

**Simposio**

**31 gennaio 2017**

---

## **Tumori neuroendocrini dell'apparato digerente**

Moderatori: E. Santoro, M. Carlini

### **I tumori neuroendocrini dell'apparato digerente. Generalità**

#### **E. Santoro, Em. Santoro**

I tumori neuroendocrini (NET) originano dalle cellule APUD (amine precursor uptake and decarboxilation), descritte originariamente sin dal 1960. Esse si trovano in tutti i tessuti ed organi e sono ovunque capaci di moltiplicazione indefinita ed afinalistica, assumendo le caratteristiche di neoplasie a maggiore o minore malignità <sup>1</sup>.

Più di recente le cellule APUD sono state definite come sistemi: DNES (diffuse neuroendocrine system) con sede nell'apparato gastroenterico, nel polmone, nel sistema nervoso, nella cute, nella prostata, nella mammella e nel timo; CNES (confined neuroendocrine system) con sede nell'ipotalamo, nell'ipofisi, nella tiroide, nella paratiroidi, nel surrene, nel glomo carotideo.

Queste neoplasie si suddividono poi in due principali gruppi in base alla capacità o meno di secernere ormoni: BANT (biochemically active neuroendocrine tumors) e BINT (biochemically inactive neuroendocrine tumors).

I tumori neuroendocrini (NETs) dell'apparato digerente possono originare dall'intestino anteriore (foregut) ossia dal polmone, timo, stomaco o pancreas, e sono costituiti da cellule argirofile non argentaffini e sono clinicamente individuabili attraverso la cosiddetta sindrome da carcinoide.

I NET-GEP che originano dall'intestino medio (midgut) ossia tenue, colon destro, appendice, sono costituiti da cellule argentaffini ed esprimono la sindrome da carcinoide.

I NET-GEP che originano dall'intestino posteriore (hindgut) ossia colon sinistro e retto, sono costituiti da cellule argirofile e non esprimono la sindrome da carcinoide.

Queste neoplasie sono poco frequenti ed in Italia costituiscono lo 0,5% di tutti i tumori, per un totale di circa 2500 casi l'anno. La loro maggiore incidenza riscontrata negli

anni più recenti è probabilmente frutto di migliore conoscenza della loro esistenza e più vasto impiego delle tecniche di imaging <sup>2</sup>.

Le caratteristiche biochimiche di questi tumori sono molto variabili tra forme ben differenziate e forme poco differenziate, tra forme a crescita lenta ed altre a crescita rapida, tra forme asintomatiche e sintomatiche. Molti di essi esprimono recettori per la somatostatina (SSTR2) e possono essere localizzati, ossia ad estensione limitata, oppure avere una estensione regionale, o infine presentare capacità metastatica di diffusione a distanza <sup>3</sup>.

Sono noti tumori neuroendocrini a sede multipla sia funzionanti che non, raggruppati in tre tipi: MEN 1 (multiple endocrine tumors type 1) che hanno sede nelle paratiroidi, pancreas, ipofisi, surrene e tiroide; MEN 2 con carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma surrenalico ed iperparatiroidismo; MEN 2B con carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, neurinomi mucosi, habitus Marfanoide <sup>4</sup>.

Al momento le forme conosciute sulle quali c'è largo consenso sono:

- i carcinoidi che esprimono serotonina e conseguentemente la nota sindrome costituita da diarrea, vampate di calore, asma, insufficienza tricuspide, la cui frequenza in Italia è calcolata intorno ai 2000 casi per anno;
- gli insulinomi che esprimono insulina e conseguentemente quadri clinici ipoglicemici, la cui frequenza in Italia è calcolata tra i 200 e i 300 casi per anno;
- altre forme molto rare come il glucagonoma, il gastrinoma, il somatostatina, il vipoma, il neurotensinoma, il ppoma, che tra tutti assommano a poche decine di casi per anno in Italia. Le possibilità di diagnosi di queste forme sono andate aumentando negli anni più recenti.

Dal punto di vista clinico sono ben note le sindromi da carcinoidi, i quadri clinici delle Men, i quadri ipoglicemici sino al coma. La diagnosi chimica è affidata al riconoscimento nel sangue e nelle urine dell'acido 5-idrossi indolacetico, dell'acido vanilmandelico, dell'enolasi neurone-specifica (NSE), della cromogranina (CgA).

La diagnosi strumentale dei NETs-GEP è affidata alla endoscopia digestiva <sup>5</sup> con biopsia, ma soprattutto all'imaging, TAC, RMN, PET che hanno definite caratteristiche specifiche per questi tumori, anche con appropriati mezzi di contrasto <sup>6,7</sup>. La certezza diagnostica è ovviamente affidata agli esami istologici per il riconoscimento delle tipiche cellule, ma soprattutto all'immunoistochimica tramite l'impiego di specifici markers (cromogranina A, Sinaptofisina, CD 56, TTF1, CDX2, Islet 1, PDX2).

Per quanto riguarda la terapia dei tumori neuroendocrini dell'apparato digerente esistono varie possibilità, sia radicali che palliative, più o meno invasive <sup>8</sup>. Le forme polipoidi del tubo digerente possono giovare con ottimo risultato, anche in relazione alla loro modesta estensione, di una asportazione endoscopica, con una sopravvivenza

acinque anni descritta fino al 100%. Le forme più estese del tubo digerente e del pancreas si giovano del trattamento chirurgico che è presuntivamente radicale, se non esistono metastasi a distanza accertate; tuttavia a distanza di tempo circa la metà dei casi recidiva.

Trattamenti palliativi sono quelli farmacologici, come la somatostatina, o quelli radiometabolici, soprattutto per le metastasi epatiche. Nelle forme generalizzate è stata tentata la chemioterapia con farmaci alchilanti, ma con dubbia efficacia<sup>9</sup>.

Sempre in merito al trattamento un cenno particolare meritano i trapianti di fegato perché le metastasi epatiche da carcinoide sono, con gli epatocarcinomi, le sole indicazioni neoplastiche al trapianto di fegato<sup>10, 11</sup>. Per gli epatocarcinomi il cut-off è rappresentato dalla dimensione e dal numero dei noduli, secondo i ben noti criteri di Milano. Per le metastasi da carcinoide invece l'indicazione non è condizionata dal loro numero o dimensione, ma dalla accertata precedente asportazione del tumore primitivo gastroenteropancreatico e dalla certezza dell'essere il fegato il solo sito metastatico, evenienza confortata dal lungo tempo trascorso dalla prima diagnosi e dal primo intervento e dalla negatività di tutte le successive indagini di imaging.

Tra il 1988 ed il 2001 nel Registro europeo dei trapianti di fegato, su 40417 trapianti eseguiti per tumori epatici, solo il 7% pari a 314 casi, furono eseguiti per metastasi, parte dei quali per indicazioni improprie in seguito totalmente abbandonate. La sola indicazione sopravvissuta al follow-up a distanza è costituita dalle metastasi dei tumori neuroendocrini in particolare gastroenteropancreatici, precedentemente sottoposti a tutti i trattamenti indicati nei singoli casi e ad essi resistenti.

A carattere esemplificativo riportiamo un caso unico appartenente ai 156 casi della serie di trapianti di fegato da noi eseguiti all'Istituto Regina Elena di Roma, tra il 2001 e il 2007, dei quali il 30% per epatocarcinoma (HCC) ed il resto per comuni indicazioni di cirrosi B o C di Child o per epatiti fulminanti. Si è trattato di un uomo di 47 anni che nell'aprile 2004 si scoprì portatore di voluminose metastasi epatiche provenienti da un polipo del retto risultato alla biopsia tumore neuroendocrino di tipo carcinoide: il polipo fu asportato radicalmente e le metastasi epatiche furono sottoposte tre volte a TACE (transarterial chemoembolization). Dopo quasi due anni la massa epatica metastatica misurava circa 20 cm. di diametro e non c'erano ulteriori diffusioni del tumore in altri organi o tessuti. Nel febbraio 2006 fu sottoposto a trapianto ortotopico di fegato con esito felice. Due anni più tardi sviluppò un carcinoma tiroideo che richiese nuovo intervento chirurgico. L'anno successivo 2009 si evidenziarono metastasi ossee che furono radiotrattate con esito favorevole, ma nel 2012 comparvero metastasi bilobarie nel fegato trapiantato che furono sottoposte a terapia medica. Il paziente morì nel 2015, più di nove anni dopo il trapianto di fegato e più di 11 dopo la iniziale diagnosi di carcinoide del retto con voluminose metastasi epatiche (Fig. 1).

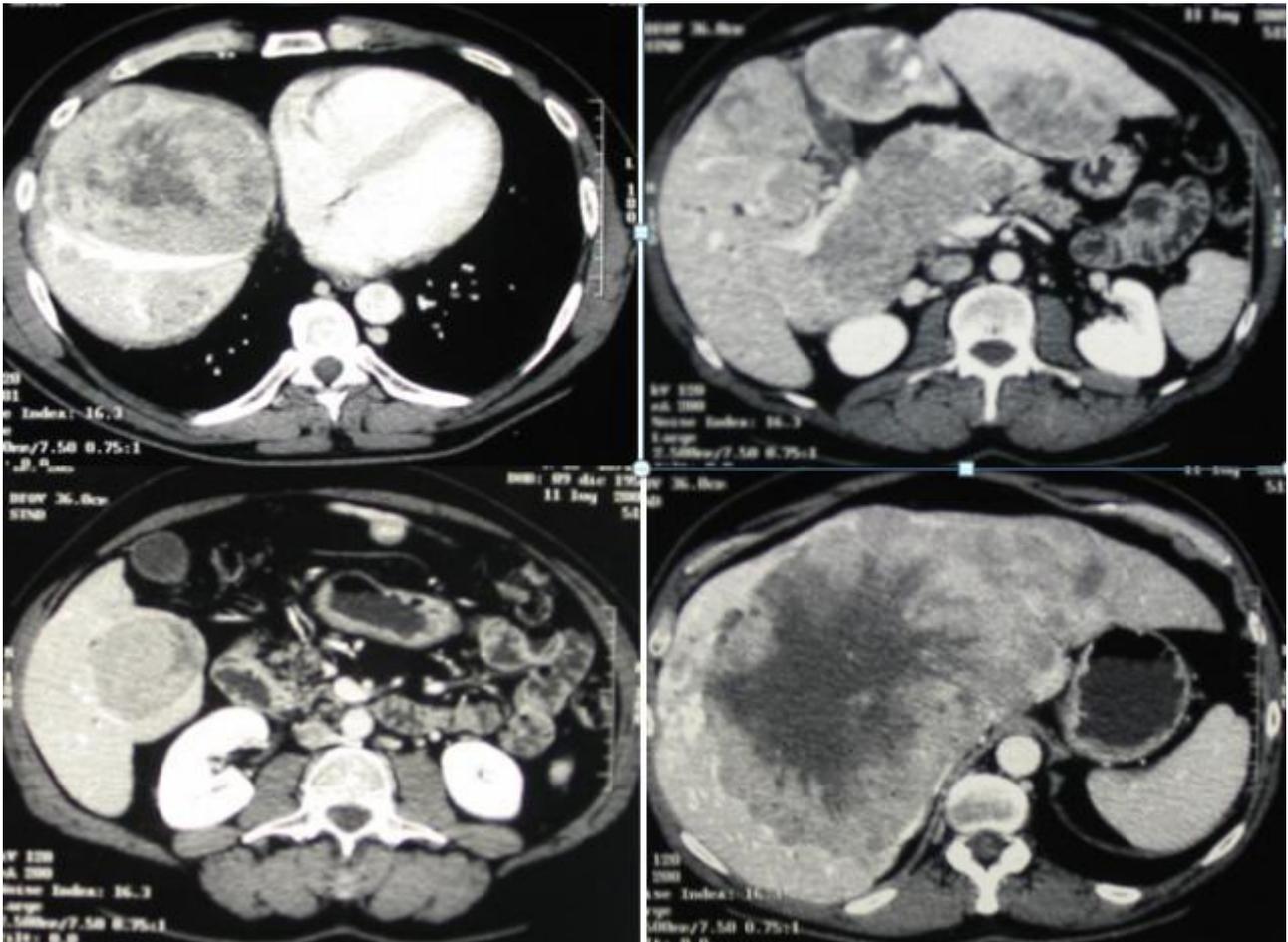


Fig. 1: metastasi epatiche da tumore neuroendocrino del retto. Settembre 2005: massa epatica Ø 20 cm, no trombosi portale → Febbraio 2006 OLT.

Questo caso conferma, con la sua lunga sopravvivenza, come il trapianto di fegato con indicazione corretta, sia capace di produrre un risultato clinicamente importante nei pazienti affetti da sole metastasi epatiche di carcinoma neuroendocrino precedentemente asportato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kim Y, Hong SM. Recent update on neuroendocrine tumors from the gastrointestinal and pancreatic biliary tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140: 437-48.
2. Sing S, Asa SL, Dey C, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev* 2016; 47: 32-45.
3. de Harder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumors and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 3-17.

4. Oberg K, Sundien A. Imaging of neuroendocrine tumors. *Front Horm.Res* 2016; 45: 142-51.
5. ElGuindy YM, Javadi S, Menias CO, Jensen CT, Elsamaloty H, Elsayes KM. Imaging of secretory tumors of gastrointestinal tract. *Abdom Radiol (NY)* 2016; DOI: 10.1007/s00261-016-0976-4.
6. Grajo JR, Paspulati RM, Sahani DV, Kambadakone A. Multiple Endocrine neoplasia syndromes. A comprehensive imaging review. *Radiol Clin North Am* 2016; 54: 441-51.
7. Pellicano R, Fagoonee S, Altruda F, Bruno M, Saracco GM, De Angelis C. Endoscopic imaging in the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Minerva Endocrinol* 2016, 41:490-8.
8. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M, et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. Searching the optimal treatment strategy. A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 264-74.
9. Wang MH, Chan DL, Lee A. Systematic review and metanalysis on the role of chemotherapy in advanced and metastatic neuroendocrine tumors. *Plos One* 2016; 11: 158-70.
10. Blonski WC, Reddy KR, Shaked A, Siegelman E, Metz DC. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7676-83.
11. Pasher A, Klupp J, Neuhaus P. Transplantation in the management of metastatic endocrine tumors. *Best Prat. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005; 19: 637-48.

Prof. Dott. Eugenio Santoro, Primario chirurgo emerito Ospedale San Camillo, Roma

Dr. Emanuele Santoro, Primario Chirurgo ASL RM4, Ospedale San Paolo, Civitavecchia

Per la corrispondenza: eugeniosantoro@tiscali.it