



I tumori neuroendocrini di stomaco e piccolo intestino

Prof. G. Romano
Ospedale "S.G. Moscati" Avellino
Dipartimento di Chirurgia Generale I

Definizione

“Neoplasie rare nate dalla proliferazione incontrollata di cellule con caratteristiche fenotipiche sia nervose sia endocrine che formano il sistema neuroendocrino diffuso.”

Su base anatomico-topografica i NET possono essere distinti in base alla sede di insorgenza in

- tumori derivanti dal sistema Gastro-Entero-Pancreatico (GEP) e
- tumori non GEP

Sistema Neuroendocrino Diffuso (DNES)

- Sistema NeuroEndocrino Confinato (CNES)

Ipofisi
Tiroide
Paratiroidi
Ipotalamo
Surrenali (midollare)
Gangli
Paragangli
Glomo Carotideo
Epifisi

- Sistema NeuroEndocrino Diffuso (DNES)

Sistema neuroendocrino gastro-entero-pancreatico (GEP)

- *Tratto gastroenterico*
- *Pancreas endocrino*

Apparato respiratorio
Rene ed apparato urogenitale
Cute
Miocardio
Tessuto linfatico

Tabella 1. Distribuzione e topografia del Sistema Neuroendocrino Confinato (CNES) e Diffuso (DNES).

I TUMORI NEUROENDOCRINI

Sono rari ma la loro incidenza è sovente sottostimata

La crescita è caratteristicamente lenta

La diagnosi è spesso complicata nei casi asintomatici ed in molti casi ritardata

La presenza di metastasi spesso anticipa i sintomi

La maggioranza dei NET è a lenta crescita

Median survival for pts with liver M + from malignant carcinoid can reach 8 years during continuous biotherapy.

Oberg et al. Acta Oncol 1991

Il 10-20% dei NET è molto aggressivo

Median survival 6 months without therapy and 15 months with chemotherapy

Mitry, Oncol Hematol 2001

Classificazione dei tumori neuroendocrini WHO 2000

<i>Classificazione del tumore</i>	<i>Caratteristiche del tumore</i>
Tumore neuroendocrino ben differenziato <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Ki67 < 2%</div>	Neoplasia ben differenziata a basso grado di malignità (angio- o neuroinvasione assenti e basso indice proliferativo), non metastatica
Carcinoma neuroendocrino ben differenziato <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Ki67 > 5%</div>	Neoplasia ben differenziata a grado di malignità basso od intermedio (angio- o neuroinvasione assenti o presenti e basso indice proliferativo), metastasi presenti o non presenti
Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Ki67 > 15%</div>	Neoplasia poco differenziata (microcitoma) ad alto grado di malignità (angio- o neuroinvasione presenti ed elevato indice proliferativo), metastasi presenti o non presenti
Carcinomi misti eso- endocrini	Entità nosologiche di non semplice interpretazione composte di cellule trasformate analoghe agli adenocarcinomi e comprendenti anche una frazione di cellule trasformate di origine neuroendocrina
Lesioni similtumorali	Queste lesioni corrispondono ai <i>carcinoid tumourlets</i> , aggregati di cellule neuroendocrine con morfologia simile ai carcinoidi. L'assenza di atipie, di alterazioni geniche e di evoluzione verso la trasformazione esclude che queste lesioni siano da considerarsi precancerose

Ruolo del Ki67

- ❑ La colorazione immunohistochimica per il Ki67 permette di stimare l'attitudine alla crescita delle cellule trasformate.
- ❑ Il Ki67 ha un ruolo prognostico accertato nei tumori endocrini di pancreas e stomaco (foregut).
- ❑ Il Ki67 ha limitate implicazioni nei tumori endocrini ileali (midgut).
- ❑ Valori di Ki67 superiori al 10% (associati a malattia disseminata) giustificano la chemioterapia come trattamento di prima istanza (Öberg, 2000).

Frequenza dei tumori neuroendocrini

Location	% of total	Nodal mets*	Liver mets
Lung†	15	15	5
Stomach	3	35	15
Duodenum‡	3	60	30
Pancreas§	5	45	25
Jejunum	2	60	30
Ileum	15	60	30
Appendix¶	35	5	2
Right colon**	4	70	40
Left colon	3	40	20
Rectum	10	15	5
Other	5	50	30

*Includes those presenting with liver metastases.

†Trachea, bronchi, and lung.

‡Includes gastrinomas.

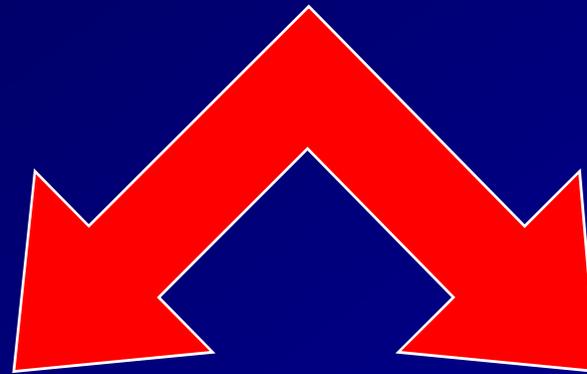
§Islet cell tumours.

¶Includes benign carcinoids.

**Includes transverse colon.

Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-59

I NET gastrointestinal possono essere divisi in due gruppi:



Carcinoidi

**Tumori
pancreatici
endocrini**

CARCINOIDI

☞ Neoplasie ubiquitarie (localizzazione GastroEnteroPancreatica (GEP) e non GEP)

☞ Possibile **associazione a livello gastrico con l'ipocloridria** a causa dello stimolo all'iperplasia con evoluzione in neoplasia delle cellule enterocromaffini

☞ Possibile **associazione a livello intestinale con la celiachia e le malattie croniche intestinali** forse per azione iperplasizzante e trasformante sulle cellule endocrine dello stimolo flogistico.

CARCINOIDI

<i>Segmento dell'intestino primitivo</i>	<i>Tumore corrispondente</i>	<i>Sede</i>
Forzione anteriore	Tumore del <i>foregut</i>	Tiroide Timo Esofago Polmone Stomaco Digiuo Colecisti Fegato Pancreas Duodeno prossimale
Forzione intermedia	Tumore del <i>midgut</i>	Duodeno distale Ileo Cieco Colon ascendente Colon trasverso (primi due terzi)
Forzione posteriore	Tumore dell' <i>hindgut</i>	Colon trasverso (ultimo terzo) Colon discendente Sigma Retto Canale anale Apparato urogenitale

Classificazione di William e Sandler

Sopravvivenza a 5 anni in relazione alla localizzazione del carcinoide

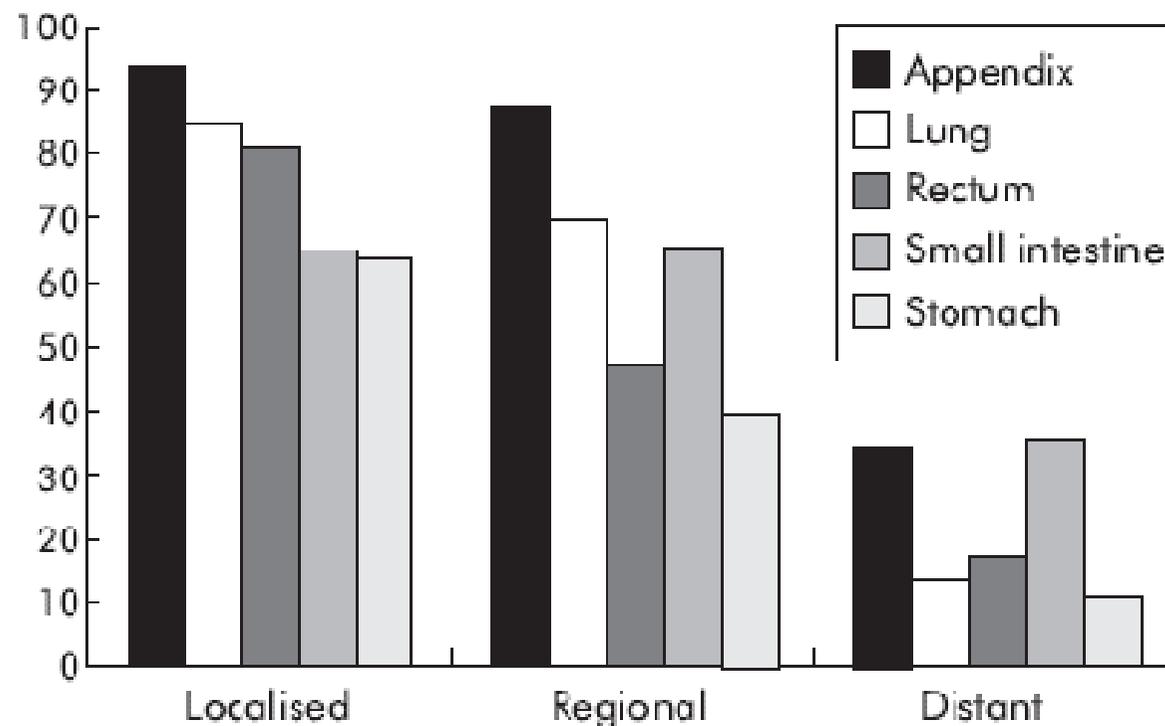


Figure 2 Five year survival of patients with carcinoid tumours related to the primary site and degree of spread.

Tumori pancreatici endocrini

<u>Tipo di tumore</u>	<u>Incidenza /mil.</u>	<u>Local. pancreatica</u>
➤ Insulinoma	1	90%
➤ Glucagonoma	< 1	99%
➤ Gastrinoma	< 1	72%
➤ VIPoma	< 1	84%
➤ Somatostatinoma	< 1	48%

Tumori pancreatici endocrini a localizzazione extrapancreatica

Insulinoma: su tessuto pancreatico ectopico

Gastrinoma: 10-15 % localizz. Duodenale
5-10 % localizz. Atipiche
(stomaco, milza, fegato, linfonodi, ovaio)

VIPoma: 10-15 % localizzazione intestinale

N.B. il VIP può essere secreto anche da ganglioneuroblastomi, mastocitomi, feocromocitomi e microcitomi polmonari

Somatostatinoma: possibile localizzazione al piccolo intestino

GUIDELINES

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

J K Ramage*, A H G Davies*, J Ardill†, N Bax†, M Caplin†, A Grossman†, R Hawkin†, A M McNicol†, N Reed†, R Sutton‡, R Thakkert†, S Aylwin‡, D Breen‡, K Britton‡, K Buchanan‡, P Corrie‡, A Gillams‡, V Lewington‡, D McCance‡, K Meeran‡, A Watkinson‡, on behalf of UKNETwork for neuroendocrine tumours

.....
Gut 2005;54(Suppl IV):iv1–iv16. doi: 10.1136/gut.2004.053314

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

J K Ramage, A H G Davies, J Ardill, N Bax, M Caplin, A Grossman, R Hawkins, A M McNicol, N Reed, R Sutton, R Thakker, S Aylwin, D Breen, K Britton, K Buchanan, P Corrie, A Gillams, V Lewington, D McCance, K Meeran, A Watkinson and on behalf of UKNETwork for neuroendocrine tumours

Gut 2005;54:1-16
doi:10.1136/gut.2004.053314

- Imaging for detecting the primary tumour when the patient has already presented with metastases.
- Many patients present with metastatic disease with no known primary site.
- Investigations for localising the primary site may include (depending on the type of tumour and symptoms): ultrasound scans of the abdomen, testes, and ovaries; EUS; CT scan of the chest (bronchial carcinoid), abdomen, and pelvis; endoscopy-colonoscopy and gastroscopy; barium studies; and nuclear medicine functional imaging.

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

J K Ramage, A H G Davies, J Ardill, N Bax, M Caplin, A Grossman, R Hawkins, A M McNicol, N Reed, R Sutton, R Thakker, S Aylwin, D Breen, K Britton, K Buchanan, P Corrie, A Gillams, V Lewington, D McCance, K Meeran, A Watkinson and on behalf of UKNETwork for neuroendocrine tumours

Gut 2005;54;1-16
doi:10.1136/gut.2004.053314

- Opinion is divided on whether locating the primary changes prognosis.
- Its sensitivity may be less with extrapancreatic gastrinomas (80% of gastrinomas in MEN1 are found in the duodenum) for which an upper gastrointestinal endoscopy and CT or MRI should be performed first.

DIAGNOSTICA DEI NET

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

J K Ramage, A H G Davies, J Ardill, N Bax, M Caplin, A Grossman, R Hawkins, A M McNicol, N Reed, R Sutton, R Thakker, S Aylwin, D Breen, K Britton, K Buchanan, P Corrie, A Gillams, V Lewington, D McCance, K Meeran, A Watkinson and on behalf of UKNETwork for neuroendocrine tumours

Gut 2005;54;1-16
doi:10.1136/gut.2004.053314

Table 5 Sensitivities (%) of the various imaging modalities for locating specific neuroendocrine tumours^{35 45-58}

	Primary carcinoid tumour	Carcinoid liver metastases	Primary gastrinoma	Gastrinoma liver metastases	Primary insulinoma*
Ultrasound	46	83	23	50	27
CT	64	88	38-75	54-88	30
MRI	56	85	22-90	63-90	10
SSRS	80	90	72	97	25
EUS	80 gastric		90-100		88
Angio+Ca Stim			93		95

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; SSRS, somatostatin receptor scintigraphy; EUS, endoscopic ultrasound; Angio+Ca Stim, angiography with calcium stimulation.

*Metastatic insulinoma is rare; no data available.

All of the above sensitivities for detecting tumour are further enhanced by intraoperative ultrasound.

Diagnostica nucleare

- ❑ Utilizzo di molecole a tropismo selettivo per il tessuto neuroendocrino
- ❑ Possibile identificare lesioni molto piccole se fissanti attivamente l'indicatore
- ❑ Possibilità di whole body scan
- ❑ Nei GEP la scintigrafia con ^{111}In -DTPA-octreotide ha sensibilità superiore al 90% per le lesioni secondarie e dell' 80% circa per le lesioni primitive

N.B. sensibilità inferiore nell'insulinoma

Diagnostica nucleare

Le principali indicazioni di questo esame nello studio dei NET GEP sono:

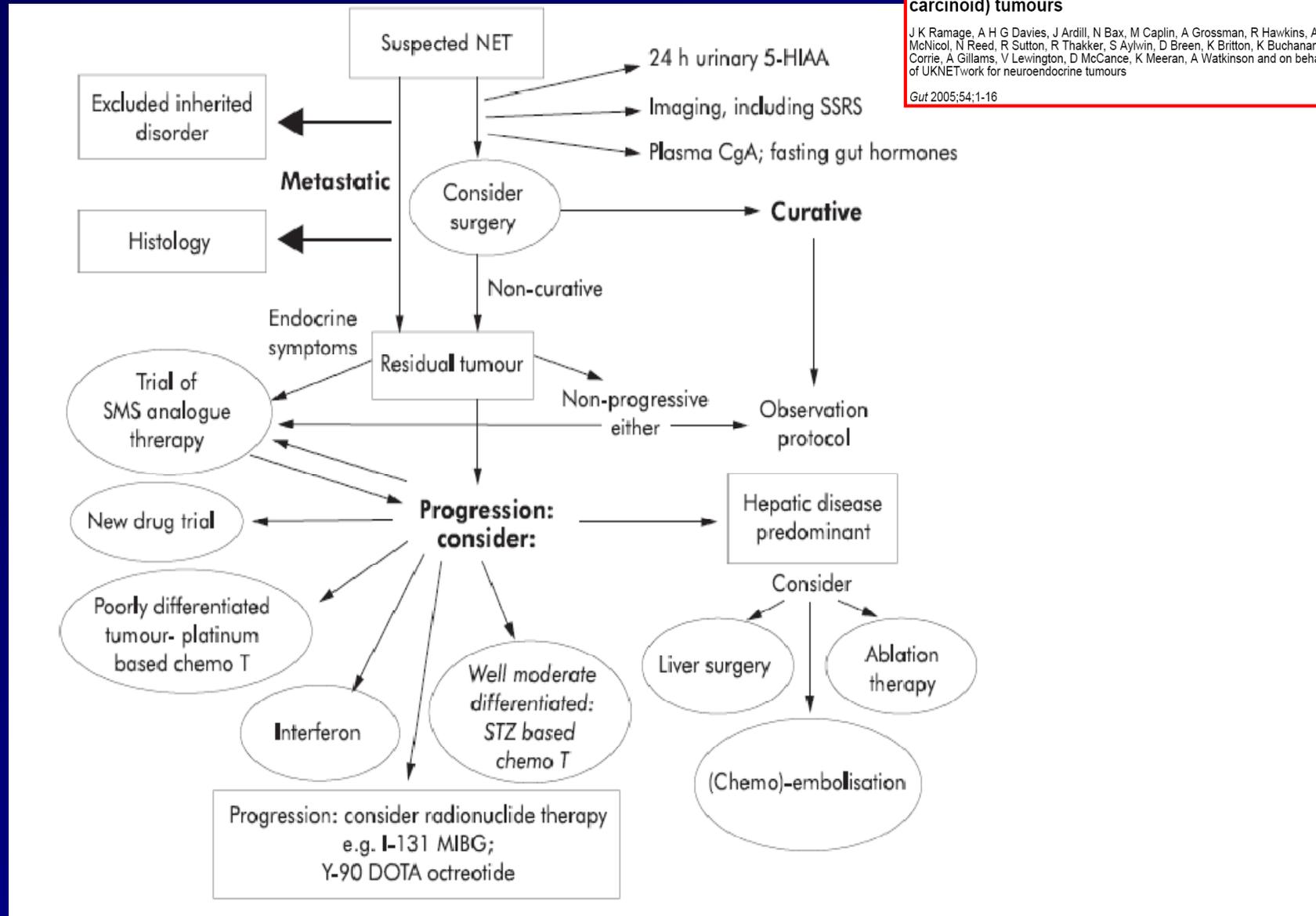
- la localizzazione di tumori primitivi sconosciuti in pazienti con metastasi note, di natura neuroendocrina
- la localizzazione del tumore primitivo in pazienti sintomatici e/o con segni biumorali di NET
- la stadiazione pre chirurgica in pazienti CON NET noto
- la stadiazione in pazienti con diagnosi postoperatoria di NET
- la selezione di pazienti con malattia estesa che possano beneficiare di terapia medica con analoghi della somatostatina

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours

J K Ramage, A H G Davies, J Ardill, N Bax, M Caplin, A Grossman, R Hawkins, A M McNicol, N Reed, R Sutton, R Thakker, S Aylwin, D Breen, K Britton, K Buchanan, P Corrie, A Gillams, V Lewington, D McCance, K Meeran, A Watkinson and on behalf of UKNETwork for neuroendocrine tumours

Gut 2005;54:1-16



Trattamento chirurgico

- ☞ Indicato nei casi di malattia localizzata, con o senza interessamento linfonodale
- ☞ Da considerare in caso di metastasi epatiche potenzialmente resecabili
- ☞ Limitato alla colecistectomia in caso di malattia non resecabile in previsione di lunghi trattamenti con analoghi della somatostatina

Trattamento chirurgico

TNE ileali

Resezione intestinale con escissione del mesentero associato

Trattamento chirurgico

Carcinoidi in sede gastrica

Tipo I

(associati a gastrite atrofica)

resez endoscopica

Tipo II

(associati a S. di Strom-Zollinger-Ellison)

resez endoscopica

Tipo III

(t.sporadici, di grandi dim o ricorrenti)

gastrectomia radicale

PROSPETTIVE FUTURE...

Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location

A.Pivette,L.McCahill et al. Surg Endosc (2008) 22:487-494

Laparoscopic Intragastric Full-thickness Excision (LIFE) of Posterior Gastric Lesions under Flexible Endoscopic Control-A feasibility Study

Yoshiyuki Hoya,Makoto Yamashita et al. World J Surg (2007) 31:1602-1605

PROSPETTIVE FUTURE...

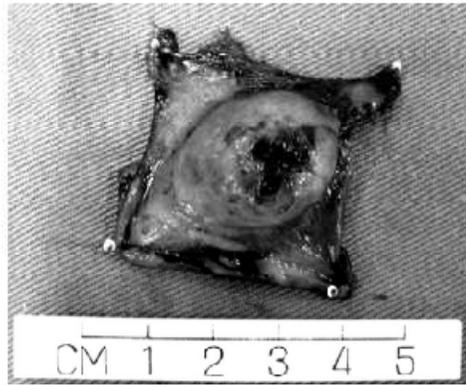


Figure 4. Resected tumour with clear macroscopic margins.

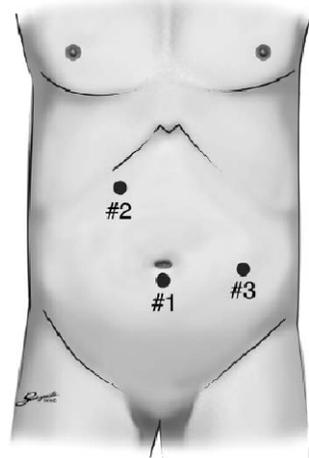


Fig. 1 A 3-mm diameter trocar (trocar # 1) was placed at the subumbilical region into the abdominal cavity. Under pneumoperitoneum, a videoscope was inserted through trocar # 1. In a position where laparoscopic surgery can be performed easily, another 3-mm trocar (trocar # 2) and a 12-mm trocar with a balloon (trocar # 3) were introduced percutaneously into the abdominal cavity

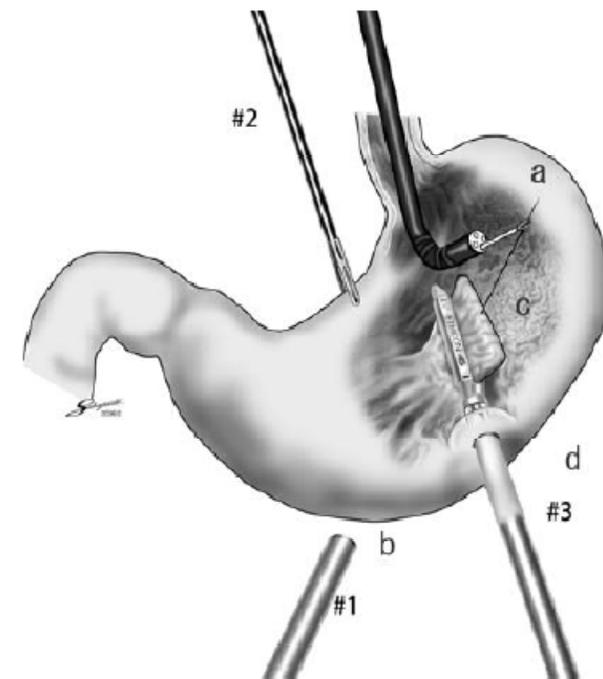
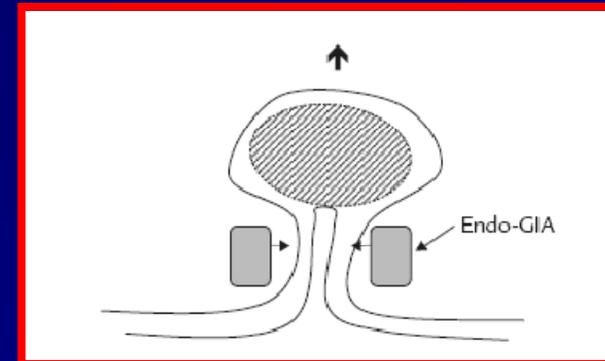
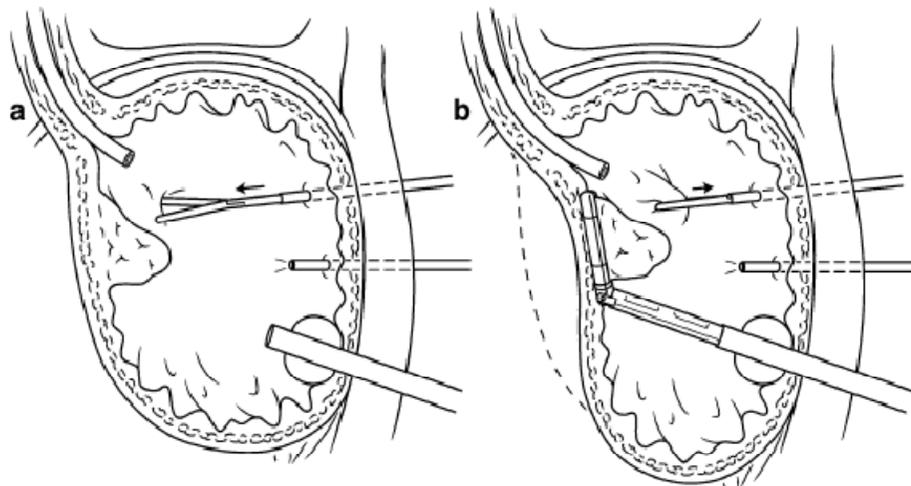


Fig. 2 a. An area adjacent to the lesion in the posterior wall of the stomach was pierced by a straight needle, which was then pulled into the stomach using forceps through the endoscope. b. A T-bar, after passing through the abdominal wall, was fixed outside the gastric wall, the position of which was confirmed with the laparoscope. c. The posterior wall of the stomach was pulled inwards using the T-bar. d. The lesion was removed after several excisions with laparoscopic stapling devices inserted through trocar # 3





Laparoscopic Intra-gastric Approach for Stromal Tumours Located at the Posterior Gastric Wall

Vicky K.M. Li, Wai-Ka Hung, Chi-Kin Chung, Marcus W.L. Ying, Billy Y.K. Lam, Daisy M.Y. Kan and Miranda C.M. Chan, Department of Surgery, Kwong Wah Hospital, Hong Kong SAR.

Table 1. Characteristics of patients who underwent laparoscopic resection of stromal tumours

Tumour	Gender	Age	Size (cm)	Pathological diagnosis	Prevalence of CD117	Prevalence of Ki-67	Prevalence of CD117/Ki-67	Prevalence of gastrinoma
Figueredo's ¹	6	60.2	1.7-3.2	3 mm x 1.2 12 mm x 1.2	100	10	0/0	0/6
Watanabe's ²	1	60.0	2	10 mm x 1.5	100	10.4	100	100/100
Watanabe's ²	1	60.0	1.5 x 1	12 mm x 2	100	10.4	0/100	100/100
Watanabe's ²	1	60.0	1	5 mm x 1 12 mm x 1	100	10.4	100/0	100/100
Watanabe's ²	1	60.0	2.5 x 1.5	4 mm x 2 12 mm x 1	100	10.4	0/0	10.4/0
Watanabe's ²	1	60.0	1.4	6 mm x 1 12 mm x 1	100	10.4	100/0	100/100
Figueredo's ¹	1	60.0	1.5	3 mm x 3	100	10.4	0/0	10.4/0
Watanabe's ²	11	60.0 (range 50-70)	1.5-4.5	1.5 mm x 1.5	100	10.4	0/0	100/100
Watanabe's ²	1	60.0	3	1.5 x 3	100	10.4	0/0	100/100
Watanabe's ²	3	60.0	1.5	1.5 x 2	100	10.4	0/0	100/100

CD117, immunohistochemical expression of c-kit protein; Ki-67, immunohistochemical expression of Ki-67 protein; Ki-67/CD117, immunohistochemical expression of Ki-67 and CD117.

Ruolo della chirurgia nelle metastasi epatiche

Resezione curativa



Palliazione

Differenti trattamenti modificano la sopravvivenza?

Review of the Literature

Lead author	Year	n	Histology	Extent of surgery (n)		Operative mortality (%)	Symptom relief (%)	Median survival
				Curative	Palliative			
Martin ¹⁹	1983	5	Carcinoid	4	1	0	100	46 mo
Danforth ²⁰	1984	1	Insulinoma	1	0	0	100	AWD, 11.2 y
Norton ²¹	1986	5	Gastrinoma	4	1	0	80	80% (30 mo)
Makridis ²²	1990	6	Carcinoid	0	6	0	N/A	2.5 y (mean)
McEntee et al ³	1990	37	All	17	20	2.7	70	N/A
Soreide ⁴	1992	4	Carcinoid	0	4	N/A	N/A	139 mo
Ahlman ²³	1996	4	Carcinoid	4	0	0	100	N/A
Que ⁵	1995	74	All	28	46	2.7	90	73% at 4 y
Douset ¹⁴	1996	17	All	12	5	5.9	88	46% at 4 y
Chen ²⁴	1998	15	Islet	15	0	0	N/A	73% at 5 y
Miller and Ellison ⁶	1998	7	All	N/A	N/A	N/A	100	100% at 5 y
Current series	1999	34	All	15	19	6	86–100	76% at 5 y

AWD, alive with disease; N/A, not available.

“Hepatic metastases from neuroendocrine tumors are best managed with a multidisciplinary approach. Both HAE and surgical resection provide excellent palliation of hormonal and pain symptoms. **IN SELECT PATIENTS**, surgical resection of hepatic metastases may prolong survival, but is rarely curative”.

Chamberlain RS, J Am Coll Surg: 2000

UN TRATTAMENTO AGGRESSIVO MIGLIORA LA SOPRAVVIVENZA?

TABLE 4. Tumor Response

	Nonaggressive (<i>n</i> = 23)	Resection/ Ablation (<i>n</i> = 19)	TACE ± Resection/ Ablation (<i>n</i> = 18)
Morbidity %	25	42	28
30-Day mortality %	8.7	5.3	5.6
Symptomatic improvement %	42	95*	88*
Survival			
Mean, mo	30.4 ± 5.7	114.6 ± 15.1*	54.7 ± 7.3*
Median, mo	20	>96*	50*
5-y %	25	72*	50*

**P* < 0.05 versus nonaggressive.

“The combination of surgery, ablation and chemoembolization of hepatic metastases expands patients eligible for aggressive management and results in symptom relief, as well as improved survival”

Touzios, Ann Surg. 2005

Tumori non resecabili

L'OBIETTIVO E' MIGLIORARE E MANTENERE UNA BUONA
QUALITA' DI VITA DEL PAZIENTE

La scelta del trattamento dipende da:

- Sintomi
- Stadio
- Captazione del radionuclide alla SSRS
- Caratteristiche istologiche

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA

Gli analoghi della somatostatina sono la terapia di prima linea nei tumori endocrini dell'apparato digerente:

- ☞ Tumori octreoscan positivi
- ☞ Tumori endocrini associati a sindrome
- ☞ Pazienti con tumore endocrino metastatico in progressione anche in assenza di sindrome
- ☞ Allo scopo di prevenire la “crisi da carcinoide” in corso di intervento chirurgico

Tumori non resecabili

- ❑ La radioterapia può alleviare la sintomatologia dolorosa da metastasi ossee
- ❑ La chemioterapia può essere indicata in caso di tumore neuroendocrino pancreatico e bronchiale metastatico e nei NET poco differenziati
- ❑ Valori di Ki67 superiori al 10% (associati a malattia disseminata) giustificano la chemioterapia come trattamento di prima istanza (Öberg, 2000).