

Malignità: trattamento e prognosi delle Neoplasie Endocrine Gastrointestinali e del Pancreas: studio retrospettivo su una serie di 16 casi



Ann. Ital. Chir., LXXII, 4, 2001

G.C. Pansini, S. Lanzara, C.V. Feo,
P. Zamboni, A. Liboni, M.R. Ambrosio*,
A. Marzola**, L. Feggi***

Dipartimenti di Scienze Chirurgiche, di Medicina Sperimentale Diagnostica, Anatomia e Istologia Patologica, di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate ed Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara
Sezione di Chirurgia Generale
*Sezione di Endocrinologia
**Sezione di Anatomia Patologica
***Servizio di Medicina Nucleare

Introduzione

Le Neoplasie Endocrine Gastro-Intestinali e del Pancreas (NEGIP) sono rare (con una incidenza pari a 1-2 casi per 100000 abitanti) (8); tuttavia, l'interesse per questi tumori è notevolmente cresciuto negli ultimi anni, risultato dell'applicazione di moderni metodi di indagine morfo-funzionale, originata dalla scoperta dell'analogo della somatostatina, Octreotide, e dall'introduzione della scintigrafia con Octreotide marcato. Dalla maggiore confidenza con gli aspetti morfo-funzionali delle NEGIP è maturata la consapevolezza che queste neoplasie sono, in realtà, più maligne di quanto non si sia ritenuto finora. Tuttavia, la rarità delle NEGIP e la molteplicità delle manifestazioni cliniche ad esse correlata, rende obiettivamente improbabile l'organizzazione di studi prospettici con trials clinici randomizzati. A tutt'oggi, letteratura e resoconti di casi clinici aneddotici, costituiscono ancora la memoria e la base formale delle nostre conoscenze su queste neoplasie (19).

In linea con questa attuale situazione, viene presentato uno studio retrospettivo su una serie di pazienti osservati e trattati nell'arco di circa dieci anni (23, 21); il numero di pazienti entrato nello studio è relativamente esiguo, ma si correla con la incidenza di questa patologia tumorale nell'area provinciale ove è collocata Ferrara. Questo studio conferisce particolare enfasi ad un nuovo inquadramento classificativo per queste neoplasie e si pro-

Abstract

MALIGNANCY: TREATMENT AND PROGNOSIS OF ENDOCRINE TUMOURS OF GASTROINTESTINAL TRACT AND PANCREAS: A RETROSPECTIVE STUDY ABOUT 16 CASES

The aim of this study was to review our experience with endocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (ETGIP).

Between February 1991 and March 2000, sixteen patients with ETGIP were operated on at our institution. Of these patients we reviewed preoperative symptoms, diagnostic techniques (ultrasound, CT, MRI, radiolabelled octreotide scintigraphy, angiography, immunohistochemical study), treatment (surgical operation, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, and radiometabolic therapy) and survival. Nine patients (56%) had a carcinoid tumour, three (19%) an unspecified endocrine tumour, and four (25%) an endocrine tumour associated with a non-endocrine neoplasm. Only five patients (31%) had a preoperative diagnosis of endocrine tumour. Eight patients (50%) had metastatic disease at the time of the operation. All patients without preoperative metastasis (eight patients, 50%) are still alive without recurrent disease, with a mean postoperative survival of 36 months (12-60 months). Of eight patients with metastatic disease, six (75%) died after a mean of 20.5 months (3-60 months) and two (25%) are still alive with the disease after 3 and 6 months, respectively.

These data show that presence of metastasis strongly influence survival. Furthermore, survival of patients with metastatic disease seems to be longer as compared to other gastrointestinal tract malignancies. ETGIP are more common and aggressive than previously believed and, therefore, early diagnosis is crucial for cure. Nowadays, however, new diagnostic tools such as radiolabelled octreotide scintigraphy are available for diagnosis and postoperative follow-up. The optimal treatment for ETGIP is a multimodal approach with surgical operation, chemoradiation, radiometabolic, and genetic therapies.

Key words: Endocrine tumours; retrospective study.

pone di sviluppare un confronto fra la nostra esperienza e lo stato dell'arte su questo argomento, onde ricavare, se possibile, linee guida comportamentali di tipo diagnostico-terapeutico a cui attenersi secondo la specifica tipologia del tumore e i rischi correlati alla sua potenziale malignità (8, 30).

Durante questo studio, inoltre, è maturata l'ipotesi che l'incidenza e la pericolosità di queste neoplasie siano ancora sottostimate e che, una maggiore consapevolezza della loro esistenza potrà, in futuro, aumentare significativamente il numero delle diagnosi precoci del tumore.

Pazienti e metodi

Lo studio presentato è di tipo retrospettivo; comprende sedici pazienti, operati dal febbraio 1991 al marzo 2000, presso la Sezione di Chirurgia Generale dell'Università di Ferrara. Sono stati analizzati i dati clinici ed istopatologici di tutti i casi, nonché i risultati provenienti dal laboratorio e dalla diagnosi strumentale preoperatoria, quando disponibile. È stato inoltre controllato il follow-up dei pazienti portatori di neoplasie maligne ed indirizzati alla terapia oncologica (23, 27).

Per lo studio radiologico-strumentale della neoplasia, sono stati utilizzati: ecografia, TC, RMN, scintigrafia con Octreotide marcato e, più raramente, angiografia. Lo studio immunoistochimico differenziale sul tessuto tumorale è stato eseguito solo in un caso, per la mancanza di marcatori neuroendocrini specifici. Alla luce di una esperienza che rivela una prevalenza delle forme non funzionanti e nella conseguente difficoltà di presentarle didatticamente secondo un eponimo riferito alla produzione ormonale, le abbiamo suddivise in base ad una caratterizzazione anatomo-patologico-clinica in tre gruppi:

Carcinoidi;

Neoplasie Endocrine (NE) non meglio specificate;

Neoplasie Non Endocrine (NNE) associate a Neoplasie Endocrine (NE).

La tabella I mostra la distribuzione delle NEGIP nella nostra casistica.

Tab. I - DISTRIBUZIONE DELLE NEGIP

Carcinoidi	9
• Carcinoidi appendicolari	2
• Carcinoidi digiuno-ileali e colici	3
• Carcinoidi gastrici	2
• Carcinoidi pancreatici	2
NE non meglio specificate	3
• NE gastriche	2
• NE coliche	1
NE associate a NNE	4
• NE+NNE gastro-duodenali	2
• NE+NNE pancreatiche	1
• NE+NNE ileali	1
NE metastatizzate	8

Risultati

L'età media dei pazienti alla presentazione era di 57.3 anni (range 27-77), con una predominanza del sesso maschile (rapporto maschi:femmine=10:6).

In undici pazienti la diagnosi di NEGIP è stata formulata nello studio istopatologico del tumore asportato; solo in cinque pazienti le tecniche diagnostiche tradizionali hanno consentito di ipotizzare la presenza della neoplasia prima dell'intervento esplorativo.

La diagnosi, per lo più occasionale, di queste NEGIP è, probabilmente, dipesa dal fatto che, nella nostra esperienza, le suddette neoplasie erano, nella quasi totalità dei casi, non funzionanti. L'inattività di queste neoplasie ha significato che, nella maggior parte dei pazienti, non poteva essere evidente alcuna sindrome clinica, per assenza di secrezione ormonale manifesta (23).

I pazienti senza metastatizzazione (50% del totale) sono stati sottoposti ad intervento con finalità curative, mentre nei rimanenti pazienti con malattia metastatica l'asportazione della NE ha costituito solo un atto palliativo.

Il follow-up medio considerato è stato di 26.2 mesi (range 3-60) (41).

Secondo il metodo classificativo proposto, i risultati ottenuti per tipologia di tumore sono i seguenti.

Carcinoidi

In nove pazienti è stato riscontrato un tumore carcinoidale. Di questi, due erano appendicolari, tre digiuno-ileali e colici, due gastrici e due pancreatici. L'età media alla presentazione era di 54.3 anni, con una netta prevalenza del sesso maschile (rapporto maschi:femmine= 6:3).

Dei nove casi di carcinoidale osservati, sette si sono presentati con una sintomatologia "aspecifica", ovvero comunque non correlabile ad una eventuale secrezione ormonale da parte della neoplasia: appendicite acuta, per un carcinoidale appendicolare; dolore addominale, diarrea, occlusione intestinale, per due carcinoidi a localizzazione digiuno-ileale e colica; nessuna particolare sintomatologia per i due carcinoidi gastrici; vaga dispepsia per i due a localizzazione pancreaticata. Due pazienti, invece, avevano una sintomatologia che potremmo definire "specificata", ovvero possibilmente correlabile ad una secrezione ormonale da parte della neoplasia. Nella fatti specie, un paziente con carcinoidale appendicolare, presentava, oltre al quadro clinico di appendicite acuta, un'ulcera gastrica perforata con conseguente peritonite: l'ipotesi che l'ulcera gastrica fosse insorta in seguito ad una anomala secrezione di gastrina da parte del carcinoidale, non è stata, tuttavia, suffragata da alcun dato di laboratorio (gastri-nemia).

Una paziente con carcinoidale digiuno-ileale presentava dolori colici addominali e diarrea saltuari da circa dieci anni, il che farebbe pensare ad una NE funzionante (11),

ma, anche in questo caso, il mancato dosaggio di marcatori neuroendocrini specifici, non può confermare la nostra ipotesi.

Gli esami strumentali eseguiti, sono: ecografia addominale in quattro casi, TC addominale in quattro casi, Rx clisma opaco in un caso, colonscopia in un caso, EGDS in un caso, scintigrafia total body con indicatori recettoriali (Octreotide marcato) in due casi, biopsia ECO-guidata in un caso, ecografia intraoperatoria in un caso. La diagnosi preoperatoria è stata possibile solo in tre casi: uno a localizzazione gastrica grazie alla scintigrafia con Octreotide (40); due a localizzazione pancreatica, tramite biopsia ecoguidata e scintigrafia con octreotide rispettivamente. Nei restanti sei casi, la diagnosi definitiva è stata possibile solo grazie all'esame istologico postoperatorio. In due casi di tumore carcinoidale, digiuno-ileale e colico rispettivamente, la diagnosi è stata di "carcinoidale maligno".

Gli interventi chirurgici effettuati, comprendono: una appendicectomia; una appendicectomia, associata a rafia di ulcera peptica; una emicolectomia destra "tradizionale"; una resezione ileo-colica con ileo-colon-ascendentesomia e biopsia epatica; una emicolectomia destra associata ad una omentectomia, una resezione digiuno-ileale, una ovariectomia bilaterale, nonché una epatectomia parziale; una exeresi di nodulo retrogastrico; una gastrectomia totale; una enucleazione della neoformazione cefalopancreatica; una pancreasectomia distale o corpo-caudale. In tre pazienti, due con carcinoidale appendicolare e uno con carcinoidale digiuno-ileale e colico, è stato necessario l'intervento chirurgico d'urgenza.

Metastasi erano presenti in tutti e tre i casi a localizzazione digiuno-ileale e colica. Più precisamente, sono state riscontrate metastasi linfonodali ed epatiche bilobarie in un caso, linfonodali, peritoneali ed epatiche in un altro caso, peritoneali, epatiche ed ovariche nel terzo.

Il follow up medio considerato per i nostri pazienti è stato di 35.3 mesi (range 6-60) e di questi, sei (due con carcinoidale appendicolare, due con carcinoidale gastrico e due con carcinoidale pancreatico) sono vivi e presumibilmente liberi da malattia, vista l'assenza di metastasi e, dunque, l'intento di radicalità dell'intervento chirurgico; uno con carcinoidale digiuno-ileale e colico è vivo, ma con malattia, vista la presenza di metastasi linfonodali ed epatiche bilobarie (monitorizzate tramite periodico controllo scintigrafico con Octreotide) e il conseguente intento solo palliativo dell'intervento chirurgico; due pazienti affetti da carcinoidale ileo-colico, con metastasi in entrambi i casi, sono deceduti a 36 e a 60 mesi dall'intervento chirurgico, con intento radicale (asportazione pure delle localizzazioni metastatiche) e palliativo (asportazione della sola lesione primitiva), rispettivamente.

In base a questi risultati, possiamo affermare che un intervento chirurgico radicale migliora la prognosi, ma, sicuramente, è ancora più efficace un approccio terapeutico multimodale, che ha consentito una sopravvivenza eccezionale, pari a 5 anni al suddetto paziente, laddove la chirurgia ha agito sulla lesione primitiva e la chemioterapia con Octreotide ha dignitosamente controllato la malattia nella sua fase metastatizzata.

I risultati del gruppo dei carcinoidi, sono riassunti in tabella II.

Tab. II - CARATTERISTICHE CLINICHE, TERAPIA CHIRURGICA ED OUTCOME DEI CARCINOIDI (Legenda sotto Tab. IV)

<i>Pz, sesso, età</i>	<i>Localizzazione</i>	<i>N°</i>	<i>Sintomatologia</i>	<i>Diagnosi</i>	<i>Metastasi</i>	<i>Terapia</i>	<i>Outcome</i>
• BA,F,27 • SB,M,27	• appendicolare	2	• aspecifica (appendicite acuta) • specifica? (peritonite acuta da perforazione ulcera gastrica: ipergastrinemia + appendicite acuta)	post-operatoria	• no • no	• appendicectomia • rafia di ulcera peptica + appendicectomia	• 60m.SM • 12m.SM
• AP,M,41 • BG,M,77* • AT,F,60	• digiuno-ileale e colica	3	• aspecifica (occlusione intestinale) • aspecifica ("coliche addominali") • specifica? (dolori add.li, diarrea)	post-operatoria	• sì • sì • sì	• resezione ileo-colica • emicolectomia dx • emicolectomia dx + resezione digiuno-ileale	• dec 60m. • 6m.PM • dec 36m.
• SF,M,71 • DG,F,65	• gastrica	2	aspecifica	• post-operatoria • SOM	• no • no	• escissione locale • gastrectomia totale	• 36m.SM • 24m.SM
• DB,M,74 • GP,M,47	• pancreatica	2	aspecifica (dispepsia)	• BAS • SOM + ECOIO	• no • no	• escissione locale • pancreasectomia distale	• 60m.SM • 24m.SM

Neoplasie Endocrine (NE) non meglio specificate

Tre pazienti avevano una NE: due a localizzazione gastrica e uno colica. L'età media alla presentazione era di 64 anni, con una lieve prevalenza del sesso maschile (rapporto maschi:femmine= 2:1).

La sintomatologia era del tutto "aspecifica", cioè non riferibile alla eventuale funzionalità di una neoplasia endocrina, e caratterizzata da dispepsia, anoressia, calo ponderale, nei due casi a localizzazione gastrica; algie sovrapubiche, nel caso a localizzazione colica.

Gli esami strumentali eseguiti, comprendono: una ecografia addominale, in due casi; una TC addominale in due casi; una EGDS in due casi; un Rx clisma opaco, in un caso; una scintigrafia con Octreotide marcato, in un caso. La diagnosi preoperatoria è stata possibile in un solo caso a localizzazione gastrica, tramite scintigrafia con Octreotide, seguita da una biopsia intraoperatoria; in questo caso, comunque, la diagnosi è stata facilitata anche dal fatto che la neoplasia era recidiva. Negli altri due casi, la diagnosi di carcinoma neuroendocrino a piccole cellule è stata definitiva solo tramite l'esame istologico postoperatorio.

Gli interventi chirurgici sono consistiti in: una gastrectomia totale con anastomosi esofago-digiunale su ansa secondo Roux; una degastro-gastrectomia ed epatectomia parziale; una resezione segmentaria del colon discendenti.

Metastasi erano presenti in tutti e tre i casi e, più precisamente, metastasi linfonodali ed epatiche bilobarari, in due casi, linfonodali ed epatica singola in un caso con lesione primitiva gastrica (peraltro recidiva).

Il follow up medio da noi considerato, è stato di 3,6 mesi (range 3-5); due pazienti con NE gastrica sono deceduti, vista la presenza di metastasi epatiche diffuse e la conseguente impossibilità dell'intervento di essere radicale, in un caso; nell'altro caso, pur essendo stata eseguita una metastasectomia epatica, preceduta da una chemioterapia neoadiuvante non meglio precisata nei 5 mesi precedenti l'intervento, la sopravvivenza è risultata, comunque, esigua (5 mesi). Pertanto, nella nostra casistica, a parità di reseccabilità della malattia disseminata, evidentemente esistono altre variabili che condizionano la prognosi e non ultima, forse, il fatto che in questo

paziente, che pure ha subito un intervento chirurgico radicale, la presenza di metastasi è stata notata solo al momento della recidiva della malattia, quando, invece, metastasi, probabilmente, erano già presenti al momento del primo intervento chirurgico, ma non erano evidenziabili. Quindi, anche nel caso della malattia avanzata, la diagnosi precoce e, di conseguenza, una tempestiva terapia, sono fondamentali per la maggiore e migliore sopravvivenza possibile.

Un paziente, infine, con NE colica è vivo a 3 mesi dall'intervento, ma con malattia come dimostrano i valori elevati di alcuni marcatori neuroendocrini (enolasi neuronospecifica, acido 5 idrossiindolacetico e cromogranina A) e la conferma di metastasi epatiche diffuse bilobarari, grazie alla scintigrafia con Octreotide. Il follow up di questo paziente prevede, inoltre, una angiografia epatica per valutare la vascolarizzazione delle metastasi ed eventuale impianto di port percutaneo; una RMN del fegato; una scintigrafia ossea di staging; una rivalutazione istologica, mirante ad evidenziare la percentuale dei marcatori neuroendocrini del tumore. In questo ultimo caso, è bene evidenziare che le metastasi epatiche erano tante e tali da sostituirsi completamente al parenchima epatico, in accordo con l'aggressività istologica della NE. La definizione di carcinoma neuroendocrino a piccole cellule, T3N2, grado di Dukes, assimila questa neoplasia per aggressività al carcinoma a piccole cellule del polmone (cosiddetto microcitoma) e rende quel tumore una delle NE gastrointestinali più maligne (25, 38). In questo caso, la valutazione della sopravvivenza del paziente è inficiata dal limite rappresentato dal breve follow-up di cui disponiamo (3 mesi).

I risultati del gruppo delle NE non meglio specificate, sono riassunti in tabella III.

Neoplasie Non Endocrine (NNE), associate a Neoplasie Endocrine (NE)

Una NNE+NE è stata riscontrata in quattro pazienti; due localizzazioni gastro-duodenali, una pancreatica e una ileale. L'età media alla presentazione era di 58.7 anni, senza differenze fra i due sessi (rapporto maschi:femmine= 2:2).

Tab. III - CARATTERISTICHE CLINICHE, TERAPIA CHIRURGICA ED OUTCOME DELLE NE NON MEGLIO SPECIFICATE. (Legenda sotto Tab. IV)

<i>Pz, sesso, età</i>	<i>Localizzazione</i>	<i>N°</i>	<i>Sintomatologia</i>	<i>Diagnosi</i>	<i>Metastasi</i>	<i>Terapia</i>	<i>Outcome</i>
• RR,M,64 • CS,F,72	• gastrica	2	aspecifica (dispepsia, anoressia...)	• SOM + BIO • post-operatoria	• sì • sì	• CHT + degastro-gastrectomia • gastrectomia+CHT (ST)	• dec5m • dec3m.
RA,M,56*	• colica	1	aspecifica (algie sovrapubiche)	post-operatoria	sì	resezione segmentaria colon discendente + CHT	3m.PM

Tab. IV - CARATTERISTICHE CLINICHE, TERAPIA CHIRURGICA ED OUTCOME DELLE NNE+NE.

Pz, sesso, età	Localizzazione	N°	Sintomatologia	Diagnosi	Metastasi	Terapia	Outcome
• FM,F,68 • SB,M,67	• gastro- duodenale	2	aspecifica (anemizzazione epigastralgia, anoressia,..)	• EGDS + biopsia • post-operatoria	• no • sì	• emicolectomia dx+escissione gastrica • gastrectomia tot./ laparotomia esplorativa	• 36m.SM • dec7m.
AF,F,54	• pancreatica	1	specifica? (iperglicemia da ST, ulcera duodenale da gastrina?)	post-operatoria	no	pancreasectomia totale	36m.SM
RM,M,46	• ileale	1	aspecifica (occlusione intestinale)	post-operatoria	sì	resezione digiuno-ileale	dec12m.

Legenda:

BAS= biopsia con ago sottile - BIO= biopsia intraoperatoria - SOM= scintigrafia con octreotide marcato - ECOIO= ecografia intraoperatoria
 CHT= chemioterapia - ST= somatostatina - dec = deceduto - SM = senza malattia - PM= presente malattia

*= follow-up scintigrafico con Octreotide marcato - M= maschio - F= femmina - m.= mesi

Dei quattro pazienti affetti da questo raro, ma interessante tipo di neoplasia, tre presentavano una sintomatologia "aspecifica": anemia, epigastralgia, anoressia (localizzazione gastro-duodenale), occlusione intestinale (localizzazione ileale). Un paziente, invece, presentava un quadro clinico forse correlabile alla funzionalità della NE, caratterizzato da iperglicemia (secrezione anomala di somatostatina?) (31, 5) e da ulcera duodenale (secrezione anomala di gastrina?), possibile secrezione anomala che avrebbe eventualmente potuto essere documentata da appositi esami di laboratorio.

Gli esami strumentali eseguiti, sono: un Rx clisma opaco, in un caso; un Rx transito delle prime vie digerenti, in un caso; una rettosigmoidoscopia con biopsia, in un caso; una EGDS con biopsia, in un caso; una ecografia addominale, in due casi; una TC addominale, in un caso; una EGDS, in due casi. La diagnosi preoperatoria di adenoma o adenocarcinoma colico, associato a carcinoma gastrico, è stata posta solo in un caso, grazie ad esame endoscopico con relativa biopsia; la diagnosi è stata solo istologica postoperatoria negli altri tre casi di, rispettivamente: adenocarcinoma gastrico associato a carcinoma duodenale, cistoadenoma pancreatico sieroso (adenoma microcistico) associato a piccolo focolaio di carcinoma e, infine, triplice carcinoma ileale: A) carcinoma neuroendocrino con carcinosi endovasale; B) adenocarcinoma scarsamente differenziato; C) carcinoma gelatinoso.

Gli interventi chirurgici effettuati, comprendono: una emicolectomia destra, associata ad asportazione, per via gastrotomica, di due formazioni gastriche; una gastrectomia totale con esofagodigiunoplastica su ansa Y secondo Roux; una pancreasectomia totale; una ampia resezione digiuno-ileale, eseguita in regime d'urgenza.

Metastasi epatiche diffuse e una carcinosi peritoneale, erano presenti in un caso a localizzazione gastro-duodenale dove la metastatizzazione è avvenuta come ripresa del-

Tab. V - CLASSIFICAZIONE WHO.

1. neoplasia endocrina ben differenziata
2. carcinoma endocrino ben differenziato
3. carcinoma endocrino poco differenziato

la malattia a 1.5 mesi dal primo intervento; metastasi mesenteriche erano evidenti nel paziente con neoplasia ileale.

Il follow up medio considerato è stato di 22.7 mesi (range 7-36); due pazienti (uno con NNE+NE gastro-duodenale, l'altro con NNE+NE pancreatica) sono vivi e, presumibilmente, liberi da malattia, vista la assenza di metastasi e, dunque, la possibilità dell'intervento chirurgico di essere radicale; due (uno con NNE+NE gastro-duodenale e metastasi epatiche diffuse con carcinosi peritoneale, l'altro con NNE+NE ileale e metastasi mesenteriche) sono deceduti, rispettivamente a 7 e 12 mesi dall'intervento, per la presenza di una malattia disseminata, contro la quale la chirurgia, da sola, non poteva essere risolutiva. Comunque, nel caso in cui erano presenti metastasi mesenteriche, la sopravvivenza è risultata maggiore rispetto al caso con metastasi epatiche, e questo potrebbe, in effetti, essere anche correlato all'età del paziente al momento della presentazione, cioè 46 anni, visto che anche il caso di eccezionale sopravvivenza con metastasi epatiche multiple riguardava un soggetto di appena 41 anni al momento della presentazione: quindi, non è da escludere che l'età relativamente giovane possa giocare un ruolo significativo nel determinare la prognosi.

I risultati del gruppo delle NNE, associate a NE, sono riassunti in tabella IV.

Discussione

Tradizionalmente le NEGIP sono considerate patologie neoplastiche con due caratteristiche: la rarità e la benignità.

Effettivamente, la maggior parte dei casi di NEGIP citati in letteratura provengono da casistiche aneddotiche, ma la loro incidenza è aumentata negli ultimi venti anni e questo potrebbe essere dovuto, in parte, ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche, ma anche ad un' aumentata consapevolezza della loro esistenza (23, 32), legata al superamento della tradizionale concezione delle NEGIP come neoplasie caratterizzate da una sintomatologia ormono-correlata dovuta ad una anomala secrezione. Infatti, nella pratica clinica, la maggior parte delle NEGIP sono non secernenti, ovvero non funzionanti, come emerge anche dalla nostra esperienza, laddove le forme non funzionanti prevalgono sulle funzionanti, essendo queste ultime meno di un quinto, mentre la letteratura tradizionale le quantifica come i due terzi (36). Abbiamo convissuto con l'idea che le NEGIP fossero neoplasie benigne, ma, in realtà, sono più maligne di quanto non si creda, infatti, in base alla letteratura internazionale fino al 70% dei casi danno invasione e formazione di metastasi linfonodali ed epatiche (11); questo dato è riscontrabile anche nella nostra casistica, laddove il 50% dei pazienti era portatore di malattia avanzata, ovvero metastatizzata.

Quindi, nei prossimi anni, nel riscontro seppure sporadico di queste neoplasie, dovremo aspettarci una prevalenza di forme *non funzionanti* e dotate di una *aggressività maggiore* di quanto non si sia tradizionalmente ritenuto.

Alla luce di quanto detto, riteniamo che sia estremamente utile il nuovo inquadramento classificativo delle NE di tipo anatomo-clinico, che le suddivide in base al grado di differenziazione, che ben correla con la aggressività della neoplasia e che, di conseguenza, può fornire fondamentali indicazioni sulla scelta della migliore opzione terapeutica ai fini di ottenere la maggiore sopravvivenza. La tabella VI mostra la nuova *classificazione anatomo-clinica della WHO* per le NE (38).

A proposito della *sopravvivenza*, al momento attuale sono vivi il 62.5 % dei pazienti da noi seguiti, mentre il restante 37.5% dei pazienti sono deceduti, con un follow-up medio di 26.2 mesi (range 3-60); tra i deceduti, prevale il sesso maschile, con un rapporto maschi:femmine=4:2; l'età media dei pazienti deceduti è risultata 60.3 anni.

Esaminando l'outcome dei nostri pazienti, abbiamo potuto ricavare una serie di *fattori predittivi prognostici negativi* delle NEGIP:

- sesso maschile;
- età >60 anni;
- istotipo aggressivo (carcinoide maligno, carcinoma neuroendocrino);

- sede gastrica e ileo-ciecale;
- presenza di metastasi epatiche.

Un altro dato emerge dal nostro studio, cioè la spiccata tendenza alla identificazione delle NE solo grazie ad una *diagnosi* postoperatoria e quindi occasionale (nel 66.6% dei casi), ovvero più spesso tardiva e, pertanto, foriera di una prognosi potenzialmente peggiore. Ecco perché, negli ultimi anni, si è dato spazio alla ricerca di nuove tecniche diagnostiche, che potessero integrare le tradizionali metodiche di imaging (US e TC).

Fra le nuove tecniche di imaging per la localizzazione delle NE, spicca la *scintigrafia con analoghi marcati della somatostatina*, che ha preso piede dal momento in cui sono stati evidenziati nelle NE recettori per peptidi e in particolare proprio per la somatostatina (4,42). La scintigrafia per i recettori della somatostatina (SRS), non è superiore alla TC o US per la localizzazione delle NE primitive grandi (>2 cm.) o delle metastasi epatiche, ma predice con certezza quasi assoluta la presenza delle NE piccole (< 2 cm.) e -probabilmente- a localizzazione nel tubo digerente (28, 24, 22). Secondo un'analisi pubblicata da Chiti A et al. (7), la sensibilità di questa metodica per la localizzazione delle NE primitive è del 61%, contro il 40% della TC e il 28% della US.

Con queste premesse, la SRS può identificare NE piccole, ancora reseccabili, che sfuggono al riconoscimento delle convenzionali tecniche di imaging; può dimostrare e localizzare neoplasie asintomatiche o oligosintomatiche, come era nella quasi totalità dei nostri casi; può prevenire la chirurgia in quei pazienti in cui dimostra una metastatizzazione assolutamente estesa, tale da uscire dai ranges di operabilità; attualmente costituisce il presupposto per la terapia con somatostatina dei pazienti con NE avanzata o inoperabile; in futuro, potrebbe essere utilizzata per selezionare i pazienti eleggibili per la terapia con radionuclidi (28).

Tra gli impieghi più recenti, gli analoghi radiomarcanti della somatostatina, sono anche stati utilizzati con successo per la localizzazione intraoperatoria delle NE occulte (3).

Infine, va ricordata la notevole utilità della SRS per seguire il follow-up del paziente operato: con questa funzione, può precocemente evidenziare la comparsa di una recidiva o di una metastasi ed indirizzare quindi ad un reintervento precoce, promettendo, conseguentemente, un sensibile miglioramento della prognosi.

Un'altra metodica di imaging qualitativamente superiore rispetto a quelle convenzionali, è la *ecografia endoscopica*, che permette sia la valutazione che la localizzazione preoperatoria delle piccole NE, soprattutto se situate nel tubo digerente prossimale o nella testa del pancreas (43); si è dimostrata utile nella decisione sul tipo di trattamento più adatto per quelle neoplasie a localizzazione difficile (10), grazie alla sua accuratezza verificata nella modalità disponibile per determinare lo stadio T ed N dei tumori non endocrini del tratto gastro-intestinale (15).

Altre metodiche diagnostiche utilizzate più raramente, sono, ad esempio, la angiografia e il sampling venoso portale (13).

Di assoluta novità nell'ambito della diagnosi, è *l'approccio genetico*. Negli ultimi anni sono stati intrapresi vari studi per identificare alterazioni genomiche correlabili all'insorgenza delle NE, come l'associazione della mutazione del gene cosiddetto MEN 1 alle NE atipiche (9), il ruolo della mutazione dell'oncogene k-ras o p53 nella patogenesi del carcinoma appendicolare (37), il possibile ruolo della mutazione puntiforme del proto-oncogene RET nella patogenesi delle NE sporadiche (26), l'importanza di delezioni alleliche del genoma nelle NEGIP (18). Con queste premesse, si intravede la possibilità di identificare, grazie a tests genetici, la malattia ancora in uno stadio abbondantemente pre-clinico, come già avviene per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide familiare (17,20).

Per quel che riguarda la *terapia*, le NEGIP vanno trattate né più, né meno, come qualsiasi altra neoplasia del tubo digerente, con particolare attenzione al trattamento sincrono o metacrono delle metastasi, prevalentemente epatiche, e con la sola differenza che un trattamento radicale, e ci riferiamo segnatamente a quello chirurgico, consente una lunga sopravvivenza, attualmente non auspicabile per nessun altro tipo di neoplasia maligna a localizzazione gastro-intestinale. La sopravvivenza può arrivare a dieci anni pure nelle forme metastatizzate (11). Questo dato è rispettato dalla nostra esperienza, laddove un trattamento radicale multimodale ha consentito sopravvivenze di tre e cinque anni rispettivamente in due casi di NEGIP con metastatizzazione a distanza, sopravvivenze definibili eccezionali se paragonate a quelle ottenibili per qualsiasi altro tipo di malattia neoplastica avanzata del tubo gastro-enterico.

La terapia delle NEGIP è finalizzata al raggiungimento di tre obiettivi:

- eliminare la massa tumorale;
- trattare i sintomi (se presenti);
- eliminare o ridurre la progressione metastatica.

Per quel che concerne le NEGIP non metastatizzate, la nostra esperienza conferma che la *chirurgia* è, a tutt'oggi, l'unica terapia potenzialmente curativa (2,34,35), in quanto asporta elettivamente la massa tumorale e, conseguentemente, controlla gli eventuali sintomi ad essa correlati.

Per le NEGIP metastatizzate, la chirurgia è suggerita ogniqualvolta sia possibile, ovvero sempre quando la neoplasia è operabile, sia con finalità radicale che citoreducente (19). Nelle forme metastatizzate complesse, cioè in presenza di sintomi, alla chirurgia si affiancano: la chemioterapia, sia sistemica (39), che locoregionale (12); la radioterapia a scopo palliativo, in particolare per il controllo del dolore (6); la radiologia interventistica per un approccio terapeutico palliativo locoregionale (44, 16,

29); e, nel prossimo futuro, l'utilizzo sempre più consapevole della radioterapia metabolica, che si giova di radioisotopi terapeutici coniugati al neuropeptide della somatostatina (1).

Per i pazienti con una NEGIP disseminata, oggi è maggiormente indicato un *approccio multidisciplinare*, combinando l'azione di chirurgia, radio- e chemio-terapia per ottenere risultati efficaci (30, 12).

Alcune aspettative sono riposte nella "terapia genetica", vista la possibile esistenza di una predisposizione genetica all'insorgenza delle NE; questo, in futuro, potrà influenzare le strategie chirurgiche, fino ad arrivare, probabilmente, ad un intervento preventivo sull'organo colpito dal difetto genetico, ad una "chirurgia profilattica", come già accade per il carcinoma midollare eredo-familiare della tiroide (14, 33).

Come è emerso da questo nostro studio, il limite maggiore che ancora abbiamo nei confronti di queste neoplasie correla con la difficoltà nella diagnosi preoperatoria delle stesse, essendo il più delle volte istologica "occasionale" postoperatoria e, dunque, tardiva, in particolare per quelle NE con caratteristiche di malignità, ovvero con tendenza alla disseminazione a distanza.

Al momento attuale, una maggiore attitudine ad un approccio multidisciplinare può costituire il presupposto per aumentare il numero di diagnosi precoci e per favorire conseguentemente la possibilità di un intervento chirurgico tempestivo.

La funzione adiuvante delle più moderne risorse garantirà la maggiore e migliore sopravvivenza a tutti i pazienti.

Dal nostro studio derivano alcune *linee guida* comportamentali di tipo diagnostico-terapeutico, da seguire per ottenere, nei pazienti affetti da NEGIP, la massima sopravvivenza auspicabile:

- tentativo di diagnosi precoce;
- precisa localizzazione della estensione della malattia, attraverso l'impiego delle tecniche diagnostiche oggi disponibili (TC, scintigrafia, RMN, ecc.);
- intervento tempestivo e radicale sul tumore primitivo e, se possibile, sulle metastasi;
- trattamento rigorosamente multidisciplinare nelle forme avanzate;
- stretto follow-up, sfruttando anche la scintigrafia con Octreotide marcato per evidenziare precocemente una possibile recidiva e/o una metastatizzazione, che rappresenterebbero una indicazione alla ripresa del trattamento multimodale.

Conclusioni

Negli ultimi venti anni, si è avuto un aumento dell'interesse per le neoplasie endocrine gastro-intestinali e del pancreas, sia grazie ad un miglioramento delle tecniche di imaging, che ad una aumentata consapevolezza dell'esistenza di queste neoplasie (23,32). Chiaramente, all'aumento del riconoscimento di queste neoplasie, si cor-

rela una maggiore probabilità di cura, attraverso una diagnosi precoce e tramite le recenti acquisizioni nell'ambito della biologia molecolare, della genetica, della diagnostica e della terapia, che hanno riaperto un nuovo e crescente interesse per questa malattia, che porterà, presumibilmente, all'identificazione delle metodiche di cura più efficaci per questo tipo di patologia.

Le NEGIP, rappresentano un ottimo modello di terapia a impostazione multidisciplinare (11), che permette di ottenere sopravvivenze definibili "a lungo termine", comunque inusuali per le più comuni neoplasie del tubo digerente. Nell'ambito di questo approccio multidisciplinare, il trattamento chirurgico radicale è l'obiettivo da perseguire, sia nelle forme non metastatizzate, che in quelle metastatizzate, se asportabili completamente; inoltre, c'è grande attesa per la verifica dell'efficacia terapeutica degli analoghi della somatostatina nelle forme metastatizzate non operabili.

Riassunto

Questo studio retrospettivo analizza la nostra esperienza sulle neoplasie endocrine gastro-intestinali e del pancreas (NEGIP).

Dal Febbraio 1991 al Marzo 2000, sedici pazienti affetti da NEGIP sono stati operati presso il nostro Istituto. Di questi abbiamo considerato la sintomatologia preoperatoria, le tecniche diagnostiche (ecografia, TC, RMN, scintigrafia con Octreotide marcato, angiografia, studio immunoistochimico), la terapia (intervento chirurgico, chemioterapia neoadiuvante e adiuvante, terapia radio-metabolica) e la sopravvivenza.

Nove pazienti (56%) avevano un carcinoma, tre (19%) una neoplasia endocrina non meglio specificata e quattro (25%) una neoplasia endocrina associata ad una neoplasia non endocrina.

Solo in cinque pazienti (31%) la diagnosi di Neoplasia Endocrina (NE) è stata posta preoperatoriamente.

Otto pazienti (50%) avevano metastasi al momento dell'intervento chirurgico.

Tutti i pazienti privi di metastasi (8 pazienti, 50%) sono ancora vivi e senza recidiva di malattia, con una sopravvivenza media di 36 mesi (range 12-60 mesi).

Degli otto pazienti con metastasi, sei (75%) sono deceduti dopo una sopravvivenza media di 20.5 mesi (range 3-60 mesi) e due (25%) sono vivi in presenza di malattia dopo tre e sei mesi, rispettivamente.

La diagnosi di queste neoplasie è stata più spesso occasionale postoperatoria e la sopravvivenza è fortemente influenzata dalla presenza di metastasi disseminate, ma è superiore rispetto a qualsiasi altra neoplasia maligna del tratto gastroenterico.

Il nostro studio dimostra che le NEGIP sono più frequenti e più aggressive di quanto non si creda e, per questo, necessitano di una diagnosi precoce, che oggi si giova anche di nuove e più sensibili tecniche diagnosti-

che, come la scintigrafia con Octreotide marcato, utile, peraltro, anche nel follow-up di questi pazienti.

Il trattamento ottimale per queste neoplasie consiste, in prima istanza, nell'intervento chirurgico, associato, eventualmente, a chemioterapia, radioterapia, terapia radio-metabolica o "terapia genetica" configurando così un approccio terapeutico multimodale utile soprattutto nelle forme avanzate della malattia.

Parole chiave: neoplasie endocrine; studio retrospettivo.

Bibliografia

- 1) Anthony L.B.: *Incorporating somatostatin receptor scintigraphy into neuroendocrine cancer management*. Neuroendocrine Tumor Case Review, 1-9, 1996.
- 2) Arnold R., Frank M.: *Gastrointestinal endocrine tumours: medical management*. Baillieres Clin Gastroenterol, 10(4):737-759, 1996.
- 3) Benevento A., Dominioni L., Carcano G., Dionigi R.: *Intraoperative localization of gut endocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogs and a gamma-detecting probe*. Semin Surg Oncol, 15(4):239-244, 1998.
- 4) Borin J.F., Tang L.H., Kidd M., Miu K., Bortecan K.H., Sandor A., Modlin I.M.: *Somatostatin receptor regulation of gastric enterochromaffin-like cell transformation to gastric carcinoid*. Surgery, 120(6):1026-1032, 1996.
- 5) Cadiot G., Jaïs P., Mignon M.: *Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. From symptoms to biological evidence*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 suppl 2:S147-152, 1999.
- 6) Chakravarthy A., Abrams R.A.: *Radiation therapy in the management of patients with malignant carcinoid tumors*. Cancer, 75(6):1386-1390, 1995.
- 7) Chiti A., van Graafeiland B.J., Savelli G., Ferrari L., Seregini E., Castellani M.R., Bombardieri E.: *Imaging of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours using radiolabelled somatostatin analogues*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S190-194, 1999.
- 8) Conte P.F., Di Costanzo F.: *Introduzione*. Tumori, 2 Suppl 86:S1, 2000.
- 9) Dackiw A.P., Cote G.J., Fleming J.B., Schultz P.N., Stanford P., Vassilopoulou-Sellin R., Evans D.B., Gagel R.F., Lee J.E.: *Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia*. Surgery, 126(6):1097-1103; discussion 1103-1104; 1999.
- 10) De Angelis C., Carucci P., Repici A., Rizzetto M.: *Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors*. Eur J Ultrasound, 10(2-3):139-150, 1999.
- 11) Delle Fave G.: *Storia naturale e clinica dei tumori neuroendocrini digestivi*. Tumori, 2 Suppl 86:S3-8, 2000.
- 12) Dominguez S., Denys A., Menu Y., Ruszniewski P.: *Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S213-215, 1999.
- 13) Doppman J.L., Jensen R.T.: *Localization of gastroenteropancreatic tumours by angiography*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S163-166, 1999.

- 14) Dralle H., Gimm O., Simon D., Frank-Raue K., Gortz G., Niederle B., Wahl R.A., Koch B., Walgenbach S., Hampel R., Ritter M.M., Spelsberg F., Heiss A., Hinze R., Hoppner W.: *Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: german and austrian experience*. World J Surg, 22(7):744-750; discussion 750-751, 1998.
- 15) Erickson R.A.: *Endoscopic ultrasonography: a new diagnostic imaging modality*. Am Fam Physician; 55(6):2219-2228, 1997.
- 16) Eriksson B.K., Larsson E.G., Skogseid B.M., Lofberg A.M., Lorelius L.E., Oberg K.E.: *Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors*. Cancer, 83(11):2293-2301, 1998.
- 17) Gagel R.F.: *Multiple endocrine neoplasia type II and familial medullary thyroid carcinoma. Impact of genetic screening on management*. Cancer Treat Res, 89:421-441, 1997.
- 18) Ghimenti C., Lonobile A., Campani D., Bevilacqua G., Caligo M.A.: *Microsatellite instability and allelic losses in neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system*. Int J Oncol, 15(2):361-366, 1999.
- 19) Goldstone A.P., Scott-Coombes D.M., Lynn J.A.: *Surgical management of gastrointestinal endocrine tumours*. Baillieres Clin Gastroenterol, 10(4):707-736, 1996.
- 20) Goretzki P.E., Hoppner W., Dotzenrath C., Clark O.H., Simon D., Cupisti K., Schulte H., Roher H.D.: *Genetic and biochemical screening for endocrine disease*. World J Surg, 2(12):1202-1207, 1998.
- 21) Hauser H., Wolf G., Uranus S., Klimpfing M.: *Neuroendocrine tumours in various organ systems in a ten-year period*. Eur J Surg Oncol, 21(3):297-300, 1995.
- 22) Jensen R.T., Gibril F.: *Somatostatin receptor scintigraphy in gastrinomas*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S179-185, 1999.
- 23) Jordan P.H. Jr: *A personal experience with pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors*. J Am Coll Surg, 189:470-482, 1999.
- 24) Kisker O., Weinel R.J., Geks J., Zacara F., Joseph K., Rothmund M.: *Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids*. World J Surg, 20(2):162-167, 1996.
- 25) Klöppel G., Solcia E., Capella C., Heitz P.U.: *Classification of neuroendocrine tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S111-116, 1999.
- 26) Komminoth P., Roth J., Muletta-Feurer S., Saremaslani P., Seelentag W.K., Heitz P.U.: *RET proto-oncogene point mutations in sporadic neuroendocrine tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 81(6):2041-2046, 1996.
- 27) Koura A.N., Giacco G.G., Curley S.A., Skibber J.M., Feig B.W., Ellis L.M.: *Carcinoid tumors of the rectum. Effect of size, histopathology, and surgical treatment on metastasis free survival*. Cancer, 79:1294-1298, 1997.
- 28) Kwekkeboom D.J., Krenning E.P.: *Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors*. World J Surg, 20(2):157-161, 1996.
- 29) Litvak D.A., Papaconstantinou H.T., Ko T.C., Townsend C.M. Jr: *A novel cytotoxic agent for human carcinoid tumors*. Surgery, 124:1071-1076, 1998.
- 30) Loftus J.P., van Heerden J.A.: *Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors*. Advances in Surgery, 28:317-336, 1995.
- 31) Metz D.C.: *Diagnosis of non-Zollinger-Ellison syndrome, non-carcinoid syndrome, enteropancreatic neuroendocrine tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S153-159, 1999.
- 32) Modlin I.M., Sandor A.: *An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors*. Cancer, 79(4):813-829, 1997.
- 33) Murat A., Modigliani E., Conte-Devolx B., Rohmer V., Leclere L., Guilhem I., Bigorgne J.C., Boncu A., Maes B., Chabre O., Niccoli P., Schuffenecker I., Giraud S.: *Early therapeutic management of patients genetically predisposed to medullary thyroid cancer*. Ann Chir, 52(5):455-460, 1998.
- 34) Oberg K.: *Neuroendocrine gastrointestinal tumours*. Ann Oncol, 7(5):453-463, 1997.
- 35) Oberg K.: *Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment*. Ann Oncol, 10 Suppl 2:S3-8, 1999.
- 36) Öberg K., Tiensuu Janson E., Eriksson B.: *Tumour markers in neuroendocrine tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S160-162, 1999.
- 37) Ramnani D.M., Wistuba I.I., Behrens C., Gazdar A.F., Sobin L.H., Albores-Saavedra J.: *K-ras and p53 mutations in the pathogenesis of classical and goblet cell carcinoids of the appendix*. Cancer, 86(1):14-21, 1999.
- 38) Rosai J.: *Neoplasie neuroendocrine: nuove classificazioni, nuove terapie*. 8° Incontro Tecnico del Gruppo ITMO, Milano, 14 Aprile 2000.
- 39) Rougier P., Ducreux M.: *Systemic chemotherapy of advanced digestive neuroendocrine tumours*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 31 Suppl 2:S202-206, 1999.
- 40) Schirmer W.J., Melvin W.S., Rush R.M., O'Dorisio T.M., Pozderac R.V., Olsen J.O., Ellison E.C.: *Indium-111-pentetreotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma*. Surgery, 118:1105-1114, 1995.
- 41) Shebani K.O., Souba W.W., Finkelstein D.M., Stark P.C., Elgadi K.M., Tanabe K.K., Ott M.J.: *Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors*. Ann Surg, 229(6):815-821; discussion 822-823, 1999.
- 42) Tang C., Biemond I., Lamers C.B.: *Expression of peptide receptors in human endocrine tumours of the pancreas*. Gut, 40(2):267-271, 1997.
- 43) Varas Lorenzo M.J., Armengol Miro J.R., Boix Valverde J., Maluenda Colomer M.D., Pou Fernandez J.M.: *The diagnosis and preoperative location of digestive endocrine tumors by endoscopic ultrasonography*. Gastroenterol Hepatol, 22(5):223-226, 1999.
- 44) Wallace S., Ajani J.A., Charsangavej C., DuBrow R., Yang D.J., Chuang V.P., Carrasco C.H., Dodd G.D.: *Carcinoid tumors: imaging procedures and interventional radiology*. World J Surg, 20(2):147-156, 1996.

Commento

Commentary

Prof. Domenico MARRANO
Ordinario di Chirurgia
Università degli Studi di Bologna

Il contributo casistico degli Autori risulta interessante e, sia le linee guida comportamentali proposte che le conclusioni sono condivisibili.

L'incidenza dei tumori neuroendocrini gastroentero-pancreatici è sicuramente ancora sottostimata, come riportato nel lavoro, in relazione principalmente a mio avviso, alla scarsa cultura su questo capitolo di patologia che ancora si registra in diversi ambienti chirurgici, gastroenterologici e anatomo-patologici.

Oggi la diagnosi preoperatoria è comunque più agevole del recente passato, se però ci si orienta verso tale rara patologia grazie al dosaggio di markers sierici specifici e all'octreoscan; nella pratica clinica, però, nelle localizzazioni gastroenteriche la frequente assenza di una sintomatologia ormonale rende la diagnosi preoperatoria impossibile e come sottolineato dagli Autori il riscontro della neoplasia è nel corso di un intervento in urgenza in particolare per i carcinoidi appendicolari e digiuno-ileali. La malignità dei tumori neuroendocrini gastroentero-pancreatici è in relazione al tipo istologico e ad una serie di caratteristiche note (produzioni di ormoni, stadio, sede, presenza di recettori per la somatostatina ecc.) e sicuramente ad altre ancora sconosciute ed in fase di studio: nell'ambito di tali neoplasie infatti si registrano sopravvivenze sorprendenti ove, nonostante la massiva metastatizzazione epatica, si osservano lunghi periodi di sopravvivenza con una buona qualità della vita.

The authors present a very interesting personal series with guidelines and conclusions on which we agree. The incidence of neuroendocrine gastroenteropancreatic neoplasms certainly is underestimated as appears in this paper. This pathology is still scarcely known in the surgical, gastroenterologic and anatomo-pathologic environments.

Today preoperative diagnosis becomes easier than formerly, if this rare pathology is investigated by means of specific seric markers dosage and octreoscan. Nevertheless, a preoperative diagnosis is impossible in gastroenteric localizations due to usual absence of hormonal symptoms. According to the authors' claim this neoplasm happens only during an emergency operation particularly appendiceal and jejunoileal carcinoid. Malignant nature of neuroendocrine gastroentero-pancreatic neoplasms is related to histology and a series of factors - hormonal production, stage, localization, presence of somatostatin receptors - besides also others unknown and still studied. In the presence of these neoplasms, survival is often remarkable. Also despite massive hepatic metastasis, long periods of survival and a good quality of life are observed.

Autore corrispondente:

Prof. Gian Carlo PANSINI
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Anestesiologiche e
Radiologiche
Sezione di Chirurgia Generale
Arcispedale S. Anna
Tel. 0532-236525
c.so Giovecca, 203
44100 FERRARA