.

Gli unici dati disponibili sono quelli comunicati durante l'ASCO Meeting 2005 dal gruppo di Kulke, che mostrano una modesta efficacia citoriduttiva in pazienti con tumori neuroendocrini avanzati (9,10).

Imatinib Mesilato (Glivec®)

Ad oggi, non sono stati invece confermati i risultati di potenziale efficacia dell'imatinib mesilato, una piccola molecola diretta contro c-kit, inibitore di ABL e PDGF-R. Lo studio di Gross et al. (11), con differenti dosaggi di imatinib nel trattamento di carcinomi neuroendocrini a varia sede di partenza, non ha indicato risposte obiettive.

BIBLIOGRAFIA

1. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, Castellani R, Buzzoni R, Celio L, Dogliotti L. Treatment of metastatic carcinoid and other neuroendocrine tumours with recombinant interferon alpha-2a. *Cancer* 1993; 72:3099-3100
2. Reubi JC, Eisenwiener KP, Rink H, Wasem B, Macke HR. A new peptidic somatostatine agonist with high affinity to all five somatostatin receptors. *Eur J Pharmacol* 2002; 456:45-9
3. Szepenshazi K, Shally AV, Halmos G, Armatis P, Hbert F, Sun B, Feil A, Kiaris H, Nagy A. Targeted cytotoxic somatostatin analogue AN-238 inhibits somatostatin receptor positive experimental colon cancer independently of their p53 status. *Cancer Res* 2002; 62:781-8
4. Barzon L, Bomaguro R, Palù G, Boscaro M. New perspectives for gene therapy in endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:447-66
5. Castro MG, Southgate T, Lowenstein PR. Molecular therapy in a model neuroendocrine disease: developing clinical gene therapy for pituitary tumors. *Trends Endocrinol Metabol* 2001; 12:58-64
6. Kulke MH, Stuart K, Earle C, Bharjva P, Clark JW, Enringer PC, Meyerhardt J, Attawa M, Lawrence C, Fuchs CS. A phase II study of temozolomide and bevacizumab in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:Abs 4044
7. Yao JC, Phan T, Chang DZ, Jacobs C, Mares JE, Rashid A, Meric-Bernstom F. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (Sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol* 2006; 24:Abs 4042
8. Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21(1):163-72
9. Bello CL, Deprimo E, Friece C, Smeraglia J, Sherman L, Tye L, Baum CM, Meropol NJ, Lenz H, Kulke MH. Analysis of circulating biomarkers of sunitinib malate in patients with unresectable neuroendocrine tumors (NETS): VEGF, IL-8 and soluble VEGF receptors 2 and 3. *J Clin Oncol* 2006; 24:Abs 4045
10. Dham A, Truskinovsky AM, Dudek AZ. Thymic carcinoid responds to neoadjuvant therapy with sunitinib and octreotide: a case report. *J Thorac Oncol* 2008; 3(1):94-7
11. Yao JC, Zhang JX, Rashid A, Yeung SC, Szklaruk J, Hess K, Xie K, Ellis L, Abbruzzese JL, Ajani JA. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13(1):234-40

