

Il trattamento dei Tumori NeuroEndocrini GastroEnteroPancreatici

M. Carlini, D. Apa, M. Grieco, D. Spoletini

I Tumori Neuroendocrini (NET) hanno una origine comune dal sistema neuroendocrino diffuso e pertanto possono insorgere in qualsiasi organo. I più frequenti sono quelli del tratto gastroenteropancreatico (GEP) e polmonari. I NET sono considerati rari se confrontati con i corrispettivi tumori non-neuroendocrini, ma la loro frequenza è molto aumentata negli ultimi decenni. I registri SEER (Programma "Surveillance, Epidemiology and End Results" del National Cancer Institute degli USA) riportano un aumento di cinque volte dei nuovi casi/100.000 abitanti/anno. La prevalenza dei GEP NET è di 35 casi/100.000 abitanti, cioè subito dopo quella del cancro coloretale e prima di tutti gli altri adenocarcinomi del tratto gastroenterico.

In Italia non ci sono registri tumori sui NET e pertanto non sono disponibili dati epidemiologici certi, tuttavia esiste il database AIRTUM (Gennaio 2015), che raccoglie tutti i casi di cancro dal 1976 al 2010. In questo database i GEP NET sono circa il 46% di tutti i NET. I siti GEP più frequenti sono il piccolo intestino (25%), il pancreas (22%), il colon (19%), lo stomaco (17%) e il retto (10%). L'appendice è sede di NET solo nel 5% di tutte le localizzazioni. Tra il 2000 e il 2010 nel database AIRTUM sono stati registrati 9.197 casi di NET e nel 2015 in Italia sono stati stimati 2.697 nuovi casi di NET. In Tab.1 sono riassunti i GEP NET e la frequenza dei sottotipi.

NET DELLO STOMACO

I NET gastrici originano dalle cellule enterocromaffini-like dello stomaco e si dividono in Tipo I, II e III. In Tab. 2 sono indicate le principali caratteristiche.

I NET gastrici di tipo I e II, di diametro inferiore a 2 cm, possono essere trattati in endoscopia mediante polipectomia e se di diametro superiore a 2 cm con mucosectomia. Nel primo caso però l'incidenza di recidive locali può superare il 25%. In ambedue i casi il follow-up endoscopico va eseguito ogni sei-dodici mesi. Il trattamento chirurgico resettivo va eseguito in caso di invasione locoregionale, in presenza di margini di sezione positivi dopo resezione endoscopica, nei casi N+ e/o G2-3 e nelle recidive dopo resezione endoscopica. La resezione va dalla semplice wedge resection laparoscopica, alla antrectomia o resezione del corpo fondo, fino alla gastrectomia radicale.

Per quanto riguarda i NET gastrici di tipo III e nei rari G1 di diametro inferiore a 2 cm, la resezione endoscopica o la wedge resection consentono ancora una buona radicalità, ma in tutte le altre forme è necessaria la gastrectomia parziale o totale con linfadenectomia R0 e se questa non è perseguibile è indicata chemioterapia adiuvante.

Il trattamento medico dei NET gastrici è limitato alle forme recidivanti non resecabili, avanzate, metastatiche. Il tipo I è suscettibile di trattamento con

analoghi della somatostatina che consente di ottenere risposte complete nel 76% dei casi. Il tipo II (associato a sindrome di Zollinger-Ellison o a MEN II) richiede alte dosi di PPI per il controllo dei sintomi e a scopo antiproliferativo possono essere impiegati gli analoghi della somatostatina. Il tipo III può essere trattato con Pentreotide, o meglio con Lanreotide, se il Ki-67 è espresso da meno del 20% delle cellule neoplastiche e se queste esprimono i recettori per la somatostatina. Se il Ki67 è espresso da più del 20% delle cellule neoplastiche e/o nelle forme G2-3 è necessario ricorrere a chemioterapia.

Tab. 1

Sede	Sottotipo	Sottotipo %
Stomaco	Tipo 1 – Associato a gastrite atrofica	70-80%
	Tipo 2 – Associato a Zollinger Ellison	5 %
	Tipo 3 – Tumori Sporadici	15-20%
	Tipo 4 – Carcinomi scarsamente differenziati	Rari
Pancreas	Tumori non Funzionanti	70-80%
	Gastrinoma	5-10%
	Insulinoma	5-10%
	Glucagonoma, Somatostatinoma, VIPoma	Rari Estremamente Rari
Duodeno	Gastrinoma	90%
	Somatostatinoma	5%
	Non Funzionanti	5%
	Paragangliomi gangliocitici	Estremamente Rari
Ileo		
Appendice	NET Classico	>95%
	Carcinoidi “goblet cells”	Rari
Colon		
Retto	NET Classico	>95%
	Carcinomi Adenoneuroendocrini	Rari

Tab. 2

Caratteristiche	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Prevalenza	70-80%	5-10%	10-15%
Sesso	Femmine > Maschi	Femmine = Maschi	Femmine < Maschi
Mal. associata	GCA	MEN1 - Zollinger	Nessuna
Lesioni	Multiple	Multiple	Singole
Dimensioni	< 10 mm	< 10 mm	> 10 mm
Localizzazione	Fondo-corpo	Fondo-corpo	Ogni regione
Grading	G1	G1-G2	G3
Livello invasione	Mucosa/Sottomuc	Mucosa/Sottomuc	Ogni livello
Gastrina sierica	Alta	Alta	Normale
pH gastrico	Alto	Basso	Normale
N+	3-8%	30%	>40%
M+	2-5%	10-20%	> 50%
Sintomi	No - Ulcera	No - Ulcera	Sanguinamento
Prognosi	Eccellente	Buona	Cattiva

NET DEL DUODENO

Costituiscono solo l'1-3% dei tumori primitivi del duodeno e rappresentano il 5-8% dei NET. Sono prevalenti nel sesso femminile e nell'80% dei casi sono localizzati nella I-II porzione duodenale. Istologicamente sono prevalentemente forme G1 (50-75%) e G2 (25-50%). Nel 50-60% dei casi si tratta di gastrinomi. Le forme serotonino-secernenti costituiscono il 20-30% del totale e i somatostatini sono solo il 15%.

Nel 90% dei casi si tratta di forme non funzionanti e solo nel 10% è presente la S. di Zollinger-Ellison. Le lesioni singole di diametro inferiore a 2 cm sono le più frequenti (75% dei casi) e le lesioni multiple, associate a MEN I o a S. di Zollinger Ellison sono solo il 10-15%. Non di rado la malattia è già metastatica all'esordio, con metastasi linfonodali nel 40-60% dei casi, ma le metastasi epatiche sono osservabili solo nel 10% di queste forme.

Il trattamento delle lesioni di $\varnothing < 1$ cm è endoscopico se la lesione è localizzata lontano dall'ampolla, ma consiste nella escissione chirurgica locale con linfoadenectomia nelle forme periampollari. Le lesioni tra 1 e 2 cm di \varnothing possono essere trattate, a seconda dei casi, per via endoscopica o chirurgica.

I NET duodenali di $\varnothing >$ di 2 cm, N+, richiedono la duodenectomia (se possibile pancreas preserving), ma nei casi metastatici la terapia è medica, con analoghi della

Somatostatina o con la terapia peptidica radiorecettoriale. La chemioterapia è riservata alle forme che sovraesprimono il Ki67.

La sopravvivenza globale a 5 anni è buona nelle forme G1 trattate, con percentuali prossime all'85%.

NET DEL PANCREAS

I NET del pancreas sono solo il 10% circa di tutti gli istotipi maligni che colpiscono questo organo, ma sono più frequenti dei ben noti tumori cistici e si dividono in forme funzionanti, non funzionanti e in MEN. Colpiscono prevalentemente soggetti giovani e una sindrome endocrina è presente nel 40-60% dei casi. Sono tumori prevalentemente a cellule beta producenti insulina, di dimensioni variabili e spesso la lesione è unica e a lenta crescita. Le metastasi linfonodali sono presenti nel 30% dei casi e complessivamente sono più maligni dei NET delle altre localizzazioni gastroenteriche.

I NET pancreatici si distinguono in non funzionanti (70-80%) e funzionanti (20-30%). Dal punto di vista clinico i primi possono provocare dolore, calo ponderale, anoressia, nausea, emorragia e ittero a seconda dell'istotipo, della sede e delle dimensioni. Nel 50-70% dei casi la diagnosi è tardiva per la presenza di metastasi a distanza. Le forme funzionanti sono caratterizzate da: crisi glicemiche e obesità (insulinomi), S. di Zollinger-Ellison, ipergastrinemia e diarrea (gastrinomi), diarrea acquosa e ipokaliemia (VIPomi), eritema necrolitico migrante (glucagonomi), diabete, colestasi diarrea/stetatorrea (somatostatinomi). La percentuale di forme maligne e benigne è riassunta nella Fig. 1.

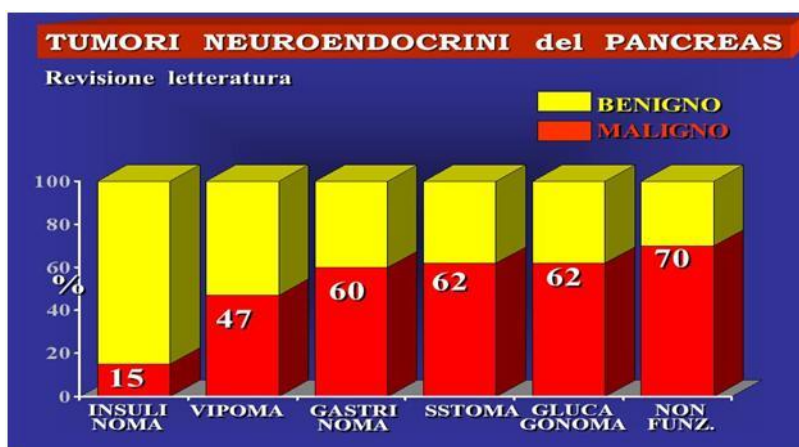


Fig. 1

Il trattamento dei NET pancreatici dipende dalle dimensioni, dalle caratteristiche biologiche di secrezione ormonale, dalla malignità e dalla sede. Nelle forme di dimensioni molto contenute può essere indicata la semplice attesa. Le lesioni di $\varnothing < 2$ cm, non funzionanti e non metastatiche possono essere trattate mediante la semplice enucleazione laparoscopica con sampling linfonodale.



Fig. 2

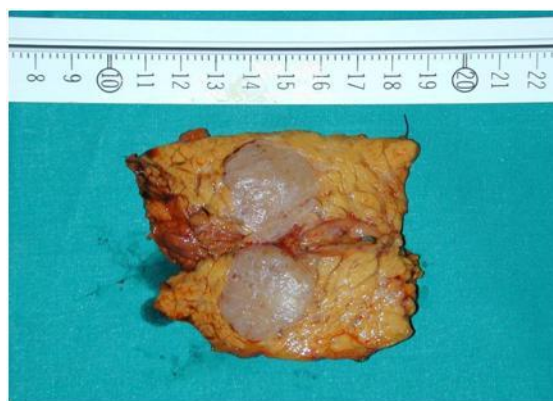


Fig. 3

I casi di lesioni > 2 cm di Ø, o funzionanti di qualsiasi dimensione, richiedono la DCP (testa), la pancreatectomia centrale (corpo), o la pancreatectomia caudale laparoscopica senza o con splenectomia (coda). Analogo comportamento va adottato nelle forme associate a MEN I. In Fig. 2 e 3 sono visibili il campo operatorio di una pancreatectomia centrale per insulinoma e il pezzo asportato.

I pazienti affetti da NET pancreatici sia funzionanti che non funzionanti devono essere trattati con Lanreotide, mentre quelli radicalmente operati non devono essere trattati con analoghi della somatostatina a scopo neoadiuvante.

I soggetti con forme non resecabili radicalmente o metastatiche, possono essere sottoposti a Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT). Questa si basa sul targeting specifico delle cellule tumorali mediante peptidi SSA radiomarcanti con isotopi emettitori di particelle beta (^{90}Y -octreotide, ^{177}Lu -octreotate). Il composto è in grado di irradiare i tumori e le loro metastasi. Il radiofarmaco viene concentrato nelle cellule tumorali, in cui le molecole sensibili, quali il DNA, possono essere colpite. A oggi in Europa sono stati trattati più di 3000 pazienti, con percentuali di risposte variabili tra il 20% e il 40%.

La chemioterapia non offre importanti risultati terapeutici e il livello delle raccomandazioni AIOM 2016 è positivo debole.

Diverso è l'effetto dei farmaci a bersaglio molecolare come Everolimus e Sunitinib che sono raccomandati e efficaci nelle forme avanzate o in progressione.

NET DEL TENUE

I Tumori Neuroendocrini del tenue sono i tumori più frequenti del piccolo intestino, rappresentano il 16% di tutti i NET, originano dalle Cellule Enterocromaffini serotonino-

secernenti e sono quelli maggiormente associati alla Sindrome da Carcinoide, (riassunta nella figura seguente - Fig. 4).

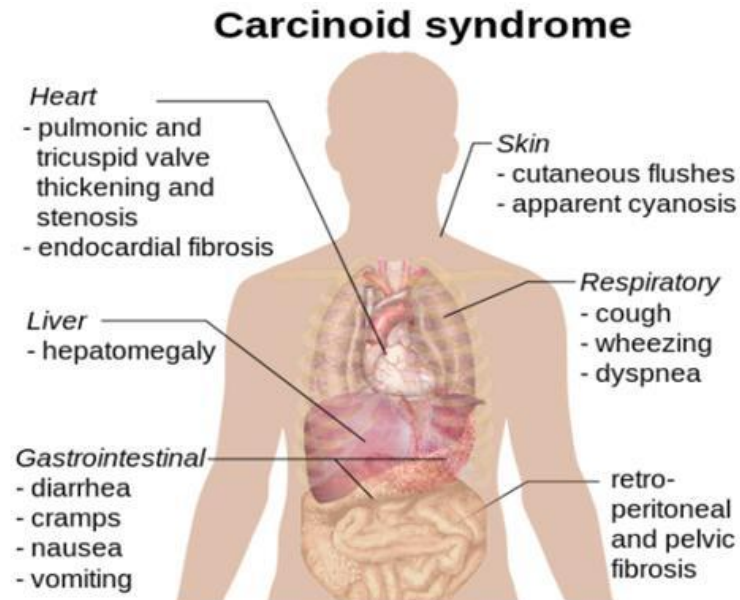


Fig. 4

I NET del tenue, quando non associati alla sindrome da carcinoide, solitamente sono indolenti e diagnosticati per caso nel corso di indagini endoscopiche. Si tratta in genere di lesioni tondeggianti di piccole dimensioni e non sono rare le lesioni multiple. Istologicamente presentano una intensa fibrosi linfovaskolare e danno una metastatizzazione linfonodale precoce. Hanno una buona risposta alla chirurgia e scarsa risposta alla chemioterapia.

Negli stadi I-II-III la terapia è sempre chirurgica e consiste nella resezione intestinale laparoscopica con ampia linfadenectomia. In Fig. 5 è visibile un pezzo anatomico di NET maligno dell'ileo terminale con voluminose metastasi lungo i vasi ileocolici, radicalmente resecato mediante emicolectomia destra laparoscopica e linfektomia dei vasi mesenterici superiori.

Il trattamento chirurgico consente ai pazienti in stadio I e II una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 100% e di più del 95% e dell'80% ai pazienti in stadio III. In concomitanza con la resezione intestinale è indicata la colecistectomia, dal momento che gli analoghi della somatostatina possono causare col tempo una calcolosi della colecisti.

In presenza di metastasi epatiche sincrone il trattamento chirurgico è fortemente dibattuto. La resezione del tumore primitivo, seppure in presenza di metastasi epatiche diffuse, può comunque prevenire o curare le complicanze della malnutrizione e l'occlusione intestinale.



Fig. 5

Sempre in adiuvante, o come trattamento delle forme avanzate, in tutti i pazienti con espressione dei recettori per la somatostatina (quasi totalità dei NET che producono sindrome da carcinoide), è indicato l'uso degli analoghi della Somatostatina (Octreotide e Pentreotide nel passato, Lanreotide ora).

Per quanto riguarda la chemioterapia, i farmaci che più attivi appartengono alla classe degli alchilanti (streptozotocina, dacarbazina, temozolomide), degli antimetaboliti (5-fluorouracile e capecitabina), e più recentemente anche l'oxaliplatino. Nei NET del tenue i regimi di poli-chemioterapia hanno maggiore efficacia, ma i risultati non sono univoci.

Infine diversi agenti a bersaglio molecolare sono stati sperimentati in studi di fase II in pazienti con NET e due di essi, everolimus (EVE) e bevacizumab (BEV), hanno raggiunto la fase III, ma la maggior parte di questi studi includeva popolazioni miste di NET a basso grado di malignità tra cui NET del tenue. Va ricordato che attualmente in Italia nessun agente a bersaglio molecolare è registrato per la terapia dei NET del tenue.

NET DELL'APPENDICE

I NET dell'appendice originano dalle stesse cellule da cui originano i NET del piccolo intestino, si ritrovano incidentalmente in ogni 200-300 appendicectomie, sono tra i NET intestinali a migliore prognosi e raramente danno metastasi o sindrome da carcinoide.

Il trattamento in genere è solo chirurgico e i NET dell'appendice di dimensioni < 2 cm non necessitano di ulteriori trattamenti dopo l'appendicectomia perché il tasso di metastatizzazione è < 1%. Solo in caso di invasione della parete a tutto spessore, $\varnothing > 2$ cm e evidenza di linfadenopatia, può essere necessario il ricorso a una emicolectomia destra.

NET DEL COLON- RETTO

I NET del grosso intestino complessivamente rappresentano l'1% delle neoplasie coloretali e nel 70% dei casi sono localizzati nel retto. Di solito vengono diagnosticati durante colonscopie di screening (1/2500 procedure) e spesso sono lesioni piccole e lontane dallo sfintere. Queste hanno una bassa tendenza alla metastatizzazione e in genere presentano una ottima prognosi.

Gli indici prognostici di maggiore rilevanza sono dimensione e grading. Costituiscono fattori prognostici negativi anche il $\varnothing > 2$ cm, la presenza di angioinvasione, il Ki67 $> 20\%$, più di 20 mitosi/10 HPF e l'aneuploidia.

I NET del colon sono suscettibili sia di trattamento endoscopico che chirurgico, ma la resezione endoscopica è indicata per le lesioni $\varnothing < 2$ cm. In caso di resezione incompleta, di grading istologico G3, $\varnothing > 2$ cm (rischio di metastasi del 60-80%), o di invasione oltre la muscolaris propria, è indicata la resezione chirurgica (laparoscopica).

I NET del retto di $\varnothing < 1$ cm sono a basso rischio di malattia metastatica ($< 3\%$) e pertanto possono essere asportati completamente per via endoscopica o per via transanale. Come per il colon, anche per le localizzazioni rettali, in ogni caso di resezione incompleta o per lesioni di $\varnothing > 1$ cm, c'è indicazione all'intervento di resezione (laparoscopica) del retto.

Queste indicazioni costituiscono raccomandazioni forti nelle linee guida AIOM 2016.

Per quanto riguarda la terapia medica, i dati sulla chemioterapia nei NET colo-rettali sono scarsi e basati su studi eterogenei. Nelle forme in progressione, la streptozotocina è uno dei farmaci più usati in associazione al 5-fluorouracile e alla doxorubicina con tassi di risposta $< 25\%$.

Come per le neoplasie del piccolo intestino, i farmaci a bersaglio molecolare sono Everolimus e Bevacizumab, ma anche per il colon-retto in Italia nessun agente a bersaglio molecolare è attualmente registrato.

NET METASTATICI

I pazienti con malattia metastatica reseccabile possono essere candidati a resezioni chirurgiche radicali, estese a tutte le strutture coinvolte, per cercare di ottenere una resezione R0 o anche R1. Le resezioni con residuo neoplastico macroscopico (R2) possono essere accettate per palliazione dei sintomi ma non migliorano la sopravvivenza.

Le metastasi epatiche trovano indicazione alla resezione con intento curativo se vi è assenza di malattia extraddominale, se il Ki67 $< 20\%$ e se le cellule neoplastiche esprimono i recettori per la somatostatina (SSTR), ai fini della terapia radiorecettoriale.

Il trattamento non chirurgico delle metastasi epatiche consiste essenzialmente nella termoablazione con radiofrequenza (di scelta) o con microonde e trova indicazione nei casi con meno di 8 lesioni metastatiche e ognuna con $\varnothing < a$ 5 cm.

Vi è inoltre la possibilità di un trattamento endovascolare Trans Arterial Embolization (TAE) o Trans Arterial Chemo Embolization (TACE), ma le metodiche sono gravate da un alto rischio di "sindrome post embolizzazione", con insufficienza epatica in 24/48 ore. Comunque queste procedure sono controindicate in pazienti con trombosi portale o insufficienza epatica preesistente. Recenti trials di radioembolizzazione con microsferi di ^{90}Y (Itrio90), hanno portato a risposta completa nel 63% dei casi e sopravvivenza mediana di 36 mesi.

Vi è infine la possibilità di un trapianto di fegato. Questo può essere preso in considerazione in pazienti: ben selezionati, in età inferiore a 60 anni, con metastasi a basso grado di malignità, con coinvolgimento di meno del 50% del parenchima epatico, malattia radiologicamente stabile per almeno sei mesi, tumore primitivo radicalmente asportato e assenza assoluta di malattia extraepatica.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

AIOM. Linee Guida Neoplasie Neuroendocrine. Milano 2016.

AIRTUM Working Group. The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiologia e Prevenzione* 2013; S 2: 90-2.

Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451 Suppl 1: S29-S38.

Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84: 322-30.

Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MM, et al. Neuroendocrine tumors. A European view. *Am J Med* 1986; 81: 14-22.

Chagpar R, Chiang YJ, Xing Y, et al. Neuroendocrine tumors of the colon and rectum: prognostic relevance and comparative performance of current staging systems. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1170-8.

Chetty R. An overview of practical issues in the diagnosis of gastro- enteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1285-9.

Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study. *Cancer Res Treat* 2012; 44: 157-65.

de Herder WW, Mazzaferro V, Tavecchio L, Wiedenmann B. Multidisciplinary approach for the treatment of neuroendocrine tumors. *Tumori* 2010; 96: 833-46.

- Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2563-9.
- Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 817-23.
- Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008; 95: 627-35.
- Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R153-R163.
- Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 691-703.
- Frilling A. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB* 2010; 12: 361-79.
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010; 21: 1794-803.
- Gui X, Qin L, Gao ZH, Falck V, Harpaz N. Goblet cell carcinoids at extraappendiceal locations of gastrointestinal tract: an underrecognized diagnostic pitfall. *J Surg Oncol* 2011; 103: 790-5.
- Halfdanarson TR, Bamlet WR, McWilliams RR, et al. Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a clinic-based case-control study. *Pancreas* 2014; 43: 1219-22.
- Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015; 121: 589-97.
- Hallet J, Tsang M, Cheng ES, et al. The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4038-45.
- Haugvik SP, Hedenstrom P, Korsath E, et al. Diabetes, smoking, alcohol use, and family history of cancer as risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology* 2015; 101: 133-42.
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113: 2655-64.
- Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 2204-10.
- Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 26: 737-75.

- Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015; 50: 58-64.
- Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113 (7 Suppl): 1807-43.
- Jung YS, Yun KE, Chang Y, et al. Risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1406-13.
- Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 437-48.
- Kim MK, Warner RR, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3776-81.
- Ko SH, Bag MK, Ko SY, Jung HS. Clinical characteristics, risk factors and outcomes of asymptomatic rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2017; doi: 10.1007/s00464-016-5413-9.
- La Rosa S, Klersy C, Uccella S, et al. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40: 30-40.
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 1-18.
- Leoncini E, Carioli G, La VC, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016; 27: 68-81.
- Li AF, Hsu CY, Li A, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer* 2008; 112: 274-83.
- Lim T, Lee J, Kim JJ, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: incidence and treatment outcome in a single institution in Korea. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011; 7: 293-9.
- Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, et al. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 217-22.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72.
- Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, et al. The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. *Br J Cancer* 1994; 70: 939-42.
- Okubo Y, Wakayama M, Nemoto T, et al. Literature survey on epidemiology and pathology of gangliocytic paraganglioma. *BMC Cancer* 2011; 11: 187.
- O'Toole D, Delle Fave G, Jensen RT. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 719-35.
- Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM

- classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 256-65.
- Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172-85.
- Ploeckinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-63.
- Pyo JH, Hong SN, Min BH, et al. Evaluation of the risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a big data analytic study from a health screening center. *J Gastroenterol* 2016; 51: 1112-21.
- Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer* 2016; 139: 2679-86.
- Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In Bosman FT, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC, 2010.
- Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014; 25: 186-92.
- SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/
- Solcia E, Vanoli A. Histogenesis and natural history of gut neuroendocrine tumors: present status. *Endocr Pathol* 2014; 25: 165-70.
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014; 120: 2814-23.
- Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012; 3: 292-302.
- Watson RG, Johnston CF, O'Hare MM, et al. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well-defined population-Northern Ireland 1970-1985. *Q J Med* 1989; 72: 647-65.
- Westergaard T, Frisch M, Melbye M. Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. *Cancer* 1995; 76: 106-9.
- Yao GY, Zhou JL, Lai MD, Chen XQ, Chen PH. Neuroendocrine markers in adenocarcinomas: an investigation of 356 cases. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 858-61.
- Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3492-500.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.

Younes RN. Neuroendocrine tumors: a registry of 1,000 patients. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54: 305-7.

Zerbi A, Falconi M, Rindi G, et al. Clinicopathological features of pancreatic endocrine tumors: a prospective multicenter study in Italy of 297 sporadic cases. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1421-9.

Massimo Carlini, Daniela Apa, Michele Grieco, Domenico Spoletini
Dipartimento di Chirurgia e Divisione di Chirurgia Generale, Ospedale S. Eugenio, ASL
Roma 2

Per la corrispondenza: maxcarlini@tiscali.it