

Dipartimento Chirurgia Università di Catania

U.O. Clinica Chirurgica (P.O. S. Luigi)

Dottorato di Ricerca

“ Approccio oncologico multimodale in età geriatrica”

Direttore Prof. Salvatore Berretta

I TUMORI NEUROENDOCRINI (NETs)

GASTROENTEROPANCREATICI IN ETA' GERIATRICA

Berretta S., Spartà D., Figura S., Bertino V., Fisichella R.



**XXI Congresso Nazionale
Società Italiana di Chirurgia Geriatrica**

Terni 4 – 6 Dicembre 2008

NETs

CENNI STORICI

- 1888 prime descrizioni (Lubarsch)
- 1907 coniato il termine “karzinoid” (Oberdonfer)
- 1920 Masson introduce termine “t. neuroendocrino”
- 1970 Pearse descrive il sistema APUD
- 2000 Solcia et al. classificazione adottata da OMS
 - tumori endocrini differenziati
 - carcinomi endocrini ben differenziati ed indifferenziati

Nella pratica clinica più utilizzato il termine NETs

I tumori neuroendocrini (*NETs*) costituiscono un gruppo di neoplasie eterogenee con caratteristiche anatomocliniche diverse, ma con i seguenti aspetti in comune tra loro:

- *derivazione embriologica da cellule APUD della cresta neurale;*
- *rarietà dei singoli istotipi*
- *sintomi conseguenti ad iperproduzione endocrina di sostanze ormonali, oltre che all'effetto della neoplasia intesa come "tumor" ed alla eventuale presenza di metastasi nelle f. maligne*
- *bassa attività proliferativa (la loro malignità è attenuata e la prognosi migliore rispetto ad altri tumori non-NETs)*
- *possibile familiarità*
- *presenza di marcatori specifici ed espressione di recettori per la somatostatina*

una prima distinzione va fatta tra:

NETs appartenenti al sistema endocrino diffuso

- gastroenteropancreatici (*GEP*)
 - pancreatici-insulari (*insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma, NETs biologicamente inattivi,...*)
 - extrapancreatici-gastroenterici (*carcinoide, gastrinoma*)
- *non-GEP* (a partenza da bronchi, timo, ...)

NETs appartenenti al sistema endocrino circoscritto

- tiroide, paratiroidi, surrene,

I NETs, la cui incidenza è aumentata negli ultimi 20 anni, nel 74% dei casi sono localizzati nel tratto GEP.

- a seconda dell'attività funzionale, si distinguono:
 - forme sintomatiche, secernenti (*30% dei GEP-NETs*)
 - forme funzionalmente silenti, non secernenti
- in rapporto alle dimensioni:
 - NETs < 1 cm. (in linea di massima benigni; probabilità metastasi 2%)
 - NETs > 2 cm. (potenzialmente maligni o maligni; probabilità metastasi 50-80%)

da un punto di vista istopatologico, si distinguono:

- forme benigne o potenzialmente maligne ben differenziate
- carcinoma differenziato (basso grado di malignità)
- carcinoma indifferenziato (alto grado di malignità)

classificazione adottata da OMS (2000) :

- tumori endocrini ben differenziati (*benigni o a comportamento incerto*), funzionanti e non
- carcinomi endocrini ben differenziati (*a basso grado di malignità*), funzionanti e non
- carcinomi endocrini scarsamente differenziati (*alto grado di malignità*).

La d. differenziale tra f. differenziate e f. indifferenziate si avvale dei seguenti criteri:

- struttura (organoide o solida)*
- citologia (tipica, atipica)*
- indice proliferativo (< 2%, > 2 %)*
- p 53 (non espressa, spesso espressa)*
- markers*
 - CgA positiva, Cga negativa*
 - NSE positiva in entrambi i casi*

La maggiore o minore differenziazione costituisce l'indice prognostico più importante:

- *NETs ben differenziati sono poco aggressivi, posseggono bassa attività proliferativa, esprimono frequentemente i recettori per la somatostatina.*
- *Il carcinoma endocrino scarsamente differenziato (microcitoma extrapolmonare) ha lo stesso aspetto e comportamento del microcitoma polmonare (frequente riscontro di metastasi sincrone, indice di proliferazione cellulare molto elevato, sovente espressa la proteina p53, prognosi infausta).*

Cellula NE ben differenziata

CgA +

**Presenza dei recettori
x la somatostatina**

- Scintigrafia recettoriale con analoghi marcati della somatostatina
- PET-scan (traccianti recettoriali marcati con radionuclidi ad emissione di positroni)
- Terapia radiometabolica (traccianti recettoriali marcati con radionuclidi emittenti particelle α o β)
- Terapia antirecettoriale con analoghi della somatostatina long-acting

Tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NETs)

L'età di insorgenza dei GEP-NETs varia sec.istotipo:

- Glucagonoma VI-VII decade
- Carcinoide V-VII decade
- Biologicamente inattivi V-VII decade
- Insulinoma IV-V decade
- Vipoma IV-V decade
- Somatostatinoma IV-V decade
- Gastrinoma III-V decade

GEP-NETs

- il distretto gastroenteropancreatico costituisce il più esteso organo endocrino del corpo umano
- il 74% dei NETs è localizzato nel tratto GEP
- i NETs sono rari, ma rientrano nella d. differenziale con svariate affezioni (addominali e non)
- la frequenza è sottostimata, *come sottolineato da Cirillo nella sua monografia (2001), rispetto ai riscontri autoptici*
- f. sintomatiche-secernenti (30% dei GEP-NETs)

Considerata la vastità dell'argomento,
soffermeremo la nostra attenzione su:

- markers generici di neoplasia con fenotipo neuroendocrino
- markers specifici nelle forme secernenti
- iter diagnostico
- orientamenti terapeutici con particolare riferimento al carcinoma GEP.

NETs: ruolo dei markers

- CgA : presente nelle forme differenziate, assente in quelle indifferenziate; non è selettiva di un determinato istotipo ma è il marker più indicativo di proliferazione tumorale con fenotipo neuroendocrino; particolarmente sensibile nel caso di GEP-NETs con metastasi
- NSE (enolasi neuronospecifica) : presente sia nelle forme differenziate che indifferenziate
- Sinaptofisina : idem come la NSE

NETs: RUOLO DEI MARKERS

- **NELLA FASE DIAGNOSTICA**
- **NEL FOLLOW UP DOPO LA CHIRURGIA**
- **NEL MONITORAGGIO DELLA T. MEDICA**

Tenuto conto che i NETs possono avere lunghissimi intervalli liberi da malattia, dosando periodicamente i markers, si può evitare o dilazionare l'esecuzione di indagini più costose.

CgA : falsi +

- **Insuff. Renale cronica**
- **Iperensione arteriosa**
- **Gastrite atrofica**
- **M. di Parkinson**
- **Uso prolungato farmaci inibitori di pompa**
- **Gravidanza**

Nel siero di pazienti con GEP-NETs secernenti (30% dei casi), oltre la CgA, sono misurabili gli specifici ormoni (insulina, glucagone, gastrina, VIP,...) che tipizzano i differenti istotipi. L'Acido 5 idrossi-indol-acetico urinario è specifico per la s. da carcinoide.

Nei GEP-NETs non secernenti bisogna affidarsi ai marcatori circolanti aspecifici (CgA, NSE, Sinaptofisina).

indici prognostici nei NETs

Il parametro principale è costituito dal *grado di differenziazione*. I NETs ben differenziati presentano le seguenti caratteristiche:

- *poco aggressivi*
- *bassa attività proliferativa*
- *espressione per i recettori per la somatostatina; CgA +*
- *captazione octreotide marcata (positività esame Octreoscan)*
- *responsività alla terapia medica e radiometabolica con i derivati della somatostatina*

Tumore carcinoide

- Predilige l'età tra la V-VII decade con leggera prevalenza nel sesso femminile.
- Costituisce il 30% dei tumori del tenue. La sede ileale distale è quella maggiormente interessata.
- Nel 10-20% dei casi è multicentrico.
- All'atto della diagnosi si presenta in forma localizzata nel 25% dei casi, con metastasi linfonodali nel 40% e con metastasi a distanza nel 35%.

Classificazione dei carcinoidi in base all'origine embriologica (sec. Williams e Sander)

FOREGUT (intestino anteriore)

-polmone, timo, stomaco, pancreas

MIDGUT (intestino medio)

- ileo, colon dx, appendice

HINDGUT (intestino posteriore)

- colon sinistro, retto

A seconda della cellula di origine, si distinguono:

Carcinoide a cellule EC (enterocromaffini); è la forma tipica:

-crescita lenta, malignità attenuata

-nelle l. ileali e coliche > tendenza x mts (linfonodali,epatiche)

-dimensioni metastasi > del tumore primitivo

-nel 30% carcinoidi ileali si associa un II^{do} tumore non-NE
(colon, stomaco, app. urinario)

-sindrome da carcinoide prodotta da serotonina, bradichinine, prostaglandine; insorge nel 10% dei casi - *metastasi epatiche*-
(caratterizzata da diarrea, flush, fibrosi endocardio)

Carcinoide a cellule ECL (enterocromaffini-like); sede gastrica:

-Forma ipergastrinemica (benigna, associata a gastrite cronica)

-Forma normogastrinemica (comportamento maligno)

A livello gastrointestinale le **% di distribuzione del carcinoide** in ordine di frequenza, sono le seguenti:

- *38% ileo distale* (metastasi nel 35% dei casi)
- *25% appendice* (metastasi nel 3% dei casi)
- *20% retto* (metastasi nel 1-2% dei casi)
- *10% colon* (metastasi nel 20% dei casi)
- *7% stomaco*
 - *Forma ipergastrinemica (no metastasi)*
 - *Forma normogastrinemica (metastasi 50% se > 3 cm.)*

Aspetti anatomoclinici salienti del carcinoide tipico :

- *nel 75% dei casi dimensioni < 1 cm. (percentuale di metastasi nel 2%)*
- *macroscopicamente si presenta con piccoli noduli giallastri, inizialmente sottomucosi*
- *crescita lenta, verso la sierosa*
- *produce una intensa reazione desmoplastica con fibrosi mesenteriale, inginocchiamento intestinale e crisi intermittenti di subocclusione; la fibrosi coinvolge i vasi mesenterici*
- *fegato sede più frequente delle metastasi*

Carcinoide: quadri clinici e diagnosi:

- *asintomatico nell'80% dei casi (può essere diagnosticato incidentalmente in corso di laparotomia per altri motivi)*
- *perdita di peso*
- *comparsa di complicanze direttamente collegate alla presenza della neoplasia (occlusione intestinale, emorragie, infarto intestinale, perforazione)*
- *manifestazioni sistemiche parossistiche (flushing, sudorazioni, diarrea, broncospasmo, cardiopatia fibrosante tricuspide e polmonare), c.d. sindrome da carcinoide*

Nonostante i progressi, **la diagnosi di carcinoide gastrointestinale è spesso tardiva**, vuoi per la rarità, vuoi per la sede prediletta nel tenue, notoriamente difficile da esplorare.

Fortunatamente nelle forme differenziate, che sono le più frequenti, il grado di crescita è lento.

La sindrome da carcinoide ha una incidenza del 10%; si osserva nei casi a localizzazione ileale con mts epatiche o nel carcinoide a partenza ovarica (deflusso venoso direttamente nel distretto cavale). **Marker specifico della sindrome è l'ac. 5-idrossi-indol-acetico urinario.**

associazione del carcinoide con tumori
sincroni/metacroni non-NE
(“*secondary malignancy*”)

Il carcinoide a sede ileale si associa ad altri carcinomi nel
30% dei casi (*tratto GI o genitourinario*), sincroni nel 22% dei
casi, metacroni nel 10%.

associazione carcinoide – t. sincroni/metacroni non-NE

Il carcinoide, come tutti i tumori NE, per la multipotenzialità endocrina delle sue cellule, produce svariate sostanze:

serotonina, sostanza P, somatostatina, istamina, dopamina, prostaglandine, enteroglucagone, ACTH, gastrina, calcitonina, bombesina, peptide polipancreatico

Alcune di queste sostanze sono equiparabili a fattori di crescita, esercitando un effetto stimolante e trofico (*alla lunga oncogenico*) sulla proliferazione sia delle cellule della mucosa gastrointestinale che di altri distretti.

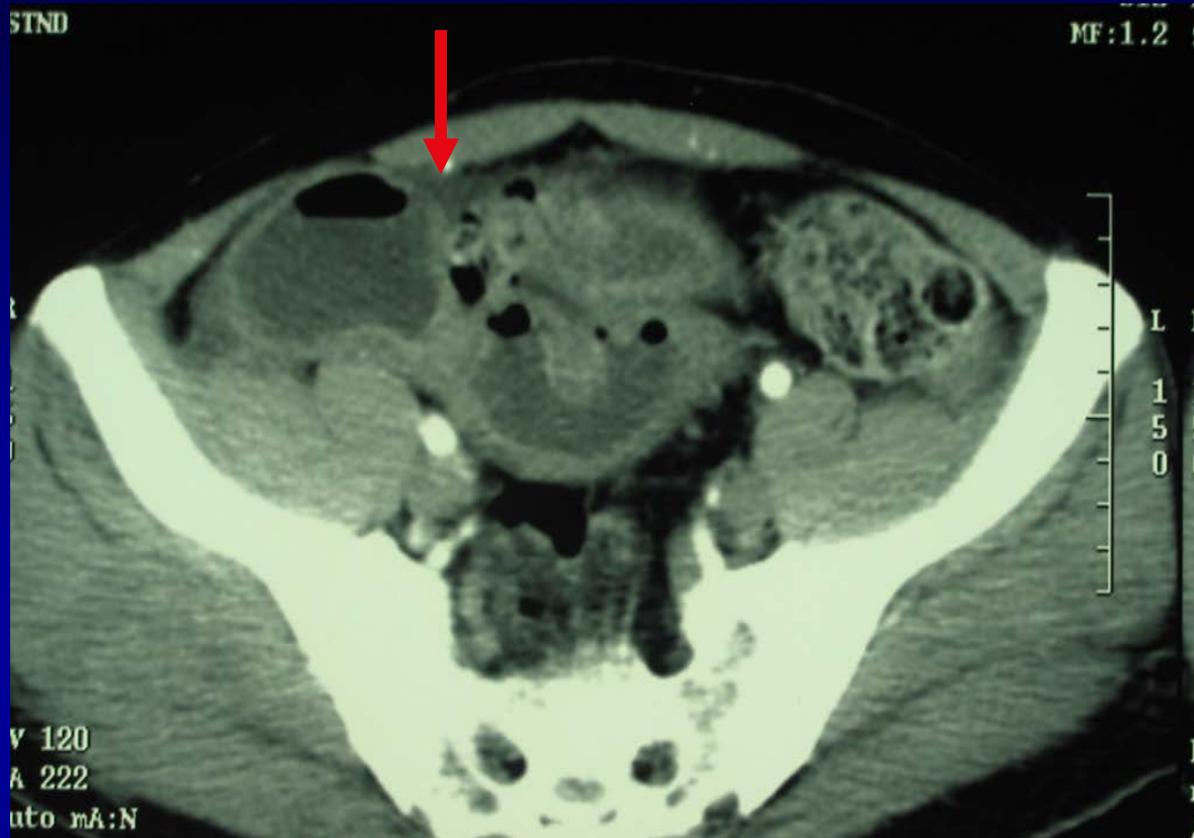
L'esordio clinico del II^{do} tumore può avvenire per :

- *diagnosi incidentale del carcinoide in corso di laparotomia per il trattamento dell'altro tumore*
- *diagnosi incidentale di un II^{do} tumore durante la stadiazione ed il trattamento del carcinoide*
- *scoperta metacrona di un carcinoide durante il follow up di un k viscerale già operato*
- *scoperta metacrona di un carcinoma nel follow up di un carcinoide già trattato*

Quando il secondo tumore è localizzato nel tratto GE, nell'80% dei casi è a partenza dal colon-retto.

Alla luce di ciò, il follow up del paz. operato per t. carcinoide deve essere anche indirizzato alla prevenzione secondaria di carcinomi metacroni non-NE.

Caso clinico 1



Soggetto di sesso m., 59 aa.

Da circa 1 anno coliche, deperimento, anemia.

Gennaio 2005 ricovero per subocclusione.

TC evidenzia ostruzione ileale; reperto incidentale di sospetta neoplasia rene dx (2 cm.).

Caso clinico 1



SCOPERTA INCIDENTALALE
di K RENALE dx, 3 cm.

Conferma k rene
Mediante RMN



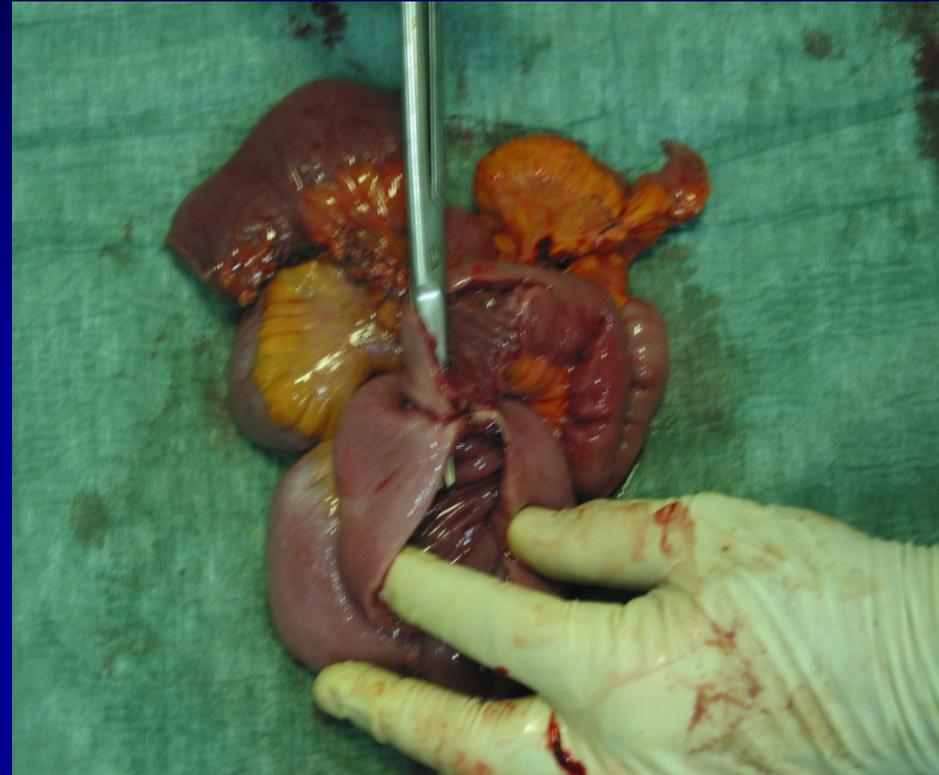
Cisti renale
polo inferiore

Caso clinico 1
(carcinoide ileale + k incidentale del rene)

Intervento eseguito : resezione ileale e nefrectomia

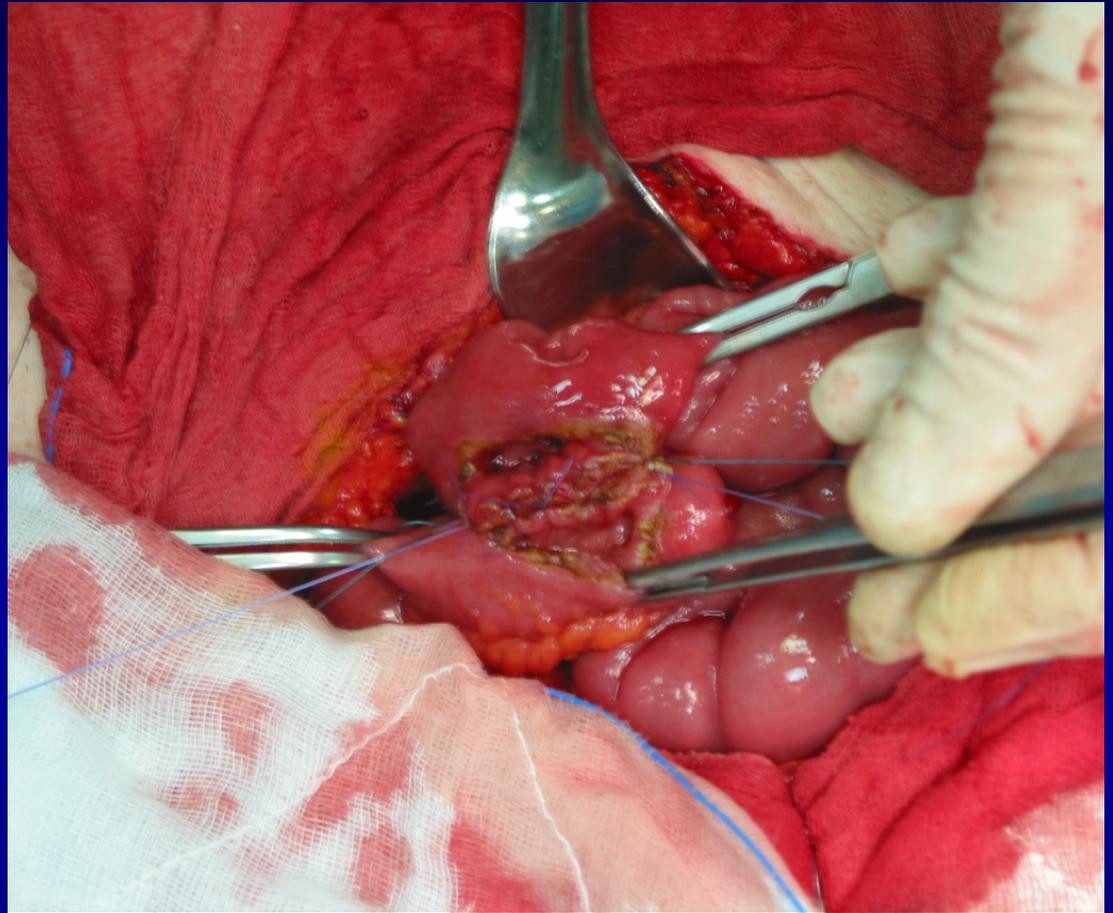
Reperto istologico : tumore carcinoide, bifocale, del tenue ed adenocarcinoma del rene

Caso clinico 1 – pezzo operatorio



Tratto ileale resecato; il meso è retratto per un'intensa reazione desmoplastica. Sono evidenti due zone stenotiche, circoscritte, con l'ileo dilatato a monte. La mucosa appare d'aspetto normale.

Caso clinico 1



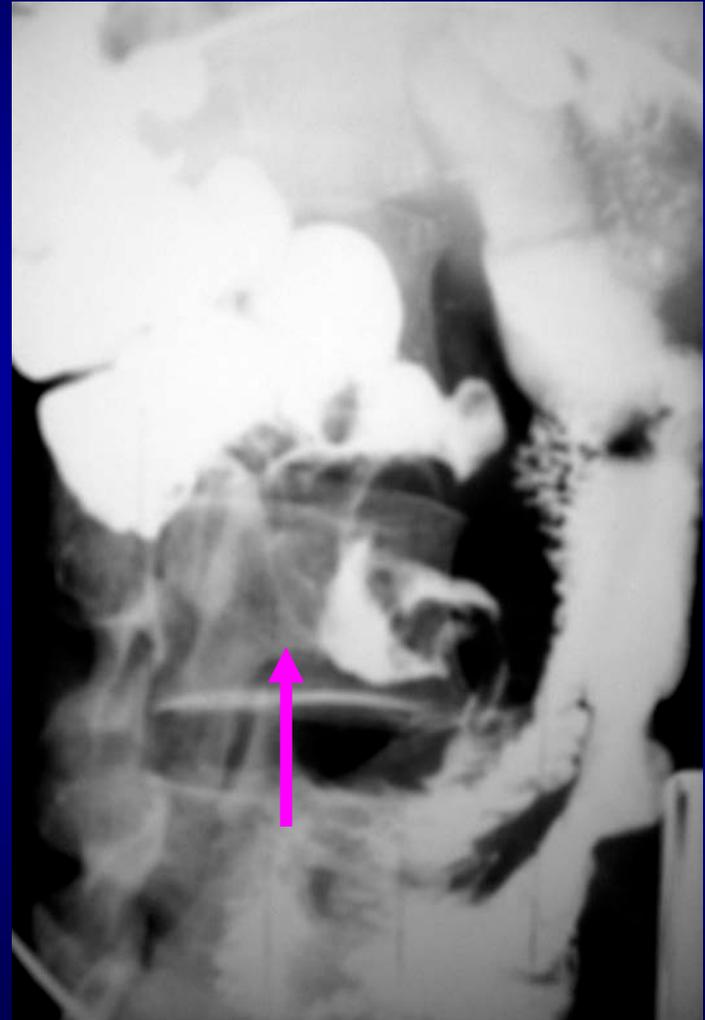
**La fibrosi dei vasi mesenterici aumenta il rischio di deiscenza;
più sicura l'anastomosi entero-entero latero-laterale**

Caso clinico 2

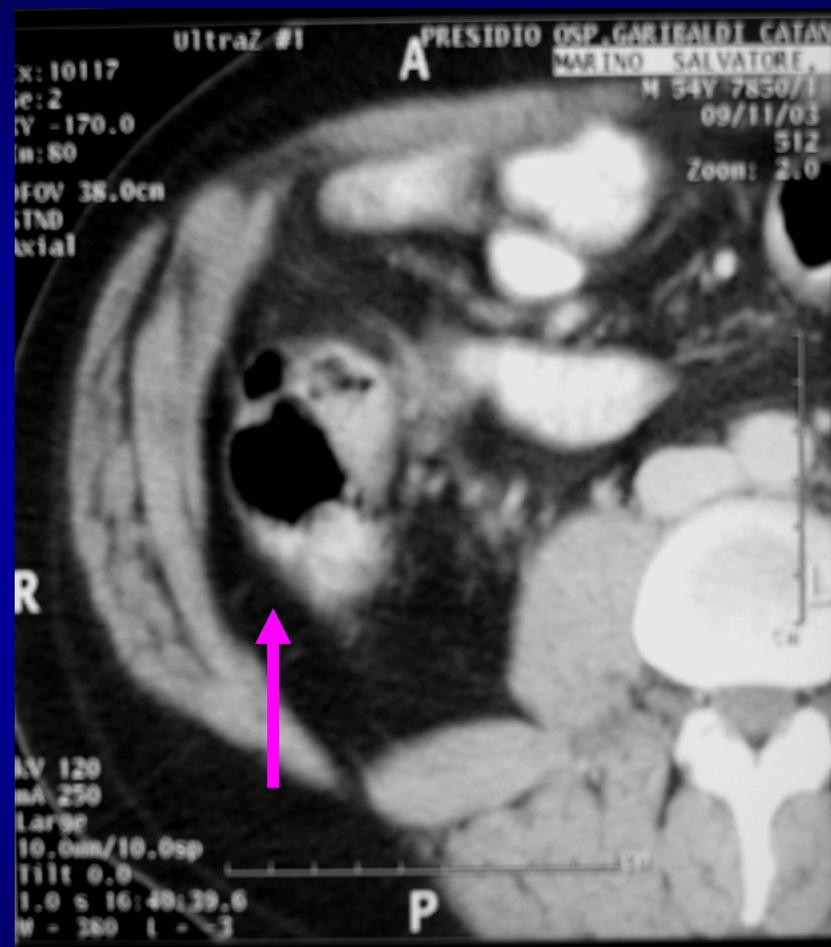
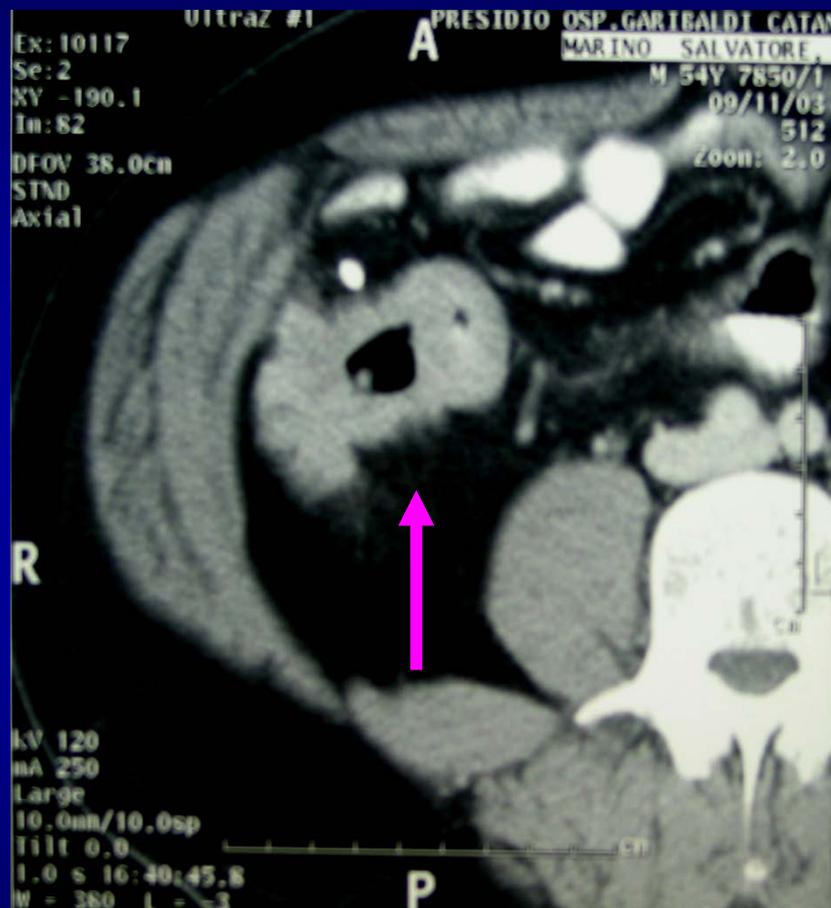
- Soggetto di 67 aa., sesso M
- Anemia ipocromica, dimagrimento, dispepsia
- sangue occulto nelle feci +
- Aumento marker Ca 19.9
- Gastroscoopia negativa
- Colonscopia rifiutata
- Con Clisma opaco e TC (di seguito riportate) evidenziata sospetta neoplasia del ceco

Caso clinico 2

Clisma opaco: reperto di grossolano difetto di riempimento del ceco

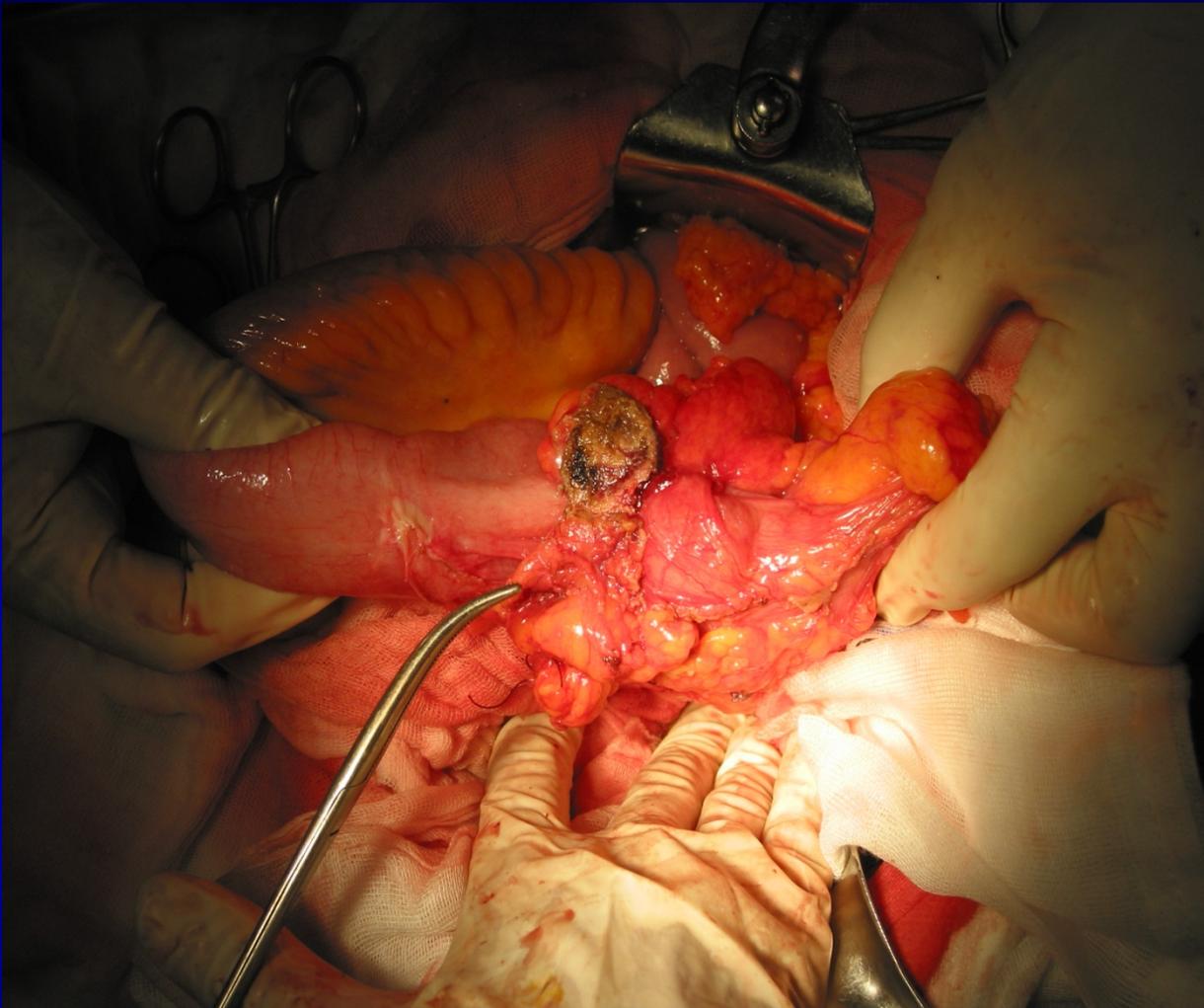


Caso clinico 2



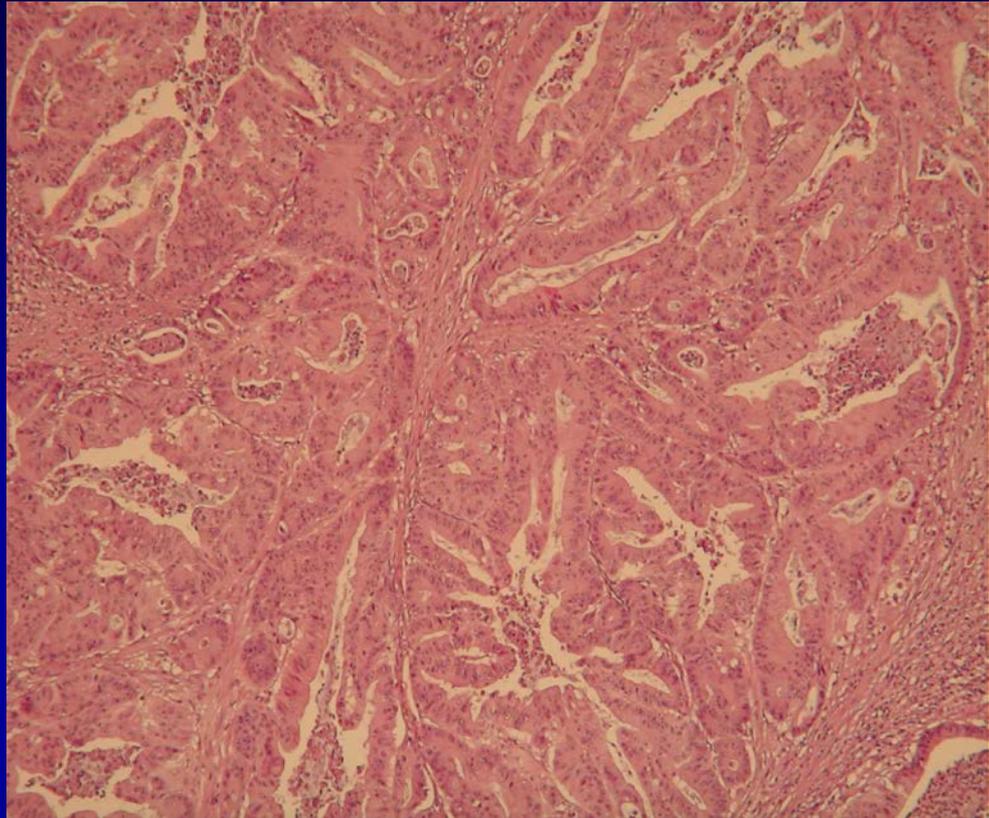
TC mostra notevole ispessimento delle pareti del ceco

Caso clinico 2



Reperto operatorio: neoplasia del ceco adesa al peritoneo parietale da cui è stata dissecata; nodulo “fibrotico” (< 2 cm.) incidentale a livello dell’ultima ansa ileale

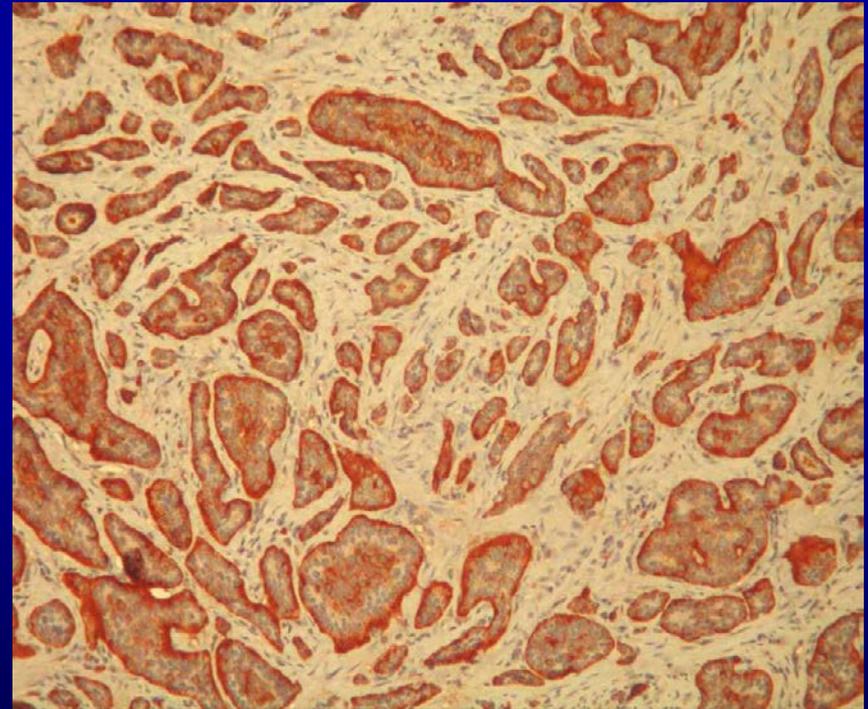
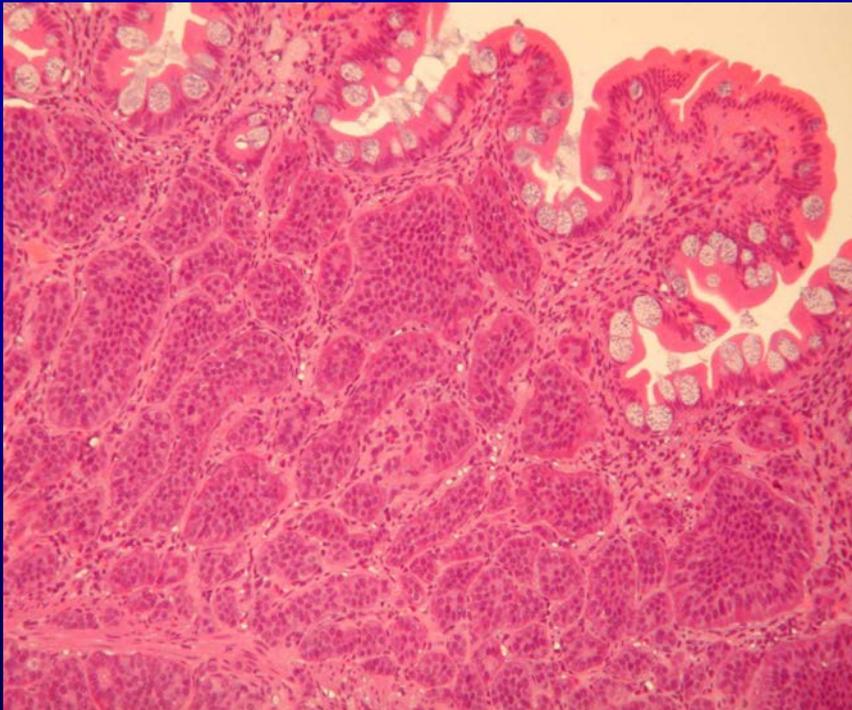
Caso clinico 2



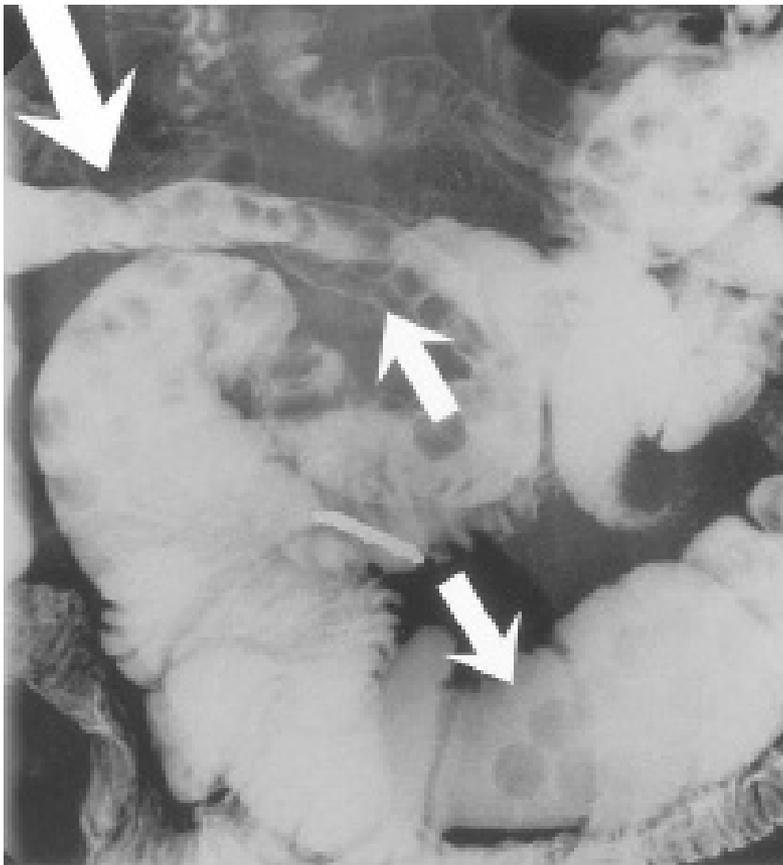
Quadro istologico di adenoca. (in riferimento alla lesione localizzata nel ceco)

Caso clinico 2

Quadro istologico di carcinoide riferito al nodulo fibrotico riscontrato nell'ultima ansa ileale



Cg A +



A



B

**Singolare caso di
carcinoide riportato
in letteratura**

American College of Surgeons, 196(6), 890, 2002

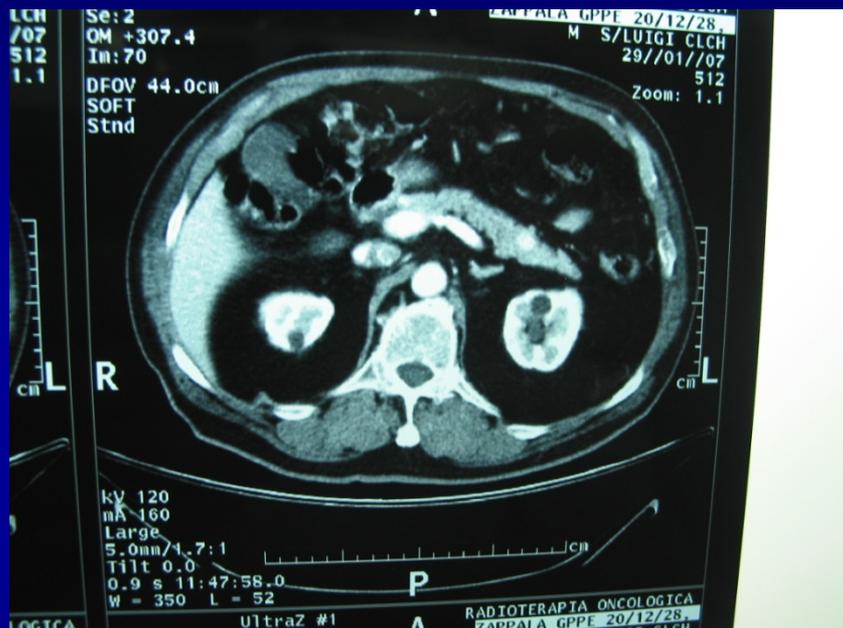
NETs del pancreas biologicamente inattivi

- I tumori NE pancreatici bio-inattivi sono in aumento
- Al 2° posto come frequenza dopo l'insulinoma
- Alta Incidenza in età geriatrica; più colpito il sesso femminile
- Malignità elevata; indici proliferativi < rispetto ca. pancreas non-NE
- Svelati per la comparsa di una sindrome tumorale loco-regionale (massa occupante spazio) oppure incidentalmente

NETs del pancreas biologicamente inattivi

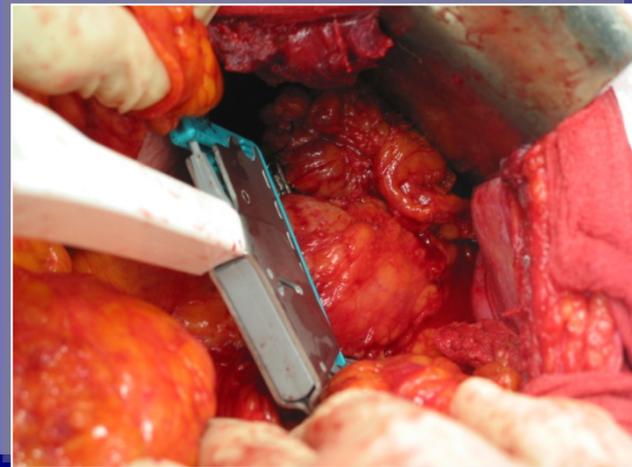
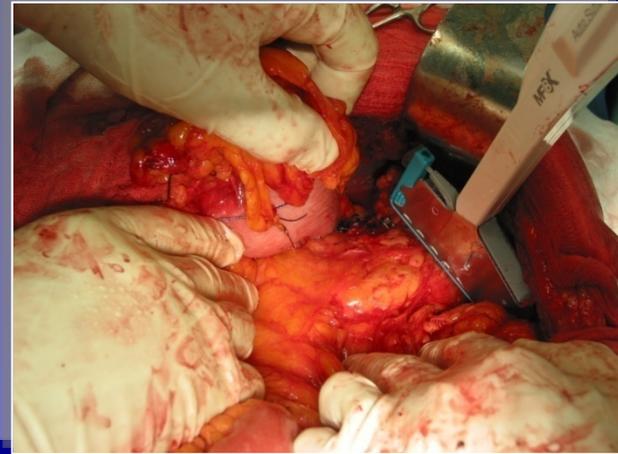
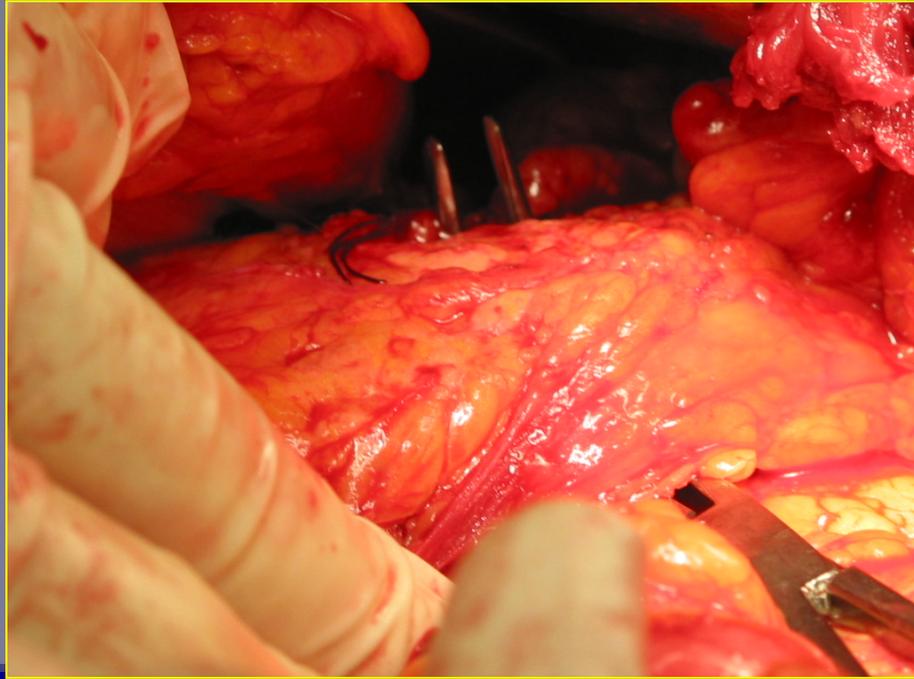
*L'esame ecografico pre- e per-operatorio è molto utile per la
ricerca di tumori insulari di piccole dimensioni, occulti
(appaiono ipoecogeni, ben demarcati, ma privi di capsula)*

Caso clinico 3



NET non funzionante della coda del pancreas (reperito TC); scoperta incidentale

Caso clinico 3



Reperto operatorio: il pancreas è sottopassato per preparare la pancreatectomia distale con conservazione della milza.
Sezione del pancreas con cucitrice lineare TA

Caso di NET del pancreas biologicamente inattivo
localmente avanzato, scarsamente differenziato, CgA -



GEP-NETs pancreatici-insulari secernenti: INSULINOMA

- **Insulinoma:** benigno 85% casi; NET pancreatico più frequente; sintomi precoci (neuropsichici da neuroglicopenia, cardiovascolari, gastroenterici), dimensioni < 2 cm.; **nelle localizzazioni corpo-coda si presta ad enucleazione VL;** Octreotide riduce insulinemia nel 65%

GEP-NETs pancreatico-insulari secernenti: GASTRINOMA

- **Gastrinoma:** nel 50% microadenomi multicentrici dell'area duodenale (per la localizzazione impiego peroperatorio di eco, palpazione e transilluminazione; in VL occorrerebbe enteroscopia peroperatoria); f. a partenza dal pancreas hanno dimensioni > 2 cm. e presentano mts linfonodali nel 70%; **per le f. non operabili terapia medica:** octreotide, chemio, t. radiometabolica; **inibitori di pompa controllano i sintomi ma alla lunga favoriscono la crescita del tumore**

GEP-NETs pancreatico-insulari secernenti: SOMATOSTATINOMA

- **Somatostatinoma:** quasi sempre maligno; dimensioni 5-6 cm.; nelle localizzazioni duodenali è meno aggressivo; determina diabete per inibizione insulinica, calcoli colecisti, steatorrea, anemia, diarrea; localizzato quasi sempre nella testa del pancreas, per cui si presta poco, nei casi resecabili, all'approccio VL

GEP-NETs pancreatici-insulari secernenti: GLUCAGONOMA

- **Glucagonoma:** 1% dei NETs; maligno 80%, dimensioni 4-5 cm.; mts epatiche ed ossee nel 50%; determina una sindrome cutanea-iperghlicemica (eritema necrolitico migrante, diabete) e fenomeni tromboembolici; **chirurgia radicale nel 30%** (f. localizzate alla coda nel 50%, idonee ad approccio VL), altrimenti debulking.

Trattamento chirurgico NETs del pancreas

Accesso

- open
- VL

(in mancanza del tatto è indispensabile l'eco videolaparoscopica)

Tecniche

- Enucleazione (> rischio fistole)
- Pancreasectomia distale con o senza conservazione della milza
- Duodenocefalo
- Pancreasectomia totale
- Debulking (?)

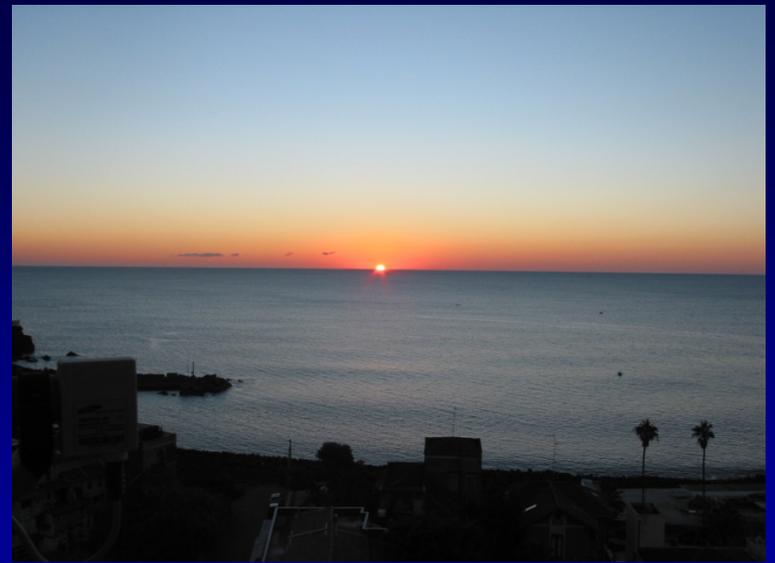
presidi utili per la diagnosi di GEP-NETs :

- *dosaggio dei markers*
- *tecniche di imaging: eco, ecoendo, eco peroperatoria, transito del tenue, TC, RMN, enteroRMN, enteroscopia capsulare (in casi selezionati): sono estremamente importanti per la diagnosi differenziale e per la stadiazione e per escludere altre affezioni*
- *endoscopia digestiva (gastro e colon)*
- **Scintigrafia (Octreoscan)**
- **PET**

La Scintigrafia (Octreoscan) con analoghi della Somatostatina

(octreotide, lanreotide) mira a svelare i NETs che esprimono recettori specifici per quest'ormone. La specificità dei traccianti recettoriali è del 94%; la sensibilità del 77% : risposta positiva nei GEP-NETs differenziati (CgA +), negativa nelle forme indifferenziate.

Per la bassa attività proliferativa dei NETs, la PET-FDG offre scarsi risultati, tranne che nelle forme indifferenziate, dove non vengono espressi i recettori per la somatostatina (CgA-). La PET con C11-5HTP mostra invece alta sensibilità-specificità nei NETs differenziati (fino a 2 cm.).



CATANIA: IL SOLE CHE SORGE DAL MARE

La differenziazione **NE** nei tumori solidi **non-NE**

Cellule NE sono state riscontrate *nel ca. mammario, nel ca. della prostata, nei carcinomi del tratto gastroenterico - stomaco, colon, tenue, pancreas, esofago -*; questo fenomeno si può verificare nel contesto di tumori a partenza da organi che contengono naturalmente cellule NE, ma sono stati descritti casi di differenziazione cellulare NE anche nel contesto di tumori a partenza da organi privi di cellule NE native (ad esempio il ca. epatocellulare).

I risvolti clinici della differenziazione NE non sono del tutto chiari.

Per quanto riguarda il carcinoma della prostata, la differenziazione NE è abbastanza comune, intorno al 30%, ma in alcune casistiche raggiunge percentuali più alte; si riscontra prevalentemente nei pazienti refrattari al trattamento ormonale e sembra esprimere una condizione biologica di maggiore aggressività del tumore.

Anche nei carcinomi digestivi e nel carcinoma mammario la differenziazione neuroendocrina esprime un fattore prognostico negativo.

DIFFERENZIAMENTO NE IN TUMORI NON-NE

FENOMENO DELLA SECREZIONE PARACRINA DA PARTE DELLE CELLULE NE :

→ PEPTIDI STIMOLANO LA PROLIFERAZIONE DELLE CELLULE CANCEROSE LIMITROFE NON-NE

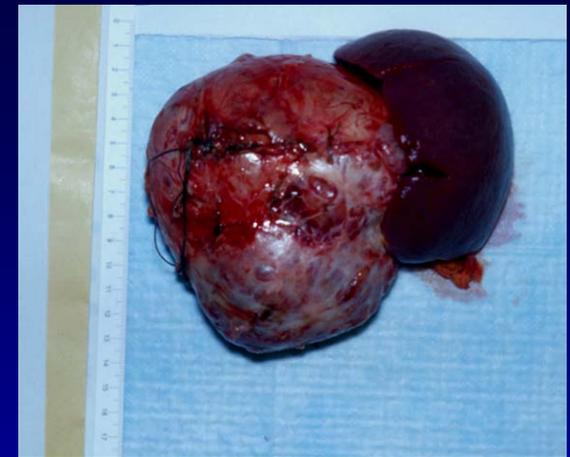
Potenziale maligno dei focolai di differenziazione NE:

- le cellule NE pur non avendo capacità proliferative di tipo neoplastico, producono peptidi a secrezione paracrina che stimolano in senso oncogenico le adiacenti cellule cancerose con fenotipo non-NE (*Bonkhoff, 1998; Berruti e coll., 2001*).
- la popolazione cellulare NE (*ad es. nel k prostatico priva di recettori x gli androgeni*) prolifera indipendentemente senza risentire l'effetto delle cure rivolte al tumore non-NE

CgA è il marker che indica la differenziazione NE:

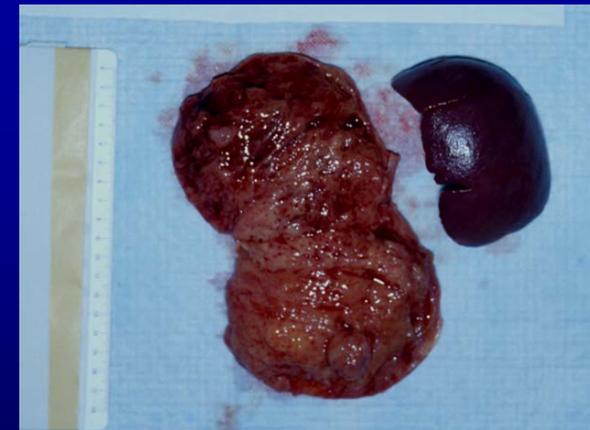
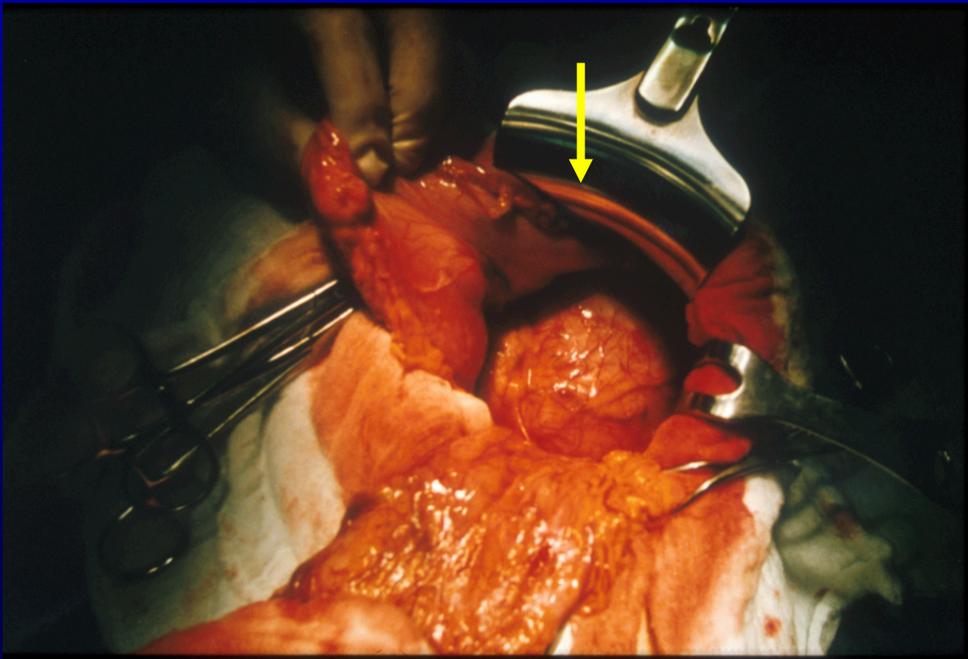
- *non risente di cure ormono- e chemioterapiche*
- *si riduce dopo trattamento con analoghi della somatostatina*

*Caso clinico 4:
ca. cistico-solido-papillare
coda pancreas, non-NE, con
focolai di differenziazione NE*



Stomaco ribaltato per accedere alla retrocavità

**Pancreasectomia distale con
splenectomia di necessità**





PRINCIPI DI TRATTAMENTO DEI NETs-GEP

Carcinoide: orientamenti terapeutici

La chirurgia rappresenta l'unico approccio potenzialmente curativo:

EXERESI DEL TUMORE PRIMITIVO E DEI LINFONODI LOCOREGIONALI

*Torna in ogni caso utile un **trattamento di debulking** (riduce sostanze bioattive prodotte):*

- *exeresi linfonodali e di mtst epatiche*
- *resezione palliativa del t. primitivo per prevenire complicanze*

NETs : ruolo della chirurgia

Per tutti i NETs (GEP e non-GEP), la chirurgia costituisce l'unico presidio potenzialmente curativo.

Possibilità resezione radicale < 40% (Modlin et al., 2006)

Carcinoide: orientamenti terapeutici

Carcinoide del tenue e del colon: si esegue sempre un'ampia resezione con linfadenectomia locoregionale

Carcinoide dell'appendice: x lesioni >2 cm. o localizzate nei pressi della base si esegue l'emicolectomia dx; altrimenti solo appendicectomia

Carcinoide del retto: x lesioni < 1 cm. tumorectomia; x lesioni > 2 cm. e/o quando ci sono segni di infiltrazione della muscolare, chirurgia resettiva classica

Carcinoide dello stomaco: il trattamento dipende dal diametro, dal tipo istologico e dai livelli di gastrinemia (resez. endoscopica riservata a carcinoidi ad estensione superficiale, < 1 cm., con ipergastrinemia)

CARCINOIDE : ruolo della chirurgia

- Somministrazione preventiva analoghi Somatostatina per antagonizzare effetti vasomotori indesiderati a causa delle manipolazioni peroperatorie del tumore
- Esplorazione peroperatoria (t. multicentrici e sincroni non-NE)
- Prognosi peggiore : localizzazioni ileali e coliche
- Prognosi migliore : localizzazioni al retto ed appendice

Carcinoide : trattamento mts epatiche

Chirurgia subordinata ad estensione e localizzazione mts

- Chirurgia radicale sopravv. 5 aa. 61%
- Impiego altri presidi t. sopravv. 5 aa. 30%

(Sarmiento et al. J.Am. Coll. Surg., 2003)

Carcinoide : trattamento mts epatiche

PRESIDI TERAPEUTICI NON-CHIRURGICI

- Ablazione mediante radiofrequenza
- Crioablazione
- Embolizzazione selettiva diramazioni periferiche arteria epatica
- Trapianto epatico ortotopico (finora 50 con questa indicazione - Modlin, 2006 -)

Prima del trattamento somministrare analoghi Somatostatina

Trattamento della fibrosi correlata al carcinoide

REAZIONE FIBROSANTE INDOTTA DAL CARCINOIDE (locale e sistemica)

aspetto clinico insidioso ed invalidante

(riduzione flusso splancnico per fibrosi vv. mesenterici)

•Trattamento sintomatico:

-valvuloplastica cuore destro con palloncino

*-correzione occlusione intestinale secondaria a
fibrosi peritoneale*

NETs : ruolo della bioterapia

- GEP-NETs Somatoscan + sono i candidati al tratt. prolungato con gli analoghi della somatostatina (Octreotide in formulazione long-acting-release -LAR-)
- Octreotide controlla i sintomi e migliora qualità di vita
Controverso se produce un effetto citostatico ed inibitorio della crescita
- Somatostatina in formulazione ev. per il tratt. delle crisi da carcinoide
- Immunoterapia con IFN α in associazione con Octeotride*

NETs : effetti della bioterapia con Octreotide LAR

- Parametro di valutazione della t. medica con Octreotide: misura dinamica valori di CgA
- Controllo dei sintomi nel 75% dei casi di carcinoide (diarrea, flushing)
- Controllo sintomatologia NETs secernenti nel 70% casi
- Riduzione obiettiva della massa tumorale nel 10%
- 50% paz. insorge calcolosi biliare come effetto collaterale
- Riduzione tolleranza glucidica post-prandiale

NETs : ruolo della bioterapia

- *L'impiego di IFN α sembra che aumenti l'espressione dei recettori per la Somatostatina*
- *Da studi recenti è emerso che molti NETs esprimono recettori per VEGF e EGF, sicchè sono in corso trial con farmaci target specifici*

NETs : ruolo della chemioterapia

- GEP-NETs ben differenziati, somatoscan +, in linea di massima sono chemioresistenti: *risposte favorevoli 15%*
- Sono chemiosensibili le forme indifferenziate ad alto indice proliferativo (*small-cell extrapolmonare*), che non esprimono i recettori per la somatostatina
 - Etoposide e carboplatino chemioterapici usati
 - In itinere la combinazione Chemioterapia (5Fu) + Bioterapia (Octreotide Long-Acting)

Carcinoide e “Ind malignancy”: quale t. adiuvante ?

Attuato l'intervento chirurgico, prioritario il trattamento del tumore a prognosi peggiore, in rapporto a stadiazione e caratteristiche biologiche del carcinoide e del l'Indo tumore non-NE.

Carcinoide e “Ind malignancy”: quale t. adiuvante ?

Associazione tra carcinoide e Indo t. non-NE

Alcuni esempi di protocolli di chemio:

- *Oxaliplatino + fluorofolati o fluoropirimidine orali nel k coloretale*
- *Carboplatino + etoposide nello small cell extrapolmonare*

NETs ruolo della terapia radiometabolica

Applicabile nei NETs che esprimono i recettori della somatostatina. Finora più usato OCTREOTHER:

- *Tossicità renale (antagonizzata con sommin. preventiva di aminoacidi L-lisina ed L-arginina)*
- *Tossicità midollare (neutropenia, piastrinopenia)*
- *Di recente sostituzione dell'Ittirio con il Lutezio per ridurre la tossicità.*

Carcinoide: sopravvivenza a 5 aa.

- nelle forme localizzate
 - **75% f. a partenza da tenue, colon**
 - **90-100% f. a partenza da appendice**
- in caso di metastasi a distanza
 - **0% f. a partenza dallo stomaco**
 - **20-30% f. a partenza dal tenue**
- *Tumori con diametro < 1 cm. (mts nel 2%)*
- *Tumori con diametro > 2 cm. (mts 50-80%)*
- *Alti livelli ac. 5-idrossi-indolacetico hanno un significato prognostico negativo (s. carcinoide → mts epatiche)*

CONCLUSIONI



In presenza di un t. carcinomatoide, alla luce di una possibile **“SECONDARY MALIGNANCY”** si richiede :

- attenta valutazione pre- e per-operatoria (k sincro)
- follow up mirato anche alla ricerca di k metacroni
- attuato l'intervento chirurgico, prioritario il trattamento del tumore a prognosi peggiore, in rapporto a stadiazione e caratteristiche biologiche del carcinomatoide e del secondo tumore non-NE.*
- consigliabile inoltre il dosaggio della CgA di routine nella stadiazione di t. solidi non-NE*