

I tumori neuroendocrini (NETs) del grosso intestino

Prof. Bruno Cola

Direttore U.O. Chirurgia Generale
Direttore DAI Emergenza/Urgenza Chirurgia Generale e dei Trapianti
A.U.O. Policlinico S. Orsola-Malpighi
Bologna

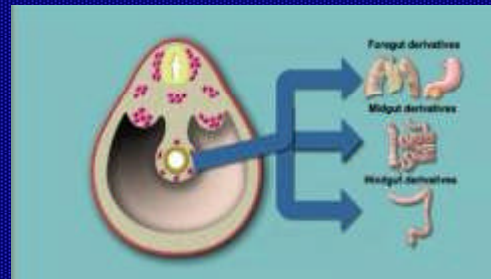


I tumori neuroendocrini (NETs) del grosso intestino

Oberndorfer S
“karzinoide”
(1907)



Williams ED and Sandler M
“Foregut, Midgut and Hindgut”
(1963)



WHO classification
(2000)

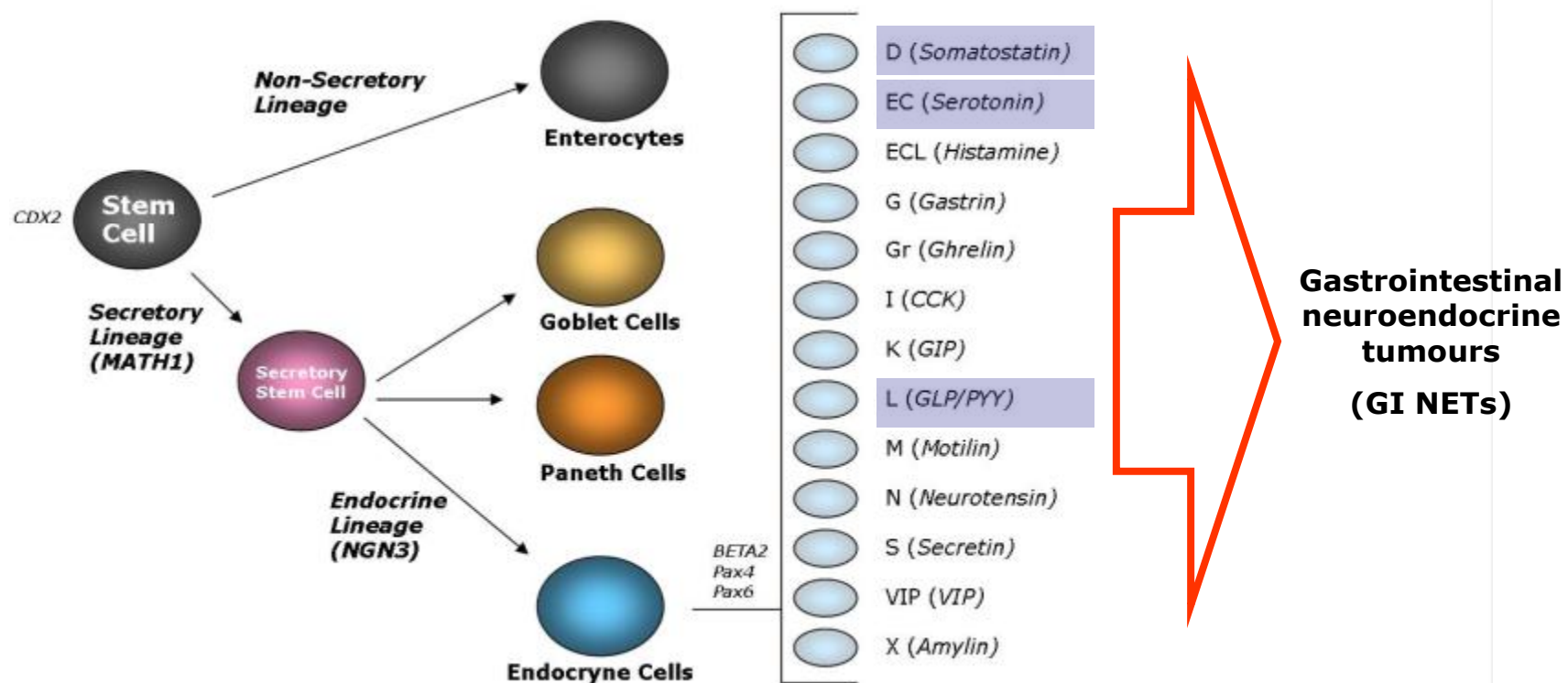
Table 1 WHO classification¹⁰

Site	Well-differentiated endocrine tumor		Well-differentiated endocrine carcinoma	Poorly-differentiated endocrine carcinoma
	BB	UB		
Pancreas	<2 cm <2 mitoses/ <2% Ki-67	≥2 cm ≥2 mitoses ≥2% Ki-67	Local invasion ≥10 mitoses ≥2% Ki-67	Small cells ≥10 mitoses ≥2% Ki-67
Stomach	≤6 vessels invasion Mucosa/submucosa <1 cm	Vascular invasion Mucosa/submucosa ≥1 cm	Vascular invasion ≥ 2 arteries Invasion of muscularis propria & subserosa	Vascular/lymphatic invasion Small cells
Duodenum/ Jejunum	Mucosa/submucosa ≤1 cm	Mucosa/submucosa ≥1 cm	Invasion of muscularis propria & subserosa	Small cells
Intestine	Mucosa/submucosa ≤1 cm (small) ≤2 cm (colon)	Mucosa/submucosa ≥1 cm (small) ≥2 cm (colon)	Invasion of muscularis propria & subserosa	Small cells
Appendix	≤2 cm ≤6 vessels invasion	>2 cm Vascular invasion	Perforation/invagination of mucosa/propria + metastasis	Small cells

“Despite the passage of almost a century, the classification of NETs is still under debate. This reflects the morphological and biological heterogeneity of these lesions and the advances that have been made in both cellular and molecular biology”

Biologia

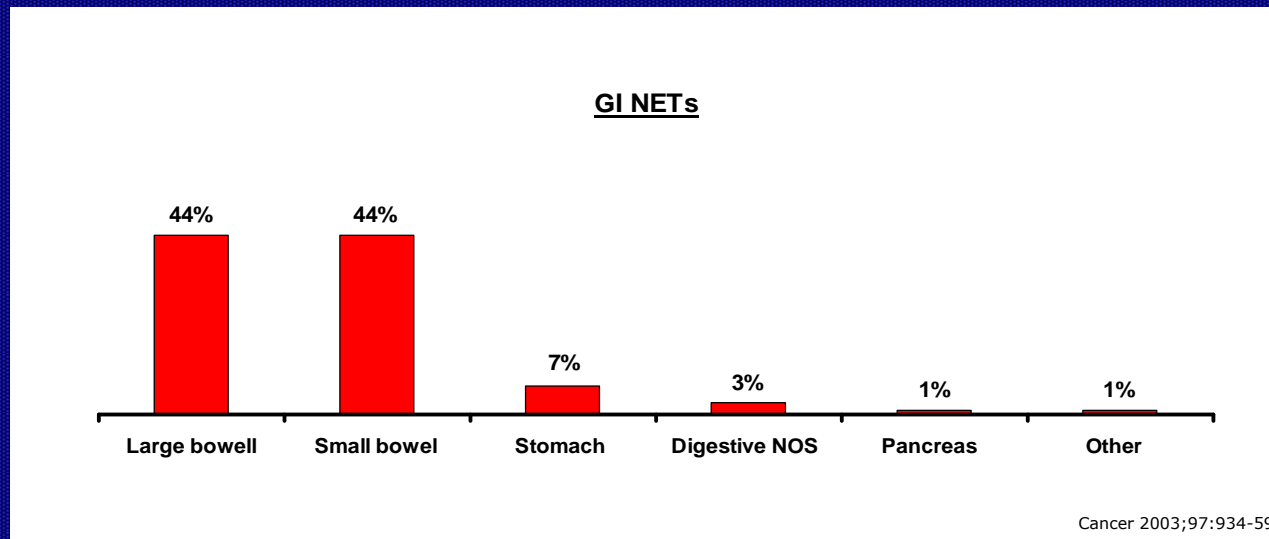
Gastrointestinal neuroendocrine cells



Epidemiologia

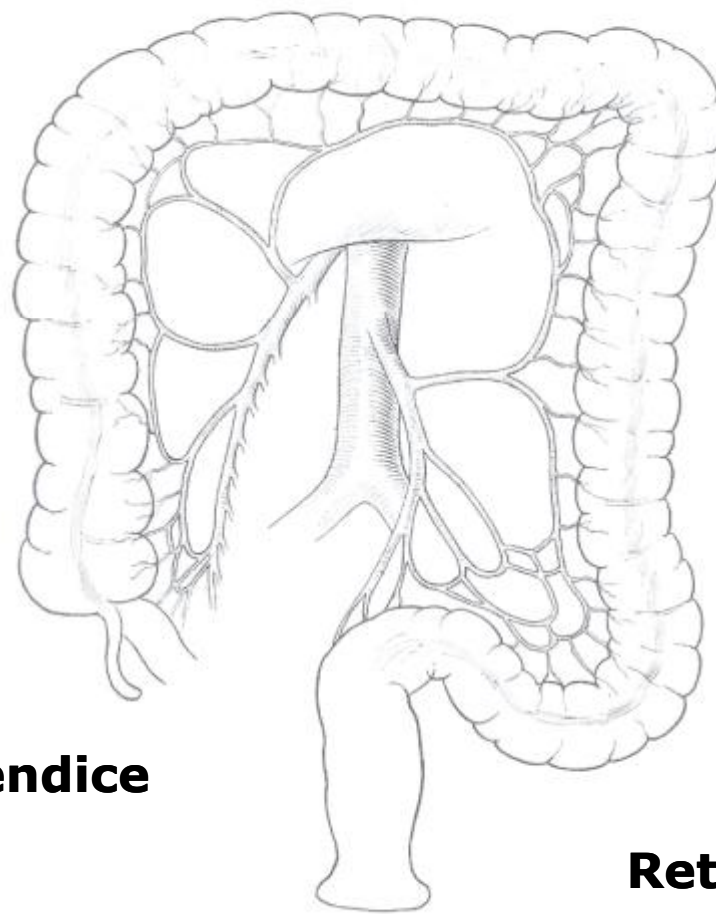
Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program

- Nel complesso, i NETs hanno un'incidenza standardizzata (popolazione USA 2000) pari a 4,4-6,5 nuovi casi/anno/100.000 abitanti e rappresentano l'1,25% di tutte le neoplasie.
- Il tratto gastrointestinale costituisce la più comune sede di insorgenza dei NETs (66,9%).
- Il 44% dei NETs gastrointestinali ha origine a livello del grosso intestino dove l'istotipo neuroendocrino costituisce l'1,8% di tutte le neoplasie che insorgono in tale sede.



Localizzazioni

Colon



Appendice

Retto

I tumori neuroendocrini dell'appendice

NETs dell'appendice: epidemiologia

- **Rappresentano il 2-5% di tutti i NETs e circa il 7% dei NETs a localizzazione gastrointestinale (nel corso degli anni si è registrata una significativa riduzione di queste prevalenze verosimilmente in rapporto ad un aumento dell'accuratezza diagnostica per i NETs extra-appendicolari).**
- **La stima dell'incidenza standardizzata (popolazione USA 2000) è di 0,11-0,13 nuovi casi/anno/100.000 abitanti.**
- **L'età media e mediana alla diagnosi è di 48 e 47 anni rispettivamente (SD = 18).**
- **Il rapporto M:F è di 3:4.**
- **Nel complesso la prognosi è buona (70-79% di sopravvivenza a 5 anni).**
- **Fra i tumori dell'appendice l'istotipo neuroendocrino è quello più comune (32-85%).**
- **Nel 18% dei casi si associano tumori sincroni non-carcinoidi.**
- **Nella maggior parte dei casi la diagnosi è incidentale e viene effettuata dal patologo dopo l'asportazione dell'organo.**

Cancer 2003;97:934-59

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:729-38

Int J Colorectal Dis 2007;22:1239-48

J Clin Oncol 2008;26:3063-72

Cancer 2008;113:2655-64

NETs dell'appendice: epidemiologia

Prevalenza dei NETs nelle appendicectomie

	Appendicectomie (n°)	NETs (n°)	%
<i>Connor, 1998</i>	7.970	42	0.5
<i>Bucher, 2004</i>	2.500	23	0.9
<i>Esmer-Sánchez, 2004</i>	5.307	11	0.2
<i>Guraya, 2005</i>	1.547	9	0.6
<i>Tchana-Sato, 2006</i>	1.237	5	0.4
<i>Van Gompel, 2007</i>	1.350	20	1.4
<i>Fornaro, 2007</i>	747	7	0.9
<i>O'Donnell, 2007</i>	2.154	6	0.3
<i>In't Hof, 2008</i>	1.485	7	0.5

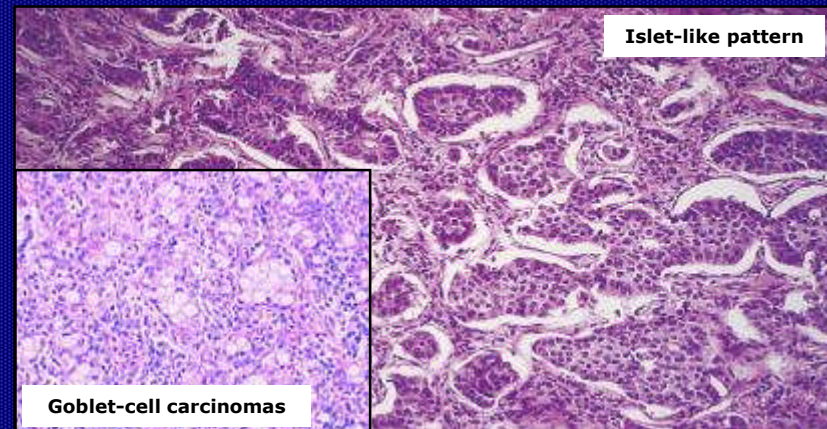
Dis Colon Rectum 1998;41:75-80
Surg Endosc 2004;18:1063-6
Cir Cir 2004;72:375-8
Saudi Med J 2005;26:434-7

World J Gastroenterol 2006;12:6699-701
Int J Colorectal Dis 2007;22:1239-48
Tumori. 2007;93:587-90
Int Surg. 2007;92:331-4
J Gastrointest Surg 2008;12:1436-38

NETs dell'appendice: caratteristiche clinico-patologiche

- L'appendicite acuta o il dolore "aspecifico" rappresentano le principali condizioni cliniche che conducono all'appendicectomia e alla conseguente diagnosi istologica di NET.
- Meno frequente è il riscontro fortuito di masse appendicolari nel corso di interventi chirurgici effettuati per altri motivi (soprattutto nelle donne).
- In meno del 10% dei casi i NETs dell'appendice si manifestano con la cosiddetta *sindrome da carcinoide* (generalmente in presenza di metastasi epatiche).
- Tuttavia, la significativa discrepanza fra l'incidenza riportata nelle casistiche cliniche e quella delle casistiche autoptiche suggerisce che, probabilmente, in circa la metà dei casi i NETs appendicolari rimangono asintomatici e non diagnosticati.

- Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori ben differenziati a cellule EC (positive alla serotonina e alla sostanza P) di dimensioni < 2 cm, localizzati nel terzo distale dell'appendice, che raramente presentano metastasi al momento della diagnosi.
- Meno comune è la variante adenocarcinoide o *goblet-cell carcinomas* (ad istologia mista esocrina-endocrina) che per la maggiore aggressività clinica andrebbe, secondo alcuni autori, considerata come un'entità clinico-patologica separata.



NETs dell'appendice: fattori prognostici

I principali determinanti prognostici sono i fattori correlati al rischio di diffusione metastatica (loco-regionale o a distanza). Lo stadio alla diagnosi è, infatti, strettamente connesso alla sopravvivenza.

Stage (SEER staging system)	3-yrs Survival Rate (%)	5-yrs Survival Rate (%)	10-yrs Survival Rate (%)
Localized NET	93	88	72
Regional NET	86	78	67
Distant NET	42	25	11

J Clin Oncol 2008;26:3063-72

Fattori predittivi di metastasi

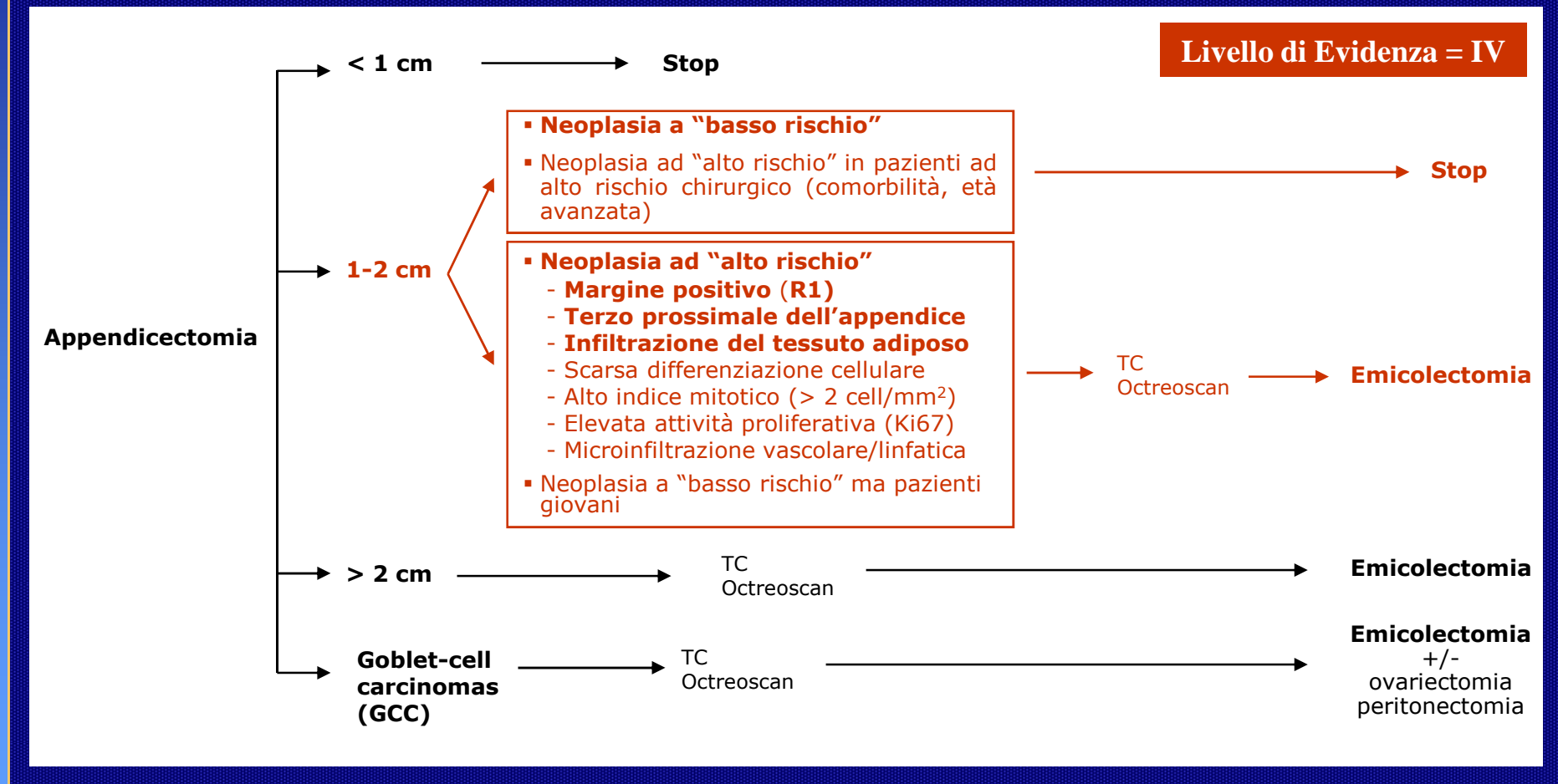
- **DIMENSIONI DELLA NEOPLASIA** **accettato**
- **ISTOLOGIA MISTA (ADENOCARCINOIDE)** **accettato**
- **INFILTRAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO** **controverso**
- **INVASIONE VASCOLARE** **controverso**
- **ELEVATA ATTIVITÀ PROLIFERATIVA (Ki67)** **non provato**
- **ALTO INDICE MITOTICO** **non provato**

*Br J Surg 2003;90:1317-22
Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:729-38*

Dimensioni	N° di Pazienti	Metastasi linfonodali	Metastasi a distanza
≤ 1 cm	431	0 (0%)	0 (0%)
1.1 – 1.9 cm	53	4 (7.5%)	2 (3.7%)
≥ 2 cm	33	11 (33.3%)	4 (12.1%)
Totale	517	15 (2.9%)	6 (1.1%)

NETs dell'appendice: trattamento chirurgico

Appendicectomia vs Emicolectomia



NETs dell'appendice: esperienza personale

721 appendicectomie (Ottobre 1995 – Maggio 1999)

Pazienti con diagnosi istologica incidentale	
	Numero (%)
Pazienti	32 (4.4%)
Diagnosi istologica	
- Parassitosi (ossiuri)	7 (1.0%)
- NET	7 (1.0%)
- Diverticoli	6 (0.8%)
- Iperplasia neurogena di Masson	5 (0.7%)
- Infezione da Yersinia	2 (0.3%)
- Malattia di Crohn	2 (0.3%)
- Cistadenocarcinoma	1 (0.1%)
- Adenoma T-V	1 (0.1%)
- Endometriosi	1 (0.1%)

NETs dell'appendice (7 casi)

Età mediana	24 anni
M/F	3/4
NETs/tot. neoplasie	7/9 (78%)
Diagnosi istologica	
- Carcinoide	6 pazienti
- Adenocarcinoide (GCC)	1 paziente
Trattamento chirurgico	
- Nessuno	4 pazienti
- Eemiclectomia dx	3 pazienti [#]

[#] Indicazioni: adenocarcinoide (1pz); dimensioni > 2 cm (1pz); infiltrazione del tessuto adiposo (1 pz).

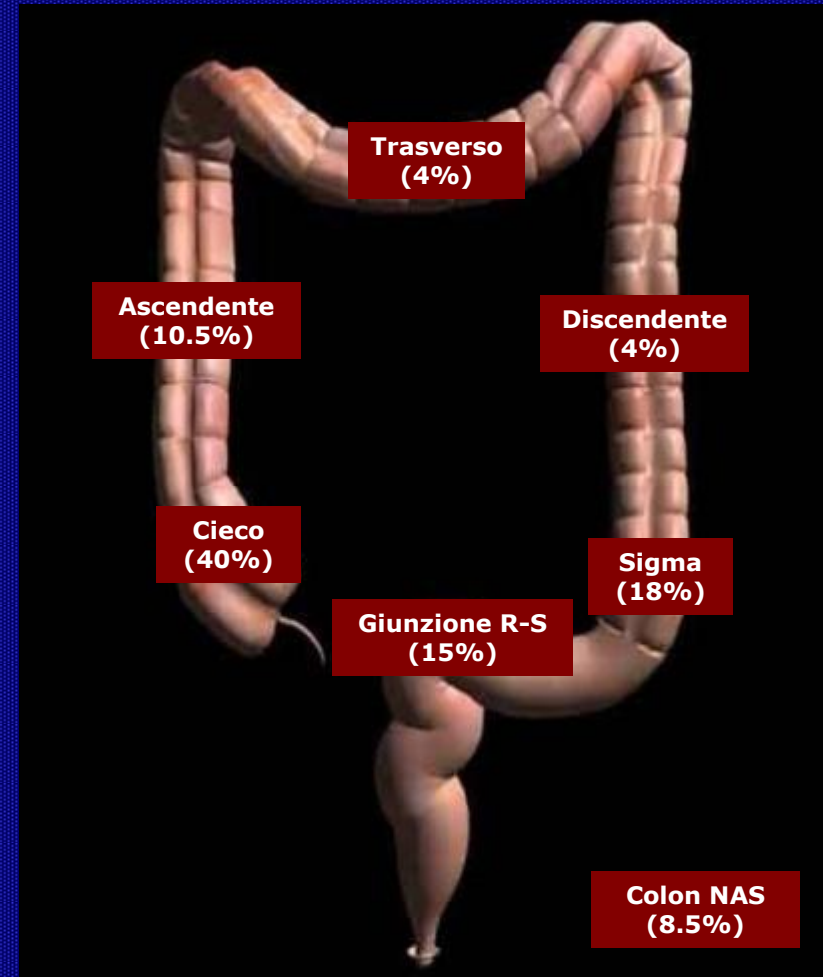


U.O. Chirurgia d'Urgenza
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Università di Bologna

I tumori neuroendocrini del colon

NETs del colon: epidemiologia

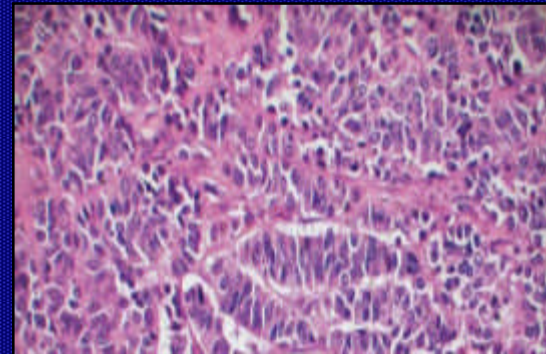
- Rappresentano il 7-8% di tutti i NETs e circa il 13% dei NETs a localizzazione gastrointestinale.
- La stima dell'incidenza standardizzata (popolazione USA 2000) è di 0,33-0,53 nuovi casi/anno/100.000 abitanti.
- L'età media e mediana alla diagnosi è di 64 e 65 anni rispettivamente (SD = 14).
- La distribuzione fra i due sessi è sostanzialmente omogenea.
- La prognosi è lievemente peggiore rispetto a quella degli adenocarcinomi (41-61% di sopravvivenza a 5 anni).
- L'istotipo neuroendocrino costituisce lo 0,33-0,99% di tutte le neoplasie che originano a livello del colon.
- Nel 13% dei casi si associano tumori sincroni non-carcinoidi.
- Nella maggior parte dei casi insorgono a livello del cieco (è possibile che tale discrepanza sia dovuta al fatto che alcune lesioni appendicolari estese al cieco vengano classificate come primitive del colon).



NETs del colon: caratteristiche clinico-patologiche

- Il quadro clinico è sostanzialmente aspecifico e sovrapponibile a quello degli adenocarcinomi (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, astenia, calo ponderale, rettorragia, ecc.).
- La classica sindrome da carcinoide è rara (< 5% dei casi).
- Il riscontro incidentale in pazienti del tutto asintomatici è infrequente, sebbene con la graduale diffusione dei programmi di screening per il CCR sia ipotizzabile un aumento delle diagnosi precoci.

- Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori scarsamente differenziati, di grosse dimensioni (in media 4,9 cm alla diagnosi) e ad elevata aggressività clinica. Le cellule neoplastiche presentano un pattern istologico di tipo "solido" e sono caratterizzate da un alto indice mitotico e da una elevata attività proliferativa (Ki67).



- L'istotipo neuroendocrino a cellule ben differenziate è meno comune, solitamente di piccole dimensioni ed è costituito principalmente da cellule EC positive alla serotonina.

NETs del colon: fattori prognostici

- Fra i NETs a localizzazione gastrointestinale quelli del colon presentano la prognosi peggiore. La spiegazione risiede probabilmente nella maggiore prevalenza di istotipi ad alta aggressività clinica rispetto ad altre sedi come per esempio l'intestino tenue (4%).
- Al fenotipo istologico scarsamente differenziato si correlano, infatti, le maggiori dimensioni (> 2 cm nel 85-90% dei casi) e conseguentemente l'elevato tasso di metastasi alla diagnosi.

NETs del colon: stadio alla diagnosi e sopravvivenza			
Stadio (SEER)	Prevalenza	Sopravvivenza a 5 anni	Sopravvivenza a 10 anni
Malattia localizzata	45%	85%	74%
Malattia regionale	23%	46%	33%
Malattia a distanza	32%	14%	6%

NETs del colon: trattamento chirurgico

Livello di Evidenza = IV-V

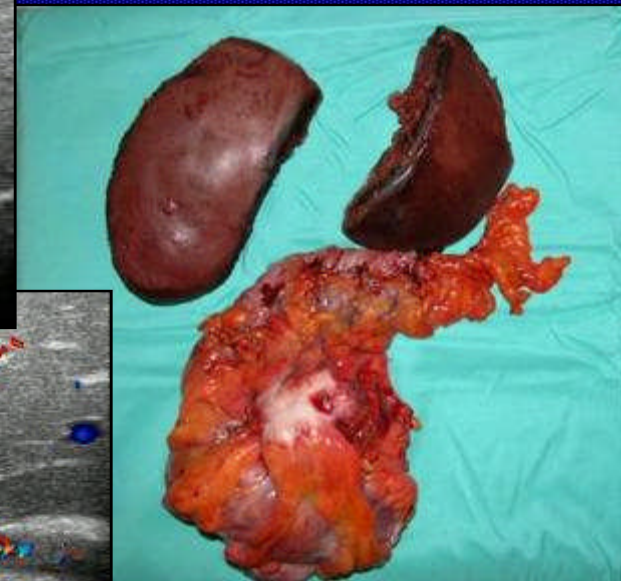
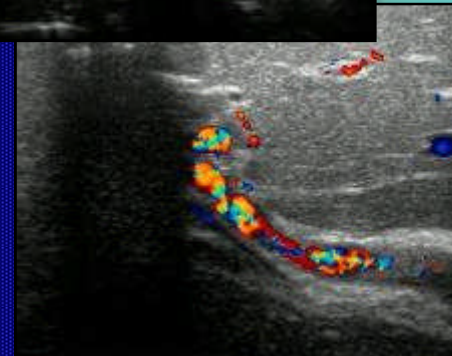
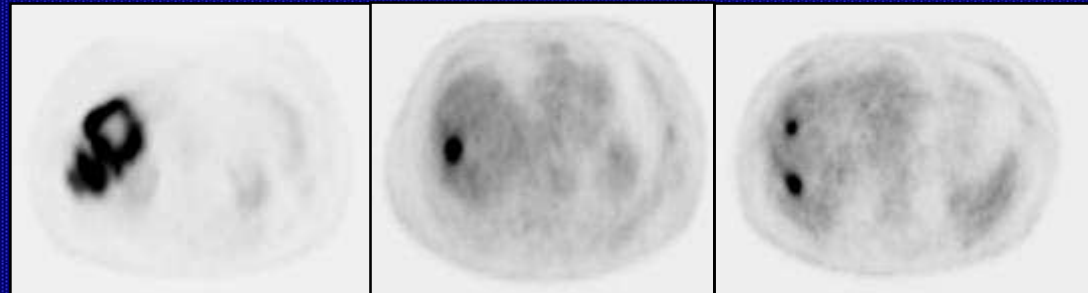
- **L'esplorazione addominale intraoperatoria deve essere sempre condotta al fine di escludere la presenza di tumori sincroni o metastasi a distanza non evidenziati preoperatoriamente.**
- **La resezione delle metastasi epatiche può migliorare il quadro clinico e la prognosi nei pazienti con lesioni ben differenziate.**
- **Per le lesioni scarsamente differenziate con metastasi a distanza la resezione colica segmentaria seguita da chemioterapia può essere considerata sufficiente.**
- **In presenza di carcinosi peritoneale la chirurgia palliativa (resezione segmentaria, bypass, colostomia) va presa in considerazione.**
- **In caso di tumori ben differenziati non resecabili in maniera radicale si dovrebbe effettuare il massimo *debulking* possibile.**
- **La terapia conservativa (asportazione endoscopica) riveste un ruolo secondario poiché solo in una piccola percentuale di pazienti può essere considerata "terapeutica" (lesioni ben differenziate < 1 cm). Un follow up endoscopico "intensivo" è comunque necessario.**

NETs del colon: esperienza personale

691 resezioni coliche (Ottobre 1995 – Agosto 2008)

Due casi di NET del colon (0.3%)

Caratteristiche	Paziente 1	Paziente 2
Età (anni)	53	57
Sesso	M	M
Sede	sigma	ascendente
Clinica	diarrea e dolore addominale	dolore addominale e subocclusione
Colonscopia	polipo sessile di 4 mm (polipectomia)	lesione stenosante (biopsie)
Es. istologico	carcinoide ben differenziato (R1)	adenocarcinoma con aspetti neuroendocrini
cN	0	1
cM	0	1 (fegato)
Intervento	sigmoidectomia	emicolectomia destra + duplice segmentectomia regolata
Es. istologico	non evidenza di neoplasia residua	NET scarsamente differenziato
Dimensioni (cm)	-	6.5
pN	0	1
pM	-	1 (fegato)
Stadio (SEER)	malattia localizzata	malattia a distanza
Terapia adiuvante	no	si
Sopravvivenza	vivo (7 mesi)	vivo (12 mesi)
Recidive	no	si (fegato)



I tumori neuroendocrini del retto

NETs del retto: epidemiologia

- **Rappresentano circa il 16% di tutti i NETs e il 21% dei NETs a localizzazione gastrointestinale.**
- **La stima dell'incidenza standardizzata (popolazione USA 2000) è di 0,54-1,65 nuovi casi/anno/100.000 abitanti.**
- **Nella popolazione afroamericana l'incidenza è 3-6 volte maggiore rispetto a quella riscontrata negli individui di razza caucasica e rappresenta in assoluto la localizzazione più comune (27% dei NETs).**
- **L'età media e mediana alla diagnosi è di 57 e 56 anni rispettivamente (SD = 13).**
- **La distribuzione fra i due sessi è sostanzialmente omogenea.**
- **La prognosi è sensibilmente migliore rispetto ai NETs del colon (74-88% di sopravvivenza a 5 anni).**
- **L'istotipo neuroendocrino costituisce lo 0,9-1,3% di tutte le neoplasie che insorgono a livello del retto.**
- **Nel 13% dei casi si associano tumori sincroni non-carcinoidi.**

Cancer 2003;97:934-59

Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:739-51

Cancer 2008;113:2655-64

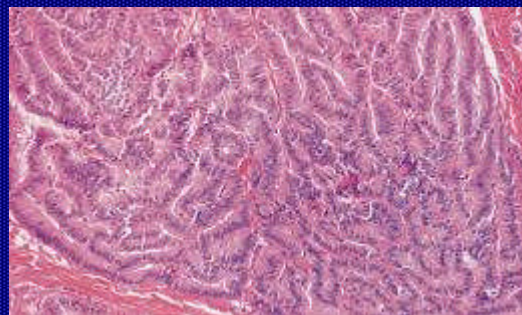
Curr Opin Oncol 2008;20:1-12

J Clin Oncol 2008;26:3063-72

NETs del retto: caratteristiche clinico-patologiche

- In circa il 50% dei casi la diagnosi è incidentale e viene effettuata nel corso di una proctosigmoidoscopia o, meno frequentemente, di una esplorazione digitale in pazienti con disturbi causati da patologie anorettali benigne.
- I pazienti sintomatici riferiscono in genere perdite ematiche, discomfort anorettale o stipsi.
- La sindrome da carcinoide è molto rara.
- In circa l'80% dei casi alla diagnosi le lesioni sono di dimensioni < 1 cm, localizzate nella sottomucosa e non associate a metastasi.

- I NETs a localizzazione rettale sono più spesso tumori ben differenziati, di piccole dimensioni e a bassa malignità. Le cellule neoplastiche (positive al GLP e alla glicentina piuttosto che alla serotonina) presentano un'architettura di tipo "trabecolare". Una positività immunoistochimica al PSA è presente nell'80%-100% dei casi.



- Le lesioni scarsamente differenziate e quelle ad istologia mista (adenocarcinoidi) sono meno frequenti e, come in altre sedi, si caratterizzano per l'elevata aggressività clinica e la peggiore prognosi.

NETs del retto: fattori prognostici

- In netta contrapposizione alle lesioni del colon i NETs del retto presentano la migliore sopravvivenza fra i NETs gastrointestinali.
- Le dimensioni della neoplasia e il grado di infiltrazione parietale costituiscono i principali fattori prognostici in quanto predittivi di diffusione metastatica.

Cancer 2008;113:2655-64

Gastroenterology 2005;128:1717-51

A proposed staging system for rectal carcinoid tumors based on an analysis of 4701 patients

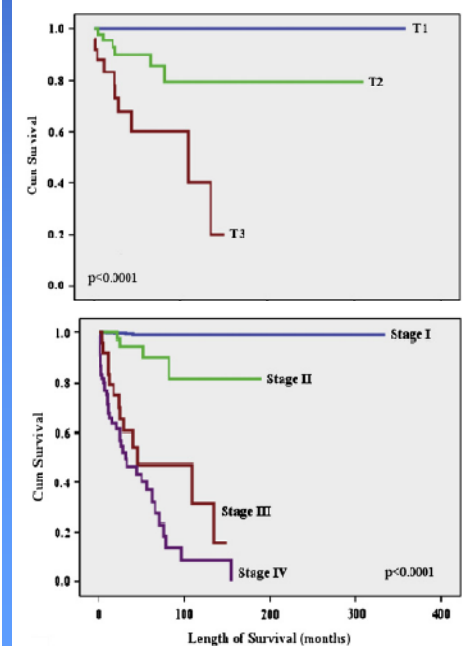
Surgery 2008;144:460-6

Table II. Univariate analysis of factors affecting survival

	P	Hazard ratio	95% CI
Age > 65	< .0001	3.63	2.33-5.64
Race			
American Indian/Alaskan	.739	1.4	0.19-10.19
Asian/Pacific Islander	.978	1.01	0.55-1.85
Black	.254	1.36	0.803-2.29
Hispanic/Latino/Spanish	.084	0.36	0.11-1.15
White	—	—	—
Gender	.475	0.85	0.55-1.32
Female vs. Male			
Size of Primary Tumor			
≤ 1 cm		—	—
> 1 cm but ≤ 2 cm	< .0001	37	7.98-171
> 2 cm	< .0001	182	43.5-759
Depth of Invasion			
Up to muscularis propria		—	—
Into muscularis propria	< .0001	13.79	4.63-41
Beyond muscularis propria	< .0001	59.25	23-153
Degree of Differentiation	.954	1.03	0.36-3

Table IV. Proposed Staging System for Rectal Carcinoid Tumors

Primary tumor (depth and size)			
Depth of invasion		Size	
T1	Up to and into muscularis propria	≤ 1 cm	
	Up to muscularis propria	> 1 to ≤ 2 cm	
T2	Beyond muscularis propria	≤ 1 cm	
	Into muscularis propria	> 1 to ≤ 2 cm	
	Up to and into muscularis propria	> 2 cm	
T3	Invasion beyond muscularis propria	> 1 cm	
Lymph Node			
N0	No lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant Metastasis			
M0	No Distant Metastasis		
	T	N	M
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T1	N1	M0
	T2	Any N	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



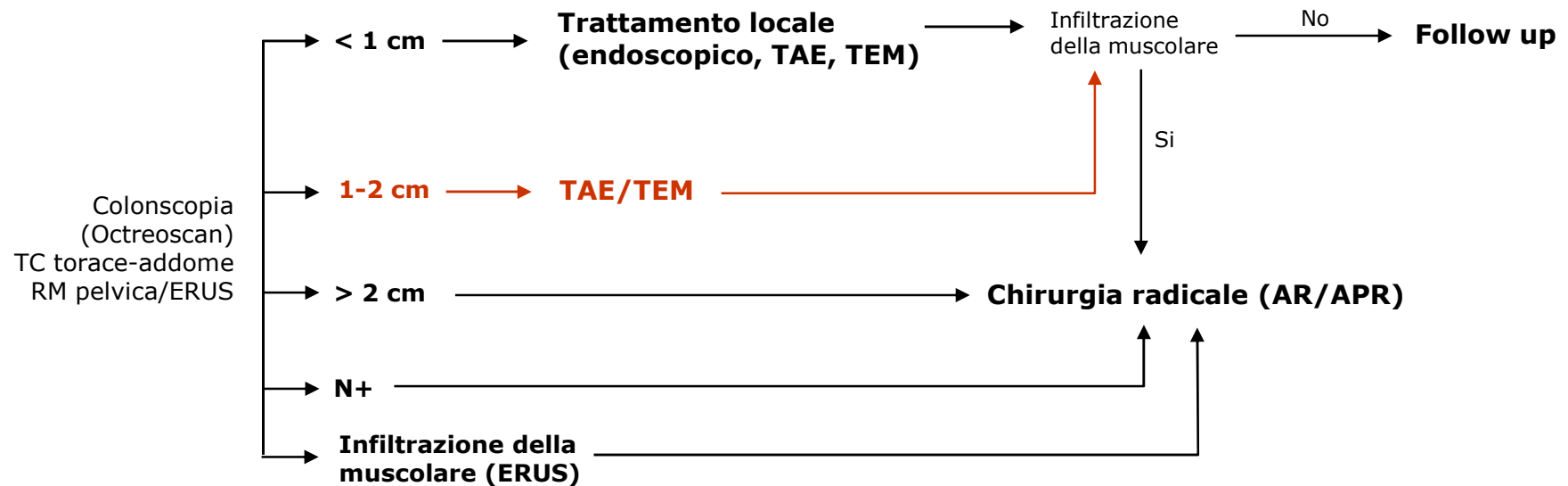
NETs del retto: trattamento chirurgico

Proctectomia vs Escissione Locale

Dimensioni	pN+
≤ 1 cm	1%
1.1 - 1.9 cm	5%
≥ 2 cm	62%

J Surg Oncol 2005;89:151-60

Livello di Evidenza = IV



TAE: escissione transanale; TEM: microchirurgia endoscopica transanale; ERUS: ecografia endorettale; AR: resezione anteriore; APR: amputazione addominoperineale

NETs del retto: trattamento chirurgico

Ruolo dell'ecografia endorettale

Evidence-based Practice

Radiology

Shandra Bipat, MSc
Afina S. Glas, MD, PhD
Frederik J. M. Slors, MD, PhD
Aeilko H. Zwinderman, PhD
Patrick M. M. Bossuyt, PhD
Jaap Stoker, MD, PhD

Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging—A Meta-Analysis¹

Index terms:

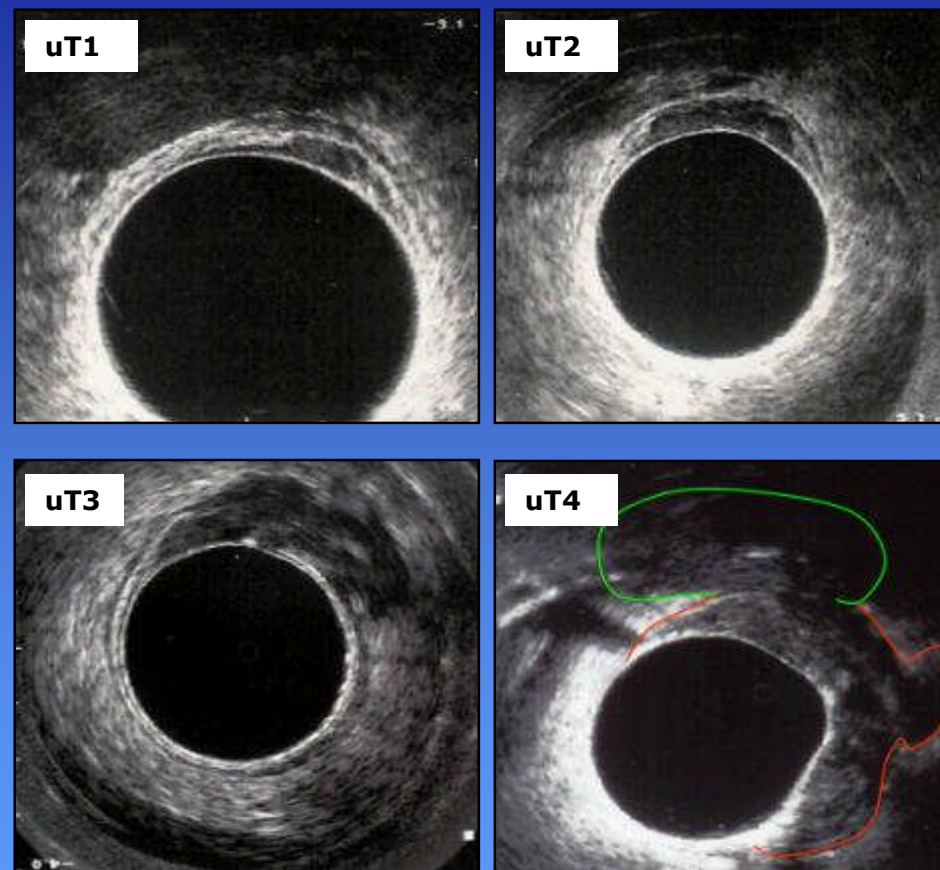
TABLE 3
Summary Estimates of Sensitivity and Specificity for Endoluminal US, CT, and MR Imaging in the Staging of Rectal Cancer

Stage	Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Muscularis propria invasion	EUS	94 (90, 97)	86 (80, 90)
	CT	NA	NA
	MR imaging	94 (89, 97)	69 (52, 82)*
Perirectal tissue invasion	EUS	90 (88, 92)	75 (69, 81)
	CT	79 (74, 84)*	78 (73, 83)
	MR imaging	82 (74, 87)*	76 (65, 84)
Adjacent organ invasion	EUS	70 (62, 77)	97 (96, 98)
	CT	72 (64, 79)	96 (95, 97)
	MR imaging	74 (63, 83)	96 (95, 97)
Lymph node involvement	EUS	67 (60, 73)	78 (71, 84)
	CT	55 (43, 67)	74 (67, 80)
	MR imaging	66 (54, 76)	76 (59, 87)

Note.—Numbers in parentheses are 95% CIs. EUS = endoluminal US, NA = not applicable.

* Significantly lower than EUS.

Radiology 2004;232:773-83



DISEASES OF THE
COLON &
RECTUM

ORIGINAL
CONTRIBUTION

The Role of Endorectal Ultrasound in Therapeutic Decision-Making for Local vs. Transabdominal Resection of Rectal Tumors

P. G. Doornebusch, M.D.,¹⁻⁶ P. J. B. Bronkhorst, M.D.,² W. C. J. Hop, Ph.D.,³ W. A. Bode, M.D.,⁴ A. K. Sing, M.D.,⁵ E. J. R. de Graaf, M.D.²

Dis Colon Rectum 2008;51:38-42

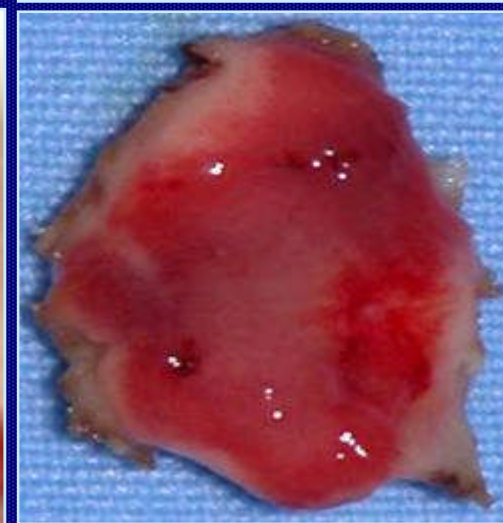
NETs del retto: esperienza personale

246 resezioni per neoplasie del retto extraperitoneale (Ottobre 1995 – Agosto 2008)

Un caso di NET del retto (0.4%)

Caratteristiche

Età (anni)	40
Sesso	F
Dimensioni (cm)	1.8
Stadio clinico	
cT	1
cN	0
cM	0
Clinica	astenia, calo ponderale e diarrea
Intervento	TAE
Istotipo	ben differenziato
Infiltrazione muscolare	No
Stadio (SEER)	malattia localizzata
Follow up	vivo a 50 mesi



Conclusioni

- **I tumori del sistema neuroendocrino diffuso (NETs) rappresentano una popolazione eterogenea di neoplasie nel complesso rare il cui comportamento biologico e la cui terapia chirurgica sono correlati principalmente alla sede di insorgenza, alle dimensioni, all'estensione e alle caratteristiche istologiche intrinseche della lesione.**
- **Il grosso intestino (appendice, colon e retto) costituisce una delle principali sedi di insorgenza dei NETs sebbene questi tumori rappresentino solo il 2% di tutte le neoplasie coloretali.**
- **I NETs dell'appendice vengono in genere diagnosticati dopo l'asportazione dell'organo. La scelta di "radicalizzare" l'exeresi (emicolectomia destra) dipende principalmente dalle dimensioni della lesione.**
- **I NETs del colon si caratterizzano per l'elevata aggressività clinica e lo stadio avanzato alla diagnosi. A differenza dell'appendice e del retto, in tale sede la possibilità di effettuare trattamenti endoscopici conservativi è molto limitata.**
- **Le dimensioni e il grado di infiltrazione dei NETs del retto sono strettamente correlati al rischio di metastasi e pertanto costituiscono i principali fattori in grado di condizionare il trattamento chirurgico (escissione locale vs resezione viscerale).**
- **Sebbene verosimile, non è stato ancora chiarito se l'ecografia endorettale aumenti l'accuratezza della stadiazione clinica e conseguentemente condizioni il trattamento come ampiamente dimostrato per gli adenocarcinomi del retto.**