

Il ruolo dell'endoscopia nei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici

L. MAGNO¹, L. SIVERO¹, V. NAPOLITANO², S. RUGGIERO¹, G. FONTANAROSA³, S. MASSA¹

RIASSUNTO: Il ruolo dell'endoscopia nei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici.

L. MAGNO, L. SIVERO, V. NAPOLITANO, S. RUGGIERO, G. FONTANAROSA, S. MASSA

I tumori neuroendocrini (NET) gastro-entero-pancreatici (GEP) sono neoplasie rare che originano dalle cellule neuroendocrine del tubo digerente e del pancreas. L'endoscopia digestiva e l'ecoendoscopia rivestono un ruolo importante nella diagnosi, stadiazione e sorveglianza dei pazienti con NET. Inoltre, in casi selezionati, le tecniche endoscopiche operative consentono il trattamento di queste neoplasie in fase precoce.

SUMMARY: The role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.

L. MAGNO, L. SIVERO, V. NAPOLITANO, S. RUGGIERO, G. FONTANAROSA, S. MASSA

Gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumors (NET) are rare neoplasia arisen from neuroendocrine cells present in the gut mucosa and pancreas. Digestive endoscopy and endoscopic ultrasonography play a relevant role in NET diagnosis, stadiation and surveillance. Moreover, in selected patients, surgical endoscopy allows the treatment of these cancers at an early stage.

KEY WORDS: Tumori neuroendocrini - Endoscopia digestiva - Ecoendoscopia - Trattamento endoscopico.
Neuroendocrine tumors - Digestive endoscopy - Endoscopic ultrasonography - Endoscopic treatment.

Introduzione

I tumori neuroendocrini (NET) gastro-entero-pancreatici (GEP) sono neoplasie rare rappresentando circa il 2% di tutti i tumori gastrointestinali e nel complesso quasi il 70% di tutti i tumori neuroendocrini (1, 2). Si tratta in genere di neoplasie di piccole dimensioni che possono a volte localizzarsi nella sottomucosa della parete intestinale o presentare localizzazioni multiple, tali caratteristiche comportano spesso difficoltà nella diagnosi e nelle scelte terapeutiche.

Le attuali procedure endoscopiche digestive, grazie alla possibilità di esplorare praticamente l'intero tubo digerente e la possibilità di eseguire un campionamento

biottico delle lesioni hanno un importante ruolo nella localizzazione, diagnosi ed in casi selezionati, anche nella terapia dei tumori neuroendocrini GEP.

I NET-GEP sono spesso riscontrati in corso di un esame endoscopico eseguito per sintomi aspecifici (dyspepsia, dolori addominali), o legati alla presenza di una massa tumorale come crisi sub-occlusive od enterorragie, o in pazienti con la classica sindrome da carcinoide (flushing cutaneo, diarrea) dovuta alla produzione di sostanze attive (<10% dei casi) (3). Vengono, inoltre, riscontrati in corso di sorveglianza endoscopica di pazienti affetti da gastrite atrofica autoimmune o durante l'iter diagnostico di particolari sindromi (di Zollinger-Ellison, MEN-1, di von Recklinghausen); non infrequente, infine, il riscontro inatteso di un carcinoide in seguito all'asportazione di un piccolo polipo gastrico.

Diagnosi endoscopica dei NET del tratto gastroenterico

I tumori neuroendocrini del tubo digerente possono presentarsi endoscopicamente come formazioni polipoidi, noduli, masse, ulcere o stenosi, con dimensio-

¹ Università degli Studi "Federico II" di Napoli
Dipartimento di Chirurgia Generale, Geriatrica ed Endoscopia Diagnostica ed Operativa

² Seconda Università di Napoli
Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

³ Ospedale Internazionale, Napoli

Relazione presentata in occasione del "XXIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinochirurgia"
Palermo, 24-26 giugno 2010

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

ni variabili da pochi millimetri a diversi centimetri, possono inoltre manifestarsi come lesione singola o multipla. A seconda della loro localizzazione lungo il tratto gastroenterico possono avere caratteristiche specifiche.

I NET dell'esofago sono estremamente rari (circa 30 casi segnalati), insorgono prevalentemente al terzo inferiore come grosse formazioni polipoidi sessili che al momento della diagnosi presentano invasione della parete e metastasi linfonodali in più del 50% dei casi (3).

Lo stomaco rappresenta una delle sedi più frequenti di tumori neuroendocrini. I NET della mucosa gastrica vengono classificati in 3 tipi: il tipo I, più frequente, si associa alla gastrite atrofica autoimmune, e si presenta all'esame endoscopico come una piccola formazione polipoide, singola o multipla, della mucosa del corpo-fondo gastrico; il tipo II si associa alla sindrome di Zollinger-Ellison e alla MEN-1, e si presenta come polipo/nodulo singolo o multiplo del fondo ed a volte dell'antro gastrico, nel caso di sindrome di Zollinger-Ellison il quadro endoscopico è completato dalla presenza di ulcere peptiche multiple causate dall'ipersecrezione acida conseguente all'ipergastrinemia; il tipo III, sporadico, non si associa ad altre condizioni patologiche e la restante mucosa gastrica non presenta significative alterazioni istologiche, endoscopicamente appare come una massa singola con localizzazione variabile in qualsiasi parte dello stomaco, presenta comportamento biologico aggressivo con precoce invasività locale e metastatizzazione a distanza (4).

I NET del duodeno comprendono il gastrinoma, il paraganglioma gangliocitico, tumori non secernenti e tumori scarsamente differenziati, possono essere sporadici o associati ad altre patologie (MEN-1, S. di Zollinger-Ellison, S. di von Recklinghausen) (3). Si localizzano prevalentemente nella I e II porzione duodenale prediligendo la regione peripapillare e si presentano, generalmente, alla visione endoscopica come lesione singola, di piccole dimensioni (spesso <1 cm), a volte multipla³ o in associazione con tumori neuroendocrini di altri organi. Gastrinomi e somatostatini duodenali hanno una spiccata tendenza a metastatizzare ai linfonodi regionali (3).

I NET digiuno-ileali presentano le maggiori difficoltà diagnostiche. L'ileo rappresenta una sede frequente di localizzazione dei tumori neuroendocrini,⁵ spesso il riscontro di tali neoplasie avviene al tavolo operatorio in seguito ad un intervento per occlusione intestinale. Il quadro endoscopico è in genere caratterizzato da una lesione singola, stenotomica, in alcuni casi da lesioni multiple, nodulari o da ulcerazioni sanguinanti (2), la sintomatologia clinica è spesso subdola e il comportamento biologico aggressivo, pertanto nella maggior parte dei casi alla diagnosi la malattia è già in fase metastatica con possibilità, inoltre, di associazione con altre neoplasie (colon, mammella, linfomi) (2). In circa il 20% dei casi è pre-

sente una tipica sindrome da carcinoide. Anche nel colon si sviluppano buona parte dei NET gastroenterici, con predilezione per il cieco. L'endoscopia li identifica in genere come lesioni voluminose, spesso > 2 cm, a volte sanguinanti, possono associarsi anche in questo caso ad altre neoplasie ed hanno la prognosi peggiore rispetto agli altri NET del tubo digerente (2). Nel retto hanno spesso piccole dimensioni, inferiori al centimetro, con prognosi favorevole, lesioni più voluminose (> 2 cm) presentano maggiore capacità metastatica (6).

Successivamente alla diagnosi endoscopica, in molti casi, l'ecoendoscopia può fornire dettagliate informazioni circa la localizzazione e l'eventuale infiltrazione della lesione negli strati parietali ed evidenziare la presenza di linfonodi loco regionali.

Diagnosi ecoendoscopica dei NET pancreatici

I tumori neuroendocrini del pancreas rappresentano circa il 20-50% dei NET dell'apparato digerente, e comprendono: insulinoma, gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatina e tumori non funzionanti (7). In caso di tumori non funzionanti la diagnosi è spesso occasionale in corso di esami di imaging eseguiti per altre patologie o per sintomi aspecifici, in presenza, invece, di una sindrome specifica, nel sospetto di una localizzazione pancreatica di una neoplasia neuroendocrina, l'Ecoendoscopia (EUS), insieme alla TC spirale *multislices*, alla RMN e all'Octreoscan rappresentano le principali metodiche diagnostiche.

L'EUS è ancora oggi la migliore metodica disponibile per l'imaging del pancreas: essa è in grado di produrre immagini ad alta risoluzione del parenchima e del sistema duttale pancreatico molto superiore non solo all'ecografia convenzionale, ma anche alle metodiche di imaging radiologiche, evidenziando strutture e lesioni del diametro di 2-3 mm. Un'ulteriore vantaggio dell'ecoendoscopia è quello di poter integrare le informazioni ottenute dalla valutazione dell'imaging con un eventuale FNA ecoendo-guidato. La vicinanza dello strumento con la lesione bersaglio costituisce un elemento a favore dell'EUS per la possibilità di effettuare la procedura anche su lesioni molto piccole e per la notevole riduzione di un eventuale rischio di diffusione di cellule neoplastiche lungo il percorso dell'ago rispetto all'FNA eco o TAC guidato.

Alla valutazione ecoendoscopica gli insulinomi pancreatici, che rappresentano le lesioni più frequenti, si manifestano, nella massima parte dei casi (oltre l'80%), come lesioni solide a margini piuttosto regolari ed ecotessitura ipoecogena rispetto al parenchima pancreatico circostante (8). L'impiego del doppler spesso mette in evidenza un orletto di ipervascolarizzazione periferica.

Anche per quanto riguarda i gastrinomi l'EUS è considerata la metodica più accurata nell'identificazione o nell'esclusione di lesioni a sede pancreatica, mentre l'accuratezza scende al di sotto del 50% per la diagnosi delle lesioni extrapancreatiche.

L'EUS può essere utile anche per la conferma diagnostica per mezzo di un FNA, soprattutto nelle lesioni non funzionanti.

Trattamento endoscopico dei NET gastroenterici

Le tecniche endoscopiche operative consentono la rimozione di piccole lesioni neoplastiche in fase precoce di mucosa e sottomucosa della parete intestinale. L'ap-

proccio endoscopico può essere indicato in casi selezionati solo dopo un'attenta stadiazione della lesione per escludere un eventuale coinvolgimento linfonodale.

L'asportazione endoscopica mediante polipectomia o mucosectomia trova indicazione in caso di carcinoidi gastrici di tipo I e II con diametro < 1 cm e quando non sono presenti più di 5 lesioni (4) per lesioni rettili < 1 cm o comprese tra 1 e 2 cm, in assenza di coinvolgimento linfonodale (6), e per lesioni duodenali < 1 cm solo dopo aver escluso eventuali metastasi linfonodali (9), in alcuni casi l'asportazione endoscopica può risultare tecnicamente difficoltosa in particolare per lesioni in sede perivateriana.

In ogni caso è indispensabile assicurarsi che la rimozione sia stata completa e sottoporre il paziente a stretta sorveglianza endoscopico-istologica.

Bibliografia

1. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J et al. Guidelines for management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005;54:1-16.
2. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(4):491-505.
3. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-51.
4. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1305-20.
5. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: and immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086-93.
6. Yoon SN, Yu CS, Shin US et al. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Apr Published online.
7. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008 Nov;135(5):1469-92.
8. Zimmer T, Scherubl H, Fasis S, Stolzel U, Riechen EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62 (Suppl 1): 45-50.
9. Zyromski NJ, Kendrick ML, Nagorney DM et al. Duodenal carcinoid tumors: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg* 2001;5:588-93.