

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**Scienze Mediche Generali e dei Servizi**

**Ciclo XXVIII**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/B1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/09**

**TITOLO TESI**

**L' Ecoendoscopia nella stadiazione locale dei tumori neuroendocrini del tratto digestivo suscettibili di resezione endoscopica: l'esperienza di un centro**

**Presentata da: Liboria Laterza**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Nicola Rizzo**

**Prof. Franco Bazzoli**

**Esame finale anno 2016**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
- Fattori prognostici	5
- <b>Diagnosi e stadiazione</b>	<b>6</b>
- Endoscopia	6
- Ecoendoscopia	8
- Imaging	13
- Analisi di laboratorio	14
- Staging	15
- <b>Trattamento</b>	<b>15</b>
- Terapia endoscopica	15
<b>STUDIO</b>	<b>19</b>
- <i>Obiettivi</i>	19
- <i>Materiali e metodi</i>	19
- <i>Procedure endoscopiche</i>	20
- <i>Anatomia Patologica</i>	21
- <i>Analisi statistica</i>	22
- <i>Risultati</i>	22
<b>DISCUSSIONE</b>	<b>27</b>
<b>TABELLE E FIGURE</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>40</b>

## INTRODUZIONE

I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NETs) sono tumori rari che, secondo alcune evidenze, nelle ultime decadi, hanno presentato un progressivo incremento di incidenza dallo 0.3 al 1.77%.<sup>1</sup> Il decorso clinico è spesso indolente sino alla manifestazione di metastasi a distanza al momento della diagnosi. I distretti dello apparato gastroenteropancreatico più frequentemente interessati da tali neoplasie sono lo stomaco, il piccolo intestino, il retto ed il pancreas. In queste ultime due sedi sono più aggressivi.<sup>2,3</sup> I tumori neuroendocrini gastrici (g-NETs) rappresentano il 23% di tutti i tumori neuroendocrini del tratto digestivo<sup>4</sup>, con un'incidenza di 1 a 2 casi su 1000000 persone per anno.<sup>5</sup> Negli ultimi 50 anni grazie ad una maggiore diffusione dell'esofagogastroduodenoscopia ed alla conoscenza della malattia si è osservato un incremento delle diagnosi.<sup>6</sup> I NETs gastrici sono stati suddivisi in tre gruppi. Il tipo 1 ed il tipo 2 si associano ad ipergastrinemia presente nella gastrite cronica atrofica e si sviluppano in circa il 5% di pazienti con gastrite atrofica di tipo autoimmune.<sup>7-9</sup> I NETs gastrici di tipo 1 rappresentano circa il 75% dei g-NETs, sono di solito benigni, metastatizzano raramente (2-5%) e non sono riportati casi di morte dovuti a tale tipo di neoplasia.<sup>10-12</sup> Hanno più frequentemente origine dalle cellule Entero-chromaffin-like (ECL) della mucosa. Sono generalmente asintomatici, possono raramente causare una sindrome da carcinoide atipica caratterizzata da flushing prolungato di colore rosso acceso, scialorrea, sudorazione, lacrimazione, ipotensione e prurito diffuso. Vengono più spesso riscontrati casualmente durante una gastroscopia eseguita per indicazioni cliniche il più delle volte non associabili al tumore stesso ma alla sottostante gastropatia atrofica condizionante dispepsia da

rallentato svuotamento gastrico o anemia da deficit di assorbimento del ferro e della vitamina B12. I NETs gastrici di tipo 2 rappresentano circa il 5-10% dei g-NETs e si associano invece ad una patologia acido-correlata più frequentemente nei pazienti con la MEN (multiple endocrine neoplasia) di tipo 1.<sup>7-9</sup> I NETs di tipo 3 sono più rari (15-25% dei g-NETs), non si associano ad ipergastrinemia, possono causare dolore epigastrico ed anemia ed insorgono su mucosa non atrofica. Sono inoltre più aggressivi ed il 45% dei pazienti muore a causa del tumore.

I NETs duodenali (d-NETs) rappresentano l'1-3% di tutti i tumori primitivi duodenali.<sup>13</sup> Più del 90% dei NETs duodenali origina dalla prima o dalla seconda porzione duodenale<sup>13</sup> e nel 40-60% sono metastatici alla diagnosi.<sup>13,14</sup> I NETs ampollari o periampollari sono i più aggressivi, indipendentemente dalle dimensioni<sup>15-20</sup> e si associano frequentemente alla malattia di von Recklinghausen's. Si manifestano nella sesta decade, i più comuni sintomi e/o segni clinici sono il dolore addominale, la nausea, il vomito, l'ittero, il sanguinamento e l'anemia anche se, il più delle volte, non sono associati a sintomi.

I NETs del retto rappresentano il 27% dei NETs gastrointestinali.<sup>21</sup> Negli Stati Uniti d'America hanno una più alta incidenza nella popolazione nera ed asiatica<sup>21, 22</sup> e sono spesso diagnosticati in età relativamente giovane (età media 56 anni).<sup>21,22</sup> Grazie anche alla diffusione dello screening del cancro del colon-retto si è avuto un progressivo incremento delle diagnosi. I NETs rettali sono generalmente solitari, più spesso localizzati a 4-20 cm dalla linea pettinata, sulla parete anteriore o laterale del retto e spesso diagnosticati incidentalmente in quanto asintomatici. La sopravvivenza a 5 anni è del 75-88%.<sup>22</sup>

### *Fattori prognostici*

I principali fattori prognostici dei tumori neuroendocrini (GEP-NET) sono la sede (in genere quelli del tratto digestivo hanno una prognosi migliore di quelli pancreatici), le dimensioni, la presenza di depressione o ulcerazione della lesione, lo stadio TNM e le caratteristiche istopatologiche secondo la classificazione istopatologica OMS del 2010 che considera sia l'aspetto morfologico delle cellule sia la sua attività proliferativa.<sup>23-26</sup> Quest'ultimo parametro ad oggi è considerato il più solido fattore prognostico per i tumori neuroendocrini<sup>27</sup> e può essere espresso sia come numero di mitosi su 10 campi ad alto ingrandimento (HPF, *high power field* con ingrandimento minimo 40 X) sia come valore di Ki67, parametro immunohistochimico che si ottiene misurando la percentuale di cellule positive all'anticorpo MBI-1 su un minimo di 2000 cellule. In relazione all'attività proliferativa i tumori neuroendocrini sono classificati in tre categorie:

- NET G1: tumore neuroendocrino G1 (< 2 mitosi o Ki67 ≤ 2%)
- NET G2: tumore neuroendocrino G2 (2-20 mitosi o Ki67 3-20%)
- NET G3: carcinoma neuroendocrino G3 (> 20 mitosi o Ki67 20%)

Alcuni studi hanno inoltre riportato che il rischio di metastasi è dello 0-10% per i tumori di dimensioni < 10 mm, 4-30% per quelli tra i 10 ed i 19 mm e 57-80% per quelli > 20 mm.<sup>28</sup>

## Diagnosi e stadiazione

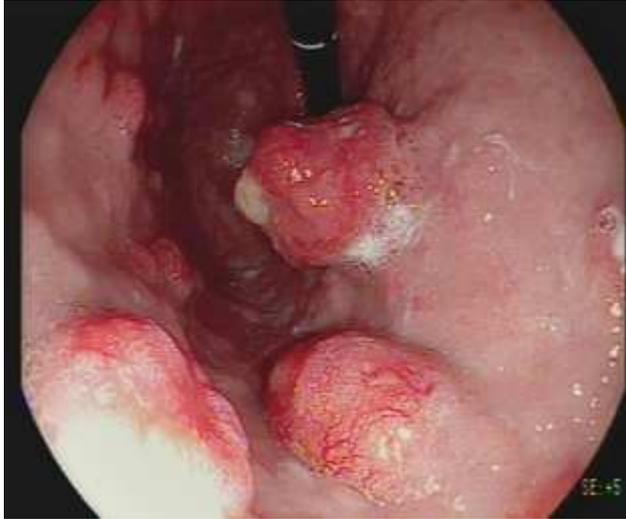
### *Endoscopia*

Sempre di più, come già nel campo delle lesioni precancerose e dei cancri epiteliali precoci del tratto gastroenterico, anche in tema di lesioni neuroendocrine l'endoscopia si va avviando da tecnica meramente diagnostico/stadiativa a tecnica con potenzialità terapeutiche. L'endoscopia convenzionale/standard permette di valutare la sede, le caratteristiche macroscopiche (es. dimensioni, presenza di depressione o ulcerazione della mucosa, aspetto sottomucoso della lesione) e microscopiche dei NETs gastrointestinali attraverso il campionamento bioptico.

I NETs gastrici hanno generalmente un aspetto di tipo polipoide, di papule o di lesioni sottomucose che all'endoscopia con luce bianca si mostrano di colore rosso o arancione. (Figura 1) Talvolta hanno una depressione centrale per scomparsa del normale disegno del pattern ghiandolare. Possono inoltre anche riscontrarsi all'esame istopatologico di mucosa macroscopicamente normale (microcarcinoidi).

I NETs duodenali sono di piccole dimensioni, limitati alla mucosa o alla sottomucosa e si presentano singolarmente. (Figura 2)

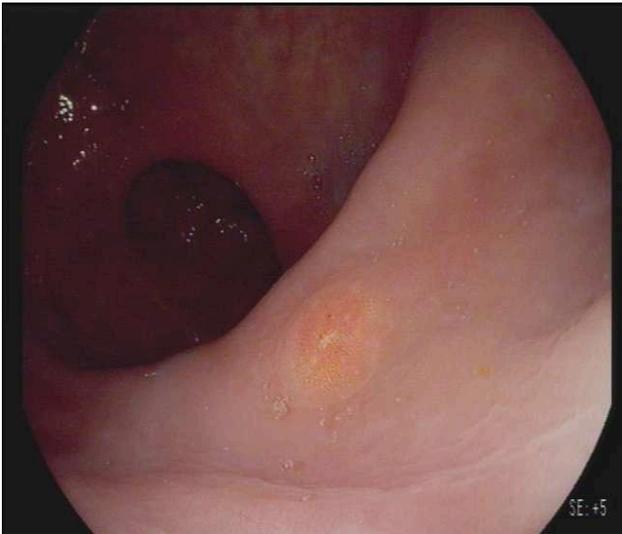
Anche i NETs rettali sono di regola di piccole dimensioni, localizzati nella sottomucosa, sporgenti sulla superficie rettale come piccoli noduli polipoidi (polipi sessili o più frequentemente con aspetto di lesione sottomucosa) in genere di colore giallo. (Figura 3)



**Figura 1: NET gastrico di tipo 1**



**Figura 2: NET del bulbo duodenale**



**Figura 3: NET del retto**



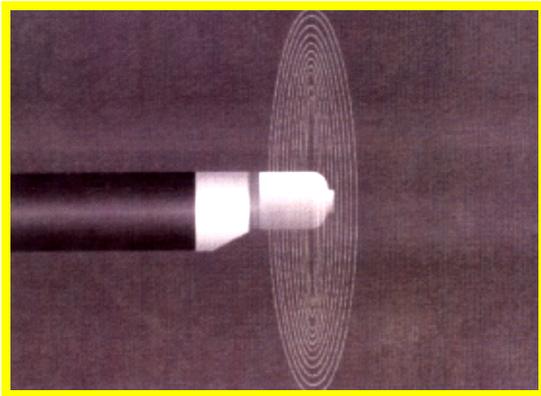
**Figura 4: NET del retto in cromoendoscopia virtuale**

### *Ecoendoscopia*

L'ecoendoscopia (*Endoscopic Ultrasonography, EUS*) è una metodica diagnostica nata negli anni '80, che consente di eseguire un'ecografia ad alta risoluzione (potere di risoluzione circa 1-2 mm) delle pareti dell'esofago, stomaco, duodeno e del retto. L'EUS ha anche la possibilità di indagare, con accuratezza, alcuni organi e distretti adiacenti al tubo digerente quali il pancreas, le vie biliari, il mediastino ed il meso-retto e di indagare le relative stazioni vascolari e linfonodali.<sup>29</sup>

L'ecoendoscopio dispone all'estremità distale, oltre che di un'ottica endoscopica, anche di una sonda ecografica miniaturizzata la quale, emettendo ultrasuoni a diverse frequenze, ha la possibilità di visualizzare i diversi strati della parete gastrointestinale e gli organi e/o i distretti adiacenti.

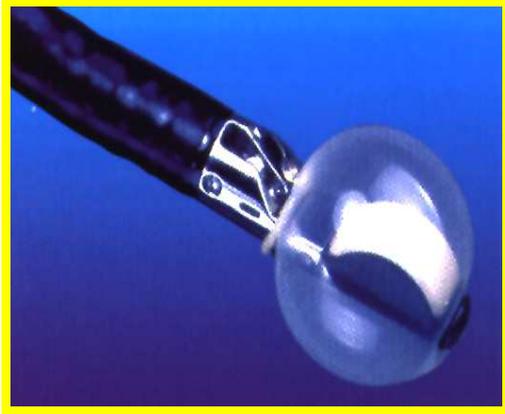
Vi sono due tipi di strumenti ecoendoscopici standard comunemente utilizzati: ecoendoscopi con sonda radiale a 360° ed ecoendoscopi con sonda longitudinale. Negli ecoendoscopi con sonda radiale la sonda ecografica ha asse di scansione perpendicolare rispetto all'asse longitudinale dell' ecoendoscopio e pertanto non può eseguire procedure operative e/o terapeutiche sotto guida ecoendoscopica. (Figura 5 e 6)



**Figura 5: ecoendoscopio a scansione radiale**

**Figura 6: immagine ecografica in scansione radiale**

Negli ecoendoscopi con sonda longitudinale la sonda ha asse di scansione che coincide con l'asse longitudinale dell' endoscopio e del canale operatore dello strumento. (Figura 7 e 8) Questi strumenti consentono di seguire sotto controllo ecografico *real time* il percorso di un accessorio che passa attraverso il canale operatore dello strumento fino ad una lesione target posta sia all' interno della parete che adiacente ad essa o negli organi limitrofi.



**Figura 7: ecoendoscopio a scansione lineare**



**Figura 8: immagine ecografica in scansione lineare**

Oltre alle sonde convenzionali sono disponibili, ma di utilizzo molto limitato, mini-sonde ad alta frequenza (20-30 MHz) che attraverso il canale operatore dello strumento tradizionale, possono trovare applicazione nello studio delle lesioni superficiali di parete e nella diagnosi differenziale delle stenosi della via biliare principale.

L' EUS è un esame di secondo livello in grado di fornire informazioni molto dettagliate che altre metodiche diagnostiche, non invasive, non sono in grado di fornire. Essa è utile per un' accurata valutazione e stadiazione delle lesioni neoplastiche epiteliali identificate ad un precedente esame endoscopico; in particolare l' EUS valuta la profondità di infiltrazione di parete e l' eventuale diffusione locale della neoplasia in rapporto ai linfonodi, mediante esecuzione di biopsie ecoendoscopiche guidate (EUS-FNA *fine needle aspiration*). Gli strumenti lineari consentono l' esecuzione di campionamenti cito/istologici di lesioni target.<sup>30-32</sup> L' agoaspirazione sotto guida ecografica (EUS-FNA) consiste nel prelievo di una minima quantità di materiale (tessuto nel caso di lesioni solide, materiale liquido nel caso di lesioni cistiche) che viene eseguito mediante l' utilizzo di aghi dedicati che vengono inseriti, sotto visione ecoendoscopica, nel

tessuto dell' organo da tipizzare. In genere è necessario eseguire più passaggi con l'ago per avere un campionamento adeguato; successivamente il materiale aspirato viene strisciato su vetrini e questi ultimi immersi in appositi recipienti contenenti alcool che fissa le cellule al supporto e rende il preparato pronto per la lettura al microscopio e per la diagnosi cito-istologica. Oggi vi sono inoltre diverse metodiche che rendono la tecnica ecoendoscopica ancora più sofisticata: Power doppler, immagine armonica tissutale, elastografia, uso del mezzo di contrasto e tecniche in via di sviluppo quali il 3D EUS.<sup>33</sup>

La parete del tubo digerente allo studio ecografico appare costituita dal susseguirsi alternativamente di strati iperecogeni ed ipoecogeni, rispettivamente dalla superficie si osserva il primo strato che corrisponde alla mucosa, a seguire la muscolaris mucosae, il terzo strato che è rappresentato dalla sottomucosa, il quarto dalla muscolare propria ed infine il quinto la sierosa (Figura 9 e 10).



**Figure 9 e 10: strati di parete del viscere all' immagine ecografica**

L' aspetto ecoendoscopico dei NETs gastrici, duodenali e rettali è costituito nella maggior parte dei casi da un pattern ecogeno

omogeneo, spesso ipoecogeno, e solo raramente da un aspetto disomogeneo con aree cistiche o calcifiche. I margini della lesione sono ben definiti, talvolta con bordo ipoecogeno.<sup>34</sup> Tendenzialmente sono appartenenti al secondo (mucosa) o terzo strato di parete (sottomucosa). Ruolo fondamentale dell' EUS nello studio dei tumori neuroendocrini del tratto digestivo è la stadiazione locoregionale basata sulla valutazione dell' estensione di profondità di parete (T) del tumore neuroendocrino e l' interessamento dei linfonodi loco-regionali (N). L' accuratezza diagnostica dell' EUS nel determinare la invasione di parete dei NETs risulta essere del 91-100%.<sup>35-37</sup> Le informazioni che l' EUS può offrire hanno quindi un valore prognostico importante ed un impatto clinico sulla scelta gestionale. Le complicanze dell' EUS diagnostica sono molto rare. La perforazione endoscopica è per lo più di appannaggio dell' esofago cervicale. Non sono riportate differenze tra l' impiego dei diversi tipi di strumenti radiali o lineari. La perforazione può avvenire anche in caso di difficoltà del transito attraverso il ginocchio duodenale superiore.<sup>38</sup> Con operatori esperti il rischio di perforazione è pari a quello di una gastroscopia standard (0.03%) con una mortalità dello 0.02%.<sup>39</sup> Altra complicanza corrisponde alle emorragie in corso di EUS-FNA. Le emorragie possono essere classificate in intraluminari ed extraluminari. Le emorragie di tipo intraluminare, nel caso di lesioni cistiche pancreatiche ad esempio, riportate in letteratura con un' incidenza del 4%<sup>40</sup>, sono di scarsa entità e nella stragrande maggioranza dei casi autolimitantesi. Le emorragie di tipo extraluminare dipendono dal tipo di lesione e dalla sede anatomica in virtù dei rapporti vascolari; l' incidenza di questa complicanza è intorno all' 1.3%.<sup>41</sup> L' emorragia extraluminare è la più temibile visto che non può essere monitorata e trattata attraverso la visione

endoscopica diretta. Complicanze infettive sono infine riportate in corso di EUS-FNA di lesioni cistiche del pancreas, di linfonodi perirettali e nei pazienti immunodepressi; pertanto in tutte queste condizioni è raccomandata l' esecuzione di un' adeguata profilassi antibiotica.<sup>42</sup>

### *Imaging*

La Tc multistrato con mezzo di contrasto dell' addome completo e del torace e la risonanza magnetica con mezzo di contrasto dell'addome sono le metodiche più utilizzate per la stadiazione locale ma soprattutto a distanza dei tumori neuroendocrini.<sup>43-47</sup> Per i NETs di piccole dimensioni sono di scarsa utilità per cui può essere evitata; sono infatti raccomandate solo in caso di tumore di dimensione > 10 mm e per tutti i d-NETs.

La PET e l' Octreoscan ® sono due metodiche d' imaging di medicina nucleare, molto rapide in quanto si espletano in un giorno. La PET/TC con Ga-DOTA-peptidi offre più vantaggi rispetto alla scintigrafia convenzionale, soprattutto per la maggior risoluzione spaziale, che consente un' eccellente qualità di immagini con il rilevamento di lesioni inferiori ai 10 mm. In caso di NETs gastrici, duodenali e rettali scarsamente differenziati la PET con 68Ga-peptidi è considerato lo standard of care nella gestione della patologia.<sup>48,49</sup> Secondo le linee guida ENETS<sup>50,51</sup> l' OctreoScan® deve essere invece riservato in caso di tumore ben differenziato di diametro > 20 mm. L' Octreoscan rappresenta il primo radiofarmaco approvato per l'imaging delle neoplasie neuroendocrine ed è il radiofarmaco comunemente utilizzato. Vi possono essere dei reperti falsi positivi ascrivibili principalmente ad aree di flogosi (come gli esiti di

radioterapia, la presenza di un focolaio infiammatorio in atto o le sequele di un intervento chirurgico). Esiste anche la possibilità di una mancata visualizzazione delle lesioni dovuta a false negatività. Questo può essere legato ad una tecnica non appropriata, ma più spesso riflette il limite di risoluzione intrinseco della metodica scintigrafica se le lesioni sono di dimensioni centimetriche o inferiori.

### *Analisi di laboratorio*

Per i NETs non funzionanti il marker tumorale più accurato è la cromogranina A (CgA). Si tratta di una glicoproteina presente nei granuli citoplasmatici di tutte le cellule neuroendocrine presenti nell'organismo. La sensibilità oscilla tra il 70 ed il 90%<sup>52</sup>, la specificità risente di possibili falsi positivi tra cui la gastrite cronica atrofica del fondo e del corpo gastrico, l' utilizzo di inibitori di pompa protonica, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la ipertensione arteriosa non controllata. Tale parametro viene adoperato per monitorare l' andamento di malattia già nota durante il follow-up e la risposta alla terapia medica. Nel sospetto di sindrome da carcinoide, il marker tumorale specifico è il 5 idrossindolacetico (5-HIAA) dosato nelle urine delle 24 ore con una sensibilità del 70% ed una specificità del 100%. Non è consigliabile il dosaggio nello screening ma per una valutazione di progressione di malattia o per la valutazione della risposta alla terapia medica. La gastrinemia è utile dosarla in caso di g-NETs gastrici di tipo 1 per la presenza di ipergastrinemia dovuta alla gastrite cronica atrofica.

## *Staging*

La stadiazione delle neoplasie neuroendocrine segue lo schema TNM (tumore, linfonodi, metastasi) pubblicato dall' UICC/AJCC (7°edizione) per le singole sedi (stomaco, ileo, appendice, colon-retto, pancreas). L' ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) ha pubblicato un sistema di stadiazione analogo ma che si discosta solo per l' appendice ed il pancreas. (Tabella 3)

## **Trattamento**

### *Terapia endoscopica*

L'endoscopia a scopo terapeutico può essere un trattamento con intento di cura per i tumori neuroendocrini di dimensioni  $\leq 20$  mm, privi di aree di depressione o ulcerazioni, che siano localizzati nella mucosa e/o nella sottomucosa, ben differenziati, a basso indice proliferativo, a livello di tutte le sedi raggiungibili da un endoscopio e quindi esofago, stomaco<sup>26,53,54</sup>, duodeno<sup>55</sup> e colon-retto<sup>56,57</sup>, ma oggi è possibile estendere diagnosi, stadiazione locale e terapia endoscopica a tutto l'intestino tenue.<sup>58-61</sup>

Le tecniche resettive, hanno il vantaggio di consentire una diagnosi della lesione asportata mediante un'analisi ed una valutazione dell'adeguatezza della resezione stessa (infiltrazione dei margini di resezione, invasione micro-vascolare, linfatica e perineurale) e successivamente anche un successo terapeutico. Esse vanno dalla semplice polipectomia alla mucosectomia endoscopica (EMR), per arrivare alla dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) ed, in un

futuro forse non così lontano, alla resezione endoscopica a tutto spessore.<sup>62-64</sup>

La polipectomia è una tecnica endoscopica che consente l'asportazione di lesioni polipoidi sessili o peduncolate del tubo digestivo, mediante l'utilizzo di anse diatermiche collegate ad un elettrobisturi che eroga corrente diatermica. Le complicanze più frequenti sono rappresentate dalla perforazione e dall'emorragia con un'incidenza che varia dal 3.4 al 7.2%. La mortalità può raggiungere lo 0,25%. Tale tecnica non sempre assicura una completa e sufficiente radicalità dei margini di resezione (59.1%).<sup>64</sup>

L'EMR o mucosectomia (Resezione Endoscopica della Mucosa e della Sottomucosa) e l'ESD (Dissezione Endoscopica Sottomucosa) sono tecniche avanzate di rimozione di lesioni neoplastiche superficiali. Esistono varie tecniche di esecuzione: quella più comune è la tecnica "lift and cut" che prevede l'iniezione sottomucosa, mediante ago dedicato, di soluzioni saline o colloidali che sollevano la lesione (mucosa e sottomucosa) dalla muscolare propria. Successivamente il blocco sollevato viene resecato con ansa diatermica nella EMR o con dissettore libero nella ESD. Il limite della mucosectomia è la possibile non radicalità nella resezione sia sui margini verticali che laterali, pertanto è consigliabile marcare l'area di resezione con infiltrazione di inchiostro di china per meglio facilitare una possibile successiva resezione per completamento. Tuttavia, la dissezione sottomucosa con ago diatermico è tecnicamente molto impegnativa, richiede una lunga curva di apprendimento e tempi procedurali sensibilmente superiori; inoltre, essa è gravata da elevati tassi di perforazione (fino al 16%) e sanguinamento (fino al 12%) ed associata a maggiori costi procedurali. La tecnica "ibrida", combinazione delle due procedure, rappresenta un buon compromesso

tra efficacia clinica (ridotti tempi procedurali, elevati tassi di resezione in blocco per lesioni fino a 5 cm, ridotto rischio di recidiva locale) e sicurezza (bassi tassi di eventi avversi rispetto alla ESD “pura”).<sup>62,63</sup> L’emorragia e la perforazione sono le complicanze più comuni sia in caso di EMR che di ESD e si verificano con una frequenza superiore rispetto a quella osservata nella polipectomia convenzionale. Il rischio di emorragia immediata è di circa il 10%, mentre il sanguinamento tardivo avviene in circa l’1.5-14% dei casi. Il sanguinamento è solitamente trattato endoscopicamente, ed in alcuni casi può essere necessario eseguire anche trasfusioni. Il ricorso alla chirurgia è raro. La perforazione si verifica in circa il 5-16% delle ESD del colon e fino ad un 5% delle EMR. La maggior parte delle perforazioni viene immediatamente diagnosticata e trattata endoscopicamente al momento della procedura. Per entrambe le procedure la mortalità è rara (0.25%).

La resezione endoscopica in caso di NETs riveste un duplice ruolo: quello diagnostico mediante le informazioni sul grado di differenziazione morfologica, l’indice di proliferazione, la presenza o assenza di invasione linfovaskolare e l’interessamento dei margini di resezione verticali e laterali e successivamente quello terapeutico. Secondo le linee guida ENETS<sup>50,51</sup>, la resezione endoscopica può essere effettuata per i NETs gastrici, duodenali e rettali di dimensioni < 10 mm in quanto hanno solo il 2% di rischio di presentare fattori prognostici negativi (ulcerazione e depressione, assenza di invasione della muscolare propria allo studio ecoendoscopico, assenza di invasione linfovaskolare ed indice mitotico < 2/10 HPF-*high-power field*).<sup>65</sup> Risulta ancora controversa e non standardizzata la gestione dei NETs di dimensioni comprese tra i 10 e 20 mm. Il rischio di invasione linfonodale va dal 26-40% sino al 54% in caso di

interessamento della muscolare propria.<sup>65</sup> Ad oggi non vi sono studi comparativi tra la resezione endoscopica e la resezione chirurgica. Le linee guida ENETS<sup>50,51</sup> suggeriscono che, in caso di NETs di dimensioni inferiori ai 20 mm, in assenza di riscontro di linfadenopatie e di infiltrazione della muscolare propria allo studio ecoendoscopico occorrerebbe iniziare un trattamento resettivo di tipo endoscopico marcando la sede della lesione con infiltrazione di inchiostro di china. Mentre non è indicata la resezione endoscopica per i NETs di dimensioni > 20 mm in quanto presentano un elevato rischio di metastasi che va dal 57 a 80%.<sup>66</sup> Eccezione viene fatta per i d-NETs periampollari per i quali è sempre indicata la resezione chirurgica.<sup>67</sup>

# STUDIO

## *Obiettivi dello studio*

L'obiettivo primario dello studio è stato valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecoendoscopia nella stadiazione locale dei tumori neuroendocrini gastrici, duodenali e rettali macroscopicamente suscettibili di resezione endoscopica.

L'obiettivo secondario è stato valutare l'efficacia della resezione endoscopica nel trattamento dei tumori neuroendocrini gastrici, duodenali e rettali.

## *Materiali e metodi*

E' uno studio retrospettivo che ha considerato una coorte consecutiva di pazienti afferenti alla Divisione di Endoscopia Digestiva dello Istituto Europeo di Oncologia di Milano con diagnosi di neoplasia neuroendocrina del tratto digestivo superiore ed inferiore. Sono state considerate le neoplasie neuroendocrine gastriche associate a gastropatia atrofica ed ipergastrinemia, cioè NET gastrico di tipo 1, i NETs duodenali e rettali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio ecoendoscopico preliminare e ad asportazione della lesione, da settembre 2001 a gennaio 2016. L'analisi istopatologica è stata considerata il gold standard di riferimento.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per l'utilizzo dei dati personali.

I dati demografici, quelli riguardanti l' endoscopia, l' imaging, la istopatologia, i trattamenti effettuati nonché quelli riguardanti il follow-up dei pazienti sono stati estratti dal supporto informatico dello Istituto Europeo di Oncologia di Milano e raccolti all' interno di un database.

### *Procedure endoscopiche*

L' EUS è stata condotta con ecoendoscopi lineari (EG-3870UTK-Pentax medical, Tokyo-Giappone) da un esaminatore esperto nella stadiazione loco-regionale di lesioni di parete. L' EUS digestiva superiore è stata eseguita con assistenza anestesiológica mentre la EUS del retto senza nessun tipo di sedazione.

Le indagini endoscopiche (esofagogastroduodenoscopia e pancolonscopia) sono state eseguite con strumenti Pentax medical (EG iPentax medical e EC iPentax medical Tokyo-Giappone) con lo impiego di sedazione cosciente (somministrazione endovenosa di midazolam 5 mg) se diagnostiche, con assistenza anestesiológica se operative. Nel retto le sole procedure endoscopiche operative sono state eseguite in sedazione cosciente.

Le tecniche di resezione endoscopica utilizzate sono state: la polipectomia convenzionale, la mucosectomia, la dissezione sottomucosa, la tecnica ibrida.

La polipectomia convenzionale è stata condotta mediante l' utilizzo di anse diatermiche pluriuso collegate a un elettrobisturi che eroga corrente diatermica (60 Watt). La mucosectomia è stata eseguita previa infiltrazione della sottomucosa con soluzione fisiologica e

indaco di carminio “inject” con ago dedicato e successiva resezione mediante ansa diatermica pluriuso a caldo “cut” (60 Watt)

La dissezione sottomucosa è stata effettuata, nello stomaco, previa iniziale demarcazione circonferenziale dei bordi della lesione con ago dedicato, a circa 5 mm di distanza dai bordi della stessa. Tale demarcazione non è stata effettuata nel duodeno e nel retto. Per tutte le sedi si è proceduto ad infiltrazione della sottomucosa con glicerolo al 10% ed indaco di carminio. E' stata poi eseguita una breve incisione della mucosa in prossimità dei margini della lesione, in cui far penetrare l'accessorio per la dissezione (mucosectome PENTAX medical ®). La dissezione è stata effettuata su un piano parallelo alla superficie sezionando, sotto visione, le fibre del connettivo lasso della sottomucosa, reso d'aspetto trabecolare dall'infiltrazione. La dissezione sottomucosa è stata eseguita da endoscopisti esperti.

Le lesioni asportate sono state conservate in formalina per la successiva analisi istopatologica. Per ciascuna lesione è stata eseguita anche l'analisi immunoistochimica per la valutazione della cromogranina A, sinaptofisina e dell'indice di proliferazione (Ki67) quali marcatori con maggiore sensibilità e specificità.

### *Anatomia patologica*

L'analisi anatomo-patologica delle lesioni asportate è stata condotta da esaminatori dedicati allo studio delle neoplasie del tratto digestivo. Nei referti istopatologici sono state considerate: la valutazione dei margini laterali e profondi di resezione, il diametro della neoplasia, la differenziazione morfologica, il grado di differenziazione secondo la classificazione WHO e l'invasione linfo-vascolare.

L' atrofia gastrica è stata classificata secondo l' OLGA staging system che definisce il grado di atrofia in lieve, moderata o severa.

### *Analisi Statistica*

I dati raccolti sono stati inclusi in un database. Le variabili continue sono presentate in termini di media e deviazioni standard (es. età, diametro lesioni, numero di lesioni). Le variabili discrete sono espresse in termini di frequenza cumulative (es. sesso, esami di stadiazione, riscontro di lesioni).

### *Risultati*

Lo studio ha incluso 21 pazienti con un totale di 22 lesioni (1 paziente con 2 NETs gastrici) di cui 11 pazienti con NETs gastrici, 5 con NETs del bulbo duodenale e 5 con NETs rettali.

L'età media dei pazienti era rispettivamente di anni 50 (29-72 anni), con una mediana di anni 51 per i casi di NET gastrico, di anni 63 (57-74 anni) con una mediana di anni 61 per i casi di NETs duodenali e di anni 63 (46-81 anni) con una mediana di anni 65 per i NETs del retto. Dei 21 pazienti 15 erano di sesso maschile e 6 di sesso femminile. (Grafico 1)

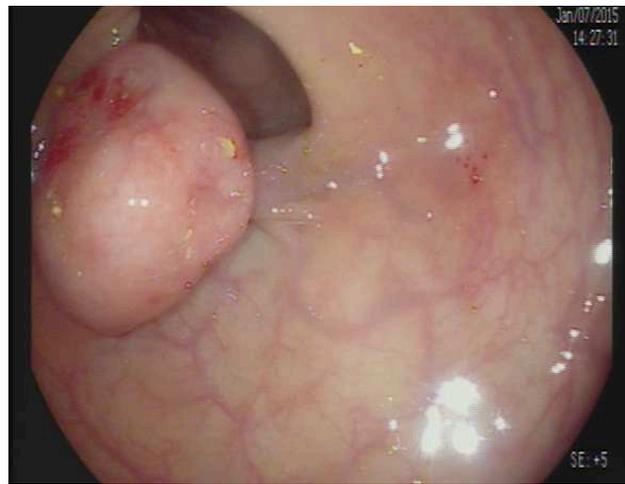
14 di 21 pazienti (67%) di cui 8 NETs gastrici, 3 NETs duodenali e 3 NETs del retto erano stati sottoposti ad indagini strumentali (TC multistrato con mezzo di contrasto dell' addome e RMN dell' addome) prima del trattamento endoscopico; 9 su 21 pazienti (43%) sottoposti ad indagini scintigrafiche (Octreoscan, PET 68Ga-peptidi) di cui 8

con NET gastrico e 1 con NET del duodeno, 1 (4.5%) paziente ha eseguito entrambe le metodiche.

Macroscopicamente 13 delle lesioni osservate (il 59% di cui 7/22 NETs gastrici, 2/22 NETs duodenali e 4/22 NETs del retto) si presentavano con aspetto di lesione sottomucosa, 8 delle lesioni (il 36% di cui 4/22 NETs gastrici, 3/22 NETs duodenali, 1/22 NETs del retto) con aspetto di polipo sessile ed il 4.5% (1/22) l'aspetto di lesione vegetante. (Figure 10, 11, 12) (Tabella 1)



**Figura 10: aspetto di lesione sottomucosa**



**Figura 11: aspetto di polipo sessile**

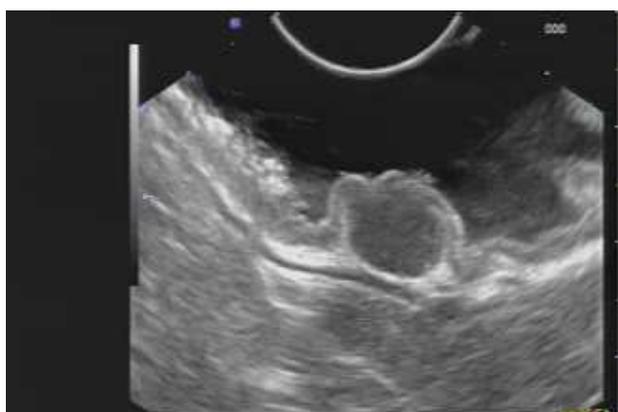


**Figura 12: aspetto di lesione vegetante**

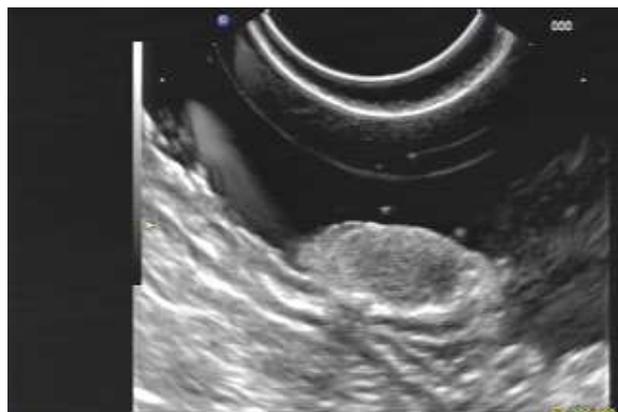
Le dimensioni medie alla valutazione ecoendoscopica dei NETs erano rispettivamente di 11.5 mm (8-27 mm) per i NETs gastrici, 9.8 mm (7-15 mm) per i NETs duodenali e 7.8 mm (5-14 mm) per i NETs del retto.

Le 22 lesioni ecoendoscopicamente avevano un' ecostruttura ipoecogena, omogenea, a margini netti e regolari (Figura 13 e 14). In 21 dei 22 casi (95.4 %) la lesione era confinata alla sottomucosa. In una delle 22 (4.5%), la più voluminosa lesione gastrica, è stato posto il dubbio di infiltrazione superficiale della tonaca muscolare propria. Inoltre in 20 dei 21 (95.2%) pazienti non è stato osservato un interessamento linfonodale, soltanto in un caso (4.5%), il tumore più voluminoso del retto, si è osservata una linfadenopatia di aspetto secondario.

Tutte le indagini ecoendoscopiche si sono svolte senza complicazioni.



**Figura 13: immagine EUS di NET**



**Figura 14: immagine EUS di NET**

Le lesioni sono state asportate in pezzo unico intero. Delle 22 lesioni asportate 5 di 22 lesioni (23%) sono state resecate mediante

polipectomia convenzionale (3 NETs gastrici e 2 casi rettali), 8 di 22 (36%) con mucosectomia (2 NETs gastrici, 4 duodenali e 2 rettali), 7 di 22 (32%) lesioni mediante dissezione sottomucosa (6 NETs gastrici ed 1 NET del duodeno) 2 di 22 (9%) con tecnica ibrida (1 lesioni gastriche ed 1 del retto). (Tabella 2)

In corso di resezione endoscopica si sono avute tre complicanze di cui due perforazioni verificatesi in corso di dissezione sottomucosa ed un sanguinamento in corso di polipectomia convenzionale. Le complicazioni sono state trattate endoscopicamente con atteggiamento di tipo conservativo e con successo.

L'analisi istopatologica ha confermato che delle 22 lesioni asportate 21 erano limitate alla sottomucosa. Nell'unico caso in cui l'EUS mostrava una dubbia infiltrazione della tonaca muscolare, al pezzo istopatologico, ottenuto mediante dissezione sottomucosa della lesione, lo strato muscolare superficiale risultava infiltrato dalla lesione. La paziente è stata quindi sottoposta a gastrectomia. L'analisi istopatologica non ha tuttavia evidenziato malattia residua in sede di resezione endoscopica.

La media del Ki-67 era 4.73% (1-14%)

Per quanto riguarda i pazienti con NET gastrico 4 di 11 pazienti avevano una gastrite cronica atrofica di grado lieve secondo l'OLGA staging system, 3 di 11 una gastrite cronica atrofica di grado moderato e 4 di 11 una gastrite cronica atrofica di grado severo.

Delle 22 lesioni asportate 9 (41%) di cui 1 sottoposta a polipectomia convenzionale, 3 a mucosectomia, 4 a dissezione sottomucosa ed 1 a tecnica ibrida, avevano i margini di resezione liberi da neoplasia. 10 (41%) mostravano l'infiltrazione dei margini di resezione di cui 2 a

polipectomia convenzionale, 3 a mucosectomia, 4 a dissezione sottomucosa ed 1 a tecnica ibrida; di 3 non vi è il dato disponibile.

In Tabella 1 sono riassunte le caratteristiche istopatologiche delle lesioni asportate.

L'interessamento linfonodale è stato valutato istologicamente in 2 dei 21 pazienti: nella paziente sottoposta a gastrectomia e nel paziente con NET del retto sottoposto a resezione anteriore del retto (RAR). Nel primo caso sono state riscontrate linfadenopatie secondarie non osservate in corso di indagine ecoendoscopica. Nel secondo l'analisi istopatologica ha confermato il dato ecoendoscopico di interessamento linfonodale. In particolare all'indagine istopatologica sono state individuate tre linfadenopatie secondarie mentre all'EUS si era osservata solo una linfadenopatia.

Dei rimanenti 19 casi solo 2 pazienti hanno ricevuto un follow-up strumentale rispettivamente mediante TC multistrato con mezzo di contrasto dell'addome eseguita a 36 mesi dall'asportazione endoscopica e PET con Ga68-peptidi eseguita dopo 24 mesi; entrambe le indagini sono risultate negative per interessamento linfonodale secondario.

17 pazienti sono stati sottoposti a successivo follow-up endoscopico con una media 34 mesi (3-126 mesi) durante il quale non si sono osservate recidive.

## DISCUSSIONE

I tumori neuroendocrini del tratto gastrointestinale sono tumori infrequenti per i quali, nelle ultime decadi, si è osservato un progressivo incremento di incidenza.<sup>1</sup> Ciò è verosimilmente dovuto ad una maggiore conoscenza della malattia e ad una maggiore diffusione dell' endoscopia digestiva; basti pensare ai programmi di screening del cancro del colon-retto piuttosto che ad un reale aumento della patologia neuroendocrina gastrointestinale. L' endoscopia digestiva riveste un ruolo fondamentale nella gestione dei NETs gastrointestinali. Essa ne consente infatti non solo l' osservazione ma anche la caratterizzazione istopatologica, la stadiazione locale e la terapia.

Nell' ambito della stadiazione locale della malattia l' EUS permette di valutare l' infiltrazione di parete, l' interessamento dei linfonodi locoregionali, l' eventuale presenza di metastasi epatiche limitatamente ai segmenti epatici indagabili. Da non dimenticare la possibilità di eseguire un agoaspirato sotto guida ecoendoscopica, procedura che migliora in modo rilevante l' accuratezza diagnostica della metodica nella valutazione delle linfadenopatie perilesionali e di un' eventuale diffusione a distanza della malattia (es. a livello dei segmenti epatici). L' integrazione dei dati ottenuti dall' endoscopia, dall' EUS nonché da eventuali metodiche strumentali consentono di selezionare i pazienti suscettibili di bonifica endoscopica delle neoplasie neuroendocrine.

Nella nostra coorte di 21 pazienti con lesioni neuroendocrine dello stomaco, del bulbo duodenale e del retto, l' EUS, rispetto al parametro

T, è riuscita a stadiare correttamente 21 delle 22 lesioni (95%) indagate, in particolare, solo nel caso della lesione gastrica più voluminosa, osservata in sede sottocardiale, la metodica non è stata in grado di distinguere chiaramente l' infiltrazione della tonaca muscolare propria. Nonostante tale dubbio, nel tentativo di risparmiare lo stomaco ad una paziente di 28 anni, si è provveduto alla dissezione sottomucosa, in sala operatoria. L' approccio endoscopico ha esitato in una micro perforazione dello stomaco trattata mediante raffia chirurgica. L' analisi istopatologia ha documentato l' infiltrazione della tonaca muscolare propria e del margine di resezione, la paziente è stata quindi sottoposta a gastrectomia. L' indagine istopatologia del pezzo operatorio ha dimostrato assenza di malattia nella sede di resezione endoscopica. Abbiamo quindi concluso per un interessamento iniziale della tonaca muscolare propria, condizione questa in grado di giustificare l' interpretazione del quadro ecoendoscopico.

Kobayashi K e collaboratori hanno valutato l' accuratezza dell' EUS per l' infiltrazione di parete in 52 casi di tumori neuroendocrini del retto. 49 lesioni sono state definite all' EUS come limitate alla sottomucosa, 3 infiltranti la tonaca muscolare propria. All' indagine istopatologia 47 di 49 lesioni sono risultate limitate alla sottomucosa, 2 infiltravano la tonaca muscolare propria. Il dato EUS di infiltrazione della tonaca muscolare propria in 3 pazienti è stato invece confermato all' analisi istopatologica.<sup>68</sup>

Varas MJ e collaboratori hanno documentato una sensibilità dell' EUS sul parametro T del 100% in un campione di 22 pazienti con un totale di 22 NETs gastrici, duodenali e rettali.<sup>69</sup>

Un ulteriore studio condotto su 18 pazienti con un totale di 23 NETs del retto ha mostrato una sensibilità dell' EUS del 94% sul parametro T.<sup>70</sup> E' riportato in letteratura che l' accuratezza diagnostica dell' EUS nella stadiazione T dell' adenocarcinoma gastrico è più soddisfacente per gli stadi più avanzati (T3 e T4) che per gli stadi meno avanzati (T1 e T2) con una sensibilità e specificità rispettivamente di 86% (95% CI, 81-90%) e 91% (95% CI, 89-93%).<sup>71</sup> Il limite negli stadi T1 e T2 è dovuto a microinfiltrazione, fibrosi o infiammazione.

L' accuratezza diagnostica dell' EUS rispetto alla presenza di linfadenopatie secondarie perilesionali è stato possibile valutarla, considerando l' analisi istopatologica il gold standard di riferimento, nei due pazienti sottoposti rispettivamente a gastrectomia e resezione anteriore di retto. Nel primo caso l' indagine istopatologica ha dimostrato la presenza di linfadenopatie non osservate in corso di EUS. Nel secondo caso le due indagini sono state concordi nel diagnosticare la presenza di secondarismi linfonodali perirettali. Entrambi i pazienti sono stati preoperatoriamente stadati mediante TC multistrato con mezzo di contrasto dell'addome e RMN addome. Le indagini radiologiche non hanno evidenziato linfadenopatie perigastriche ma solo perirettali.

E' noto che l' accuratezza diagnostica dell' EUS per il parametro N è meno soddisfacente di quella per il parametro T. Alcuni studi condotti sulla stadiazione locoregionale dell' adenocarcinoma gastrico riportano una sensibilità dell' EUS che varia dal 83 al 92% per il parametro T e dal 66 al 78% per il parametro N.<sup>72,73</sup>

Anche nella stadiazione locoregionale dei tumori del retto l' EUS ha una migliore accuratezza nella valutazione del parametro T rispetto al parametro N (75-92% vs 61-82%). Questo è possibile sia dovuto:

alla limitata penetrazione degli ultrasuoni, alle ridotte dimensioni dei linfonodi metastatici (il 20% dei linfonodi metastatici nel retto sono di diametro < 4 mm) e alle difficoltà nel distinguere i linfonodi infiammatori da quelli metastatici.<sup>74,75</sup> I linfonodi secondari sono in genere ipoecogeni, omogenei, rotondeggianti, di diametro maggiore di 10 mm e a margini netti. Se queste caratteristiche sono tutte presenti la accuratezza diagnostica dell' EUS è dell' 80%. Tuttavia le quattro caratteristiche citate sono contemporaneamente presenti soltanto nel 25% dei casi.<sup>76</sup> Qualora osservate le linfadenopatie, in relazione al fatto che le caratteristiche ecoendoscopiche non sono dirimenti potrebbe essere un' opzione eseguire FNA. I dati attualmente disponibili evidenziano come in mani esperte l'EUS sia in grado di modificare il management del paziente fino al 28% dei casi.

Per tutte le lesioni gastriche, duodenali e rettali di dimensioni > 20 mm e per tutte le lesioni del duodeno, data la maggiore tendenza alla metastatizzazione locale e a distanza, è indispensabile una stadiazione con un' indagine radiologica (TC multistrato con mezzo di contrasto o RMN dell' addome), dubbia la necessità di stadiazione radiologica per le lesioni non duodenali di dimensioni comprese tra 10 e 20 mm.<sup>50,51</sup> Qualora clinicamente indicato i pazienti possono essere anche sottoposti ad indagini scintigrafiche (Octreoscan e PET con 68Ga-peptidi) che, seppur con una bassa risoluzione spaziale, sono in grado di individuare lesioni < 5 mm.<sup>50,51</sup> Nella nostra coorte di pazienti 14 di 21 (67%) pazienti sono stati sottoposti a TC multistrato con mezzo di contrasto e RMN dell' addome prima del trattamento endoscopico e 9 di 21 (43%) ad indagini scintigrafiche (Octreoscan e PET con 68Ga-peptidi) senza riscontro di linfadenopatie locoregionali e/o di metastasi a distanza. Tali indagini sono state eseguite in tutti i pazienti con lesioni di diametro > 10 mm. Ad eccezione del paziente con

secondarismi linfonodali perirettali all' EUS ed alle indagini radiologiche (TC multistrato con mezzo di contrasto e RMN dell' addome), l' assenza di linfoadenopatie secondarie locoregionali e/o a distanza all' imaging morfologico e funzionale ha confermato, in 20 pazienti, il dato ecoendoscopico di una possibile asportazione endoscopica nelle lesioni in studio.

14 di 21 (67%) pazienti non hanno ricevuto controlli radiologici (TC multistrato con mezzo di contrasto e RMN dell' addome) dopo rimozione endoscopica delle lesioni, in quanto i NETs erano di dimensioni  $\leq 10$  mm. Solo 2 dei 5 pazienti con lesioni comprese tra 11 e 15 mm hanno ricevuto un follow-up radiologico negativo per lesioni secondarie ad almeno 24 mesi dalla rimozione della lesione primitiva, confermando l'assenza di linfonodi metastatici alla stadiazione preoperatoria. Per i 14 casi con lesioni  $< 10$  mm non si è ritenuto necessario effettuare follow-up radiologico perché le lesioni di piccole dimensioni hanno un basso rischio di metastatizzare.<sup>63</sup> Nel retto, in letteratura è riportato che il rischio di metastasi per lesioni  $\leq 10$  mm va da  $1.7 < 5.5\%$ , da 10 al 30% per lesioni comprese tra 11 e 20 mm e circa il 70% per quelle  $> 20$  mm.<sup>65</sup>

Il trattamento endoscopico è stato in grado di ottenere una resezione radicale delle lesioni nel 47% dei casi (9/19), mentre i margini di resezione sono risultati positivi nel 53% dei casi (10/19). Nonostante la positività dei margini di resezione nessun paziente ha presentato una recidiva. Ciò potrebbe essere spiegato dalla possibilità che, trattandosi di lesioni comunque superficiali, la corrente di taglio e la coagulazione distruggano l' eventuale residuo neoplastico. Potrebbe quindi essere utile eseguire dei prelievi biotici a livello della zona di resezione prima di considerare altri eventuali approcci terapeutici. Le biopsie non sono state effettuate per i pazienti in studio. In uno studio

condotto su una coorte di 158 pazienti, 24 NETs del retto resecati per via endoscopica presentavano positività dei margini di resezione alla analisi istopatologica ma nessuna recidiva riscontrata al successivo follow-up endoscopico di 48 mesi. Questo risultato è stato associato al fatto che le cellule neoplastiche residue siano state denaturate dalla corrente di taglio.<sup>77</sup>

Nella nostra esperienza in corso di resezione endoscopica si sono avute tre complicanze di cui due perforazioni verificatesi in corso di dissezione sottomucosa ed un sanguinamento in corso di polipectomia convenzionale. Le complicazioni sono state trattate endoscopicamente con atteggiamento di tipo conservativo e con successo. Secondo i dati di letteratura le emorragie in corso di polipectomia convenzionale hanno un' incidenza che varia dal 3.4 al 7.2%<sup>63</sup>, mentre in corso di mucosectomia e dissezione sottomucosa il rischio di emorragia immediata è di circa il 10% e solitamente viene trattata endoscopicamente, il ricorso alla chirurgia è raro. La perforazione si verifica in circa il 5-10% delle dissezioni sottomucose del colon e fino ad un 5% delle mucosectomie. La maggior parte delle perforazioni viene immediatamente diagnosticata e trattata endoscopicamente al momento della procedura.<sup>61</sup>

Nella nostra esperienza l' EUS si è dimostrata una metodica valida nel valutare la resecabilità endoscopica dei NET gastrici di tipo 1, del bulbo duodenale e del retto. Tuttavia per un'adeguata stadiazione di alcune di tali neoplasie è indispensabile l' impiego di altre metodiche sia radiologiche (TC multistrato con mezzo di contrasto e RMN) sia di medicina nucleare (Octreoscan e PET 68Ga-peptidi).

Infine la resezione endoscopica si è dimostrata efficace nel trattamento di queste neoplasie anche in presenza di infiltrazione dei margini di resezione.

## **TABELLE E GRAFICI**

**Tabella 1: caratteristiche demografiche dei pazienti ed anatomopatologiche delle lesioni e complicanze**

Variabili	Numero di pazienti (%)
Pazienti	21
Maschi	16 (76%)
Femmine	5 (24%)
Localizzazione (casi):	
- stomaco	11/22 (50%)
- duodeno	5/22 (22.72%)
- retto	5/22 (22.72%)
Resezione completa	9/19
Dimensione lesione:	
- ≤ 10 mm	16/22 (72.72%)
- 11-19 mm	5/22 (22.73%)
- ≥ 20 mm	1/22 (4.5%)
Grading:	
- G1	5/20
- G2	15/20
- G3	-
Grado di differenziazione:	
- ben differenziato	10/12
- moderatamente differenziato	2/12
- scarsamente differenziato	-
Complicanze totali:	
- perforazione	2/22 (9%)
- sanguinamento	1/22 (4.5%)

**Tabella 2: tecniche di resezione endoscopica**

<b>Tecniche di resezione endoscopica NETs gastrici di tipo 1</b>	<b>n. pazienti %</b>	<b>Tecniche di resezione endoscopica NETs duodeno</b>	<b>n. pazienti %</b>	<b>Tecniche di resezione endoscopica NETs retto</b>	<b>n. pazienti %</b>
Polipectomia convenzionale	3/22 (14%)	Polipectomia convenzionale	-	Polipectomia convenzionale	2/22 (9%)
Mucosectomia (EMR)	2/22 (9%)	Mucosectomia (EMR)	4/22 (18%)	Mucosectomia (EMR)	2/22 (9%)
Dissezione sottomucosa (ESD)	6/22 (27%)	Dissezione sottomucosa (ESD)	1/22 (4.5%)	Dissezione sottomucosa (ESD)	-
Tecnica ibrida	1/22 (4.5%)	Tecnica ibrida	-	Tecnica ibrida	1/22 (4.5%)

**Tabella 3: Classificazione TNM dei tumori neuroendocrini gastrointestinali secondo le linee guida ENETS**

<b>T-Stage (stomaco)</b>	<b>ENETS</b>
	Tumore primitivo (T)
Tx	Tumore primitivo non identificato
Tis	<0,5 mm confinato alla mucosa
T1	Il tumore infiltra la lamina propria o sottomucosa e $\leq 1$ cm
T2	Il tumore infiltra la muscolare propria o la sottosierosa o di dimensioni >1 cm
T3	Il tumore infiltra la sierosa
T4	Il tumore perfora la sierosa o altre strutture adiacenti

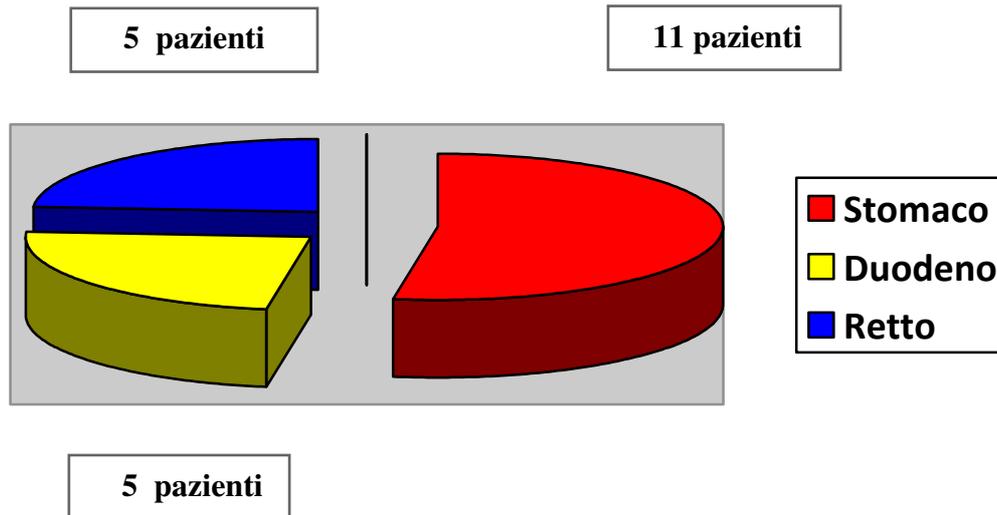
<b>T-Stage (intestino tenue)</b>	<b>ENETS</b>
Tx	Tumore primitivo non identificato
T0	Non evidenza di tumore primitivo
T1	Il tumore infiltra la lamina propria/sottomucosa e $\leq 1$ cm
T2	Il tumore infiltra la muscolare propria o di dimensioni >1 cm
T3	Tumore infiltrante pancreas o il retroperitoneo
T4	Il tumore perfora la sierosa o altre strutture

<b>T-Stage (colon e retto)</b>	<b>AJCC</b>	<b>ENETS</b>
	Tumore Primitivo (T)	Tumore primitivo (T)
Tx	Tumore primitivo non identificato	Tumore primitivo non identificato
T0	Non evidenza di tumore primitivo	Non evidenza di tumore primitivo
T1	Il tumore invade la lamina propria o la sottomucosa e di dimensioni $\leq 2$ cm	Il tumore invade la mucosa o la sottomucosa
T1a	Tumore di dimensioni <1 cm	Dimensione <1 cm
T1b	Tumore di dimensioni 1–2 cm	Dimensione 1–2 cm
T2	Il tumore invade la muscolare propria o di dimensioni >2 cm con invasione della lamina propria o sottomucosa	Il tumore invade la muscolare propria o con dimensioni >2 cm
T3	Il tumore infiltra la sierosa o il grasso pericolico o perirettale	Il tumore infiltra la sierosa o il grasso pericolico o perirettale
T4	Il tumore infiltra il peritoneo o gli altri organi	Il tumore infiltra altri organi, strutture o il peritoneo

<b>Linfonodi locoregionali (N)</b>		
NX	I linfonodi locoregionali non identificabili	I linfonodi locoregionali non identificabili
N0	Assenza di metastasi linfonodali regionali	Assenza di metastasi linfonodali regionali
N1	Presenza di metastasi linfonodale	Presenza di metastasi linfonodale

<b>Metastasi a distanza (M)</b>		
M0	Assenza di metastasi a distanza	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza	Presenza di metastasi a distanza

**Grafico 1: numero pazienti con NET gastrico di tipo 1, duodenale e del retto**



**Totale pazienti: 21**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine – Related Cancer* 2010; 17: 909-18
2. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 1083-92
3. Pape Uf, Berndt U, Muller-Nordhorn J et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 1083-97
4. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909-918
5. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13.715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
6. Chen WF, Zhou PH, Li QL et al. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for gastric neuroendocrine tumors: a retrospective study from mainland China. *Scientific World J* 2012; 2012: 869769

7. Borch K, Ahren B, Ahlman S et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Annals of Surgery* 2005, vol. 242, no 1, pp. 64-73
8. Hosokawa O, Kaizaki Y, Hattori M et al. Long-term follow-up of patients with multiple gastric carcinoid associated with type A gastritis. *Gastric cancer* 2005, vol 8, no 1, pp. 42-46
9. Gough DB, Thompson TB, Crotty TB et al. Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World Journal of Surgery* 1994, vol.18, no.4, pp. 473-480
10. Bordi C. Gastric carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: S94-7
11. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathologic analysis. *Gastroenterology* 199; 116: 532-42
12. Rindi G, Bordi C, Rappel S et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. *World J Surg* 1996; 20: 168-72
13. Hoffmann KM, Furukawa M, Jensen RT. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:675-697

14. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13-27
15. Witzigmann H, Loracher C, Geissler F et al. Neuroendocrine tumours of the duodenum: clinical aspects, pathomorphology and therapy. *Langenbecks Arch Surg* 2002;386:525-533
16. Bornstein-Quevedo L, Gamboa-Dominguez A. Carcinoid tumors of the duodenum and ampulla of Vater: a clinicomorphologic, immunohistochemical and cell kinetic comparison. *Hum Pathol* 2001; 32: 1252-1256
17. Walton GF, Gibbs ER, Spencer GO et al. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. *Am Surg* 1997; 63:302-304
18. Hatzitheoklitos E, Buchler MW, Friess H et al. Carcinoid of the ampulla of Vater: clinical characteristics and morphologic features. *Cancer* 1994; 73: 1580-1588
19. Clements WM, Martin SP, Stemmerman G et al. Ampullary carcinoid tumors: rationale for an aggressive surgical approach. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 773-776
20. Hartel M, Wente MN, Sido B et al. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:676-681
21. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after ‘carcinoid’: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-3072

22. Modlin IM, Lye, KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
23. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24; 1305-1320
24. Jordan PH Jr, Barroso A, Sweeney J. Gastric carcinoids in patients with hypergastrinemia. *J Am Coll Surg* 2004; 199; 552-5
25. Thomas D, Tsolakis AV, Grozinsky Glasberg S et al. Long-term follow-up of a large series of patients with type I gastric carcinoid tumors. Data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 185-193
26. Dalle Fave G, Capurso G, Milione M et al. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(5): 659-73
27. Ramage JK, Ahmed A, Ardill A et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2001; 61: 6-32
28. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1735-1743
29. Nickl NJ, Bhutani MS, Catalano M et al. and the American Endosonography Club. Clinical implications of endoscopic

ultrasound: the American Endosonography Club Study. *Gastrointest Endosc* 1996;44:371-7

30. Boyce GA, Sivak MV Jr, Rosch T, et al. Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 449-54
31. Yasuda K, Nakajima M, Yoshida S, et al. The diagnosis of submucosal tumors of the stomach by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1989; 35: 10-5
32. Caletti G, Zani L, Bolondi L, et al. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of gastric submucosal tumor. *Gastrointest Endosc* 1989; 35:413-8
33. Fusaroli P, Saftoiu A, Mancino MG et al. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 74: 645-655
34. Norton JA, Kivlen M, Li M et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2003; 138: 859-86
35. Park CH, Cheon JH, Kim JO et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011; 43: 790-795
36. Ishii N, Horiki N, Itoh T et al. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2010; 24: 1413-1419

37. Abe T, Kakemura T, Fujinuma S et al. Successful outcomes of EMR-L with 3D-EUS for rectal carcinoids compared with historical controls. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4054-4058
38. Raut CP, Grau AM, Staekel GA et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7; 118-12, discussion 127-8
39. Das A, Sivak M.V., Chak A. Cervical esophageal perforation during EUS: a National survey. *Gastrointest Endosc* 2001 volume 53; 599-602
40. Voss M, Hammel P, Molas G et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 200 ;46 ; 244-249
41. Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID et al. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine neefle aspiration: frequenzy and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 2001;53; 221-225
42. ASGE guideline: complications of EUS. *Gastrointest Endosc* 2005; 61; 8-12
43. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozoci-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326(8):519-523

44. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P et al. Fluorouracil, doxorubicin and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 23: 4710-9
45. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V et al. The doxorubicin-streptozocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinomas; a judicious option? *Eur J Cancer* 2004; 40:515-520
46. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of the patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998; 83(2):372-8
47. Walter T, Bruneton D, Cassier PA et al. Evaluation of the combination 5-fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in patients with advanced well-differentiated neuroendocrine tumors. *Clin Colorectal Cancer* 2010; 9(4): 248-54
48. Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 2011; 83: 223-229
49. Frilling A, Li J, Malamutmann E et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009; 96: 175-184

50. Delle Fave G, Kwekkeboom Dik, Van Cutsem E et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastrooduodenal neoplasm. *Neuroendocrinology* 2012; 95:74-87
51. Caplin M, Sundin A, Nillson O et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasm: colorectal neuroendocrine neoplasm. *Neuroendocrinology* 2012; 95:88-97
52. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A et al. Chromogranina A, neuron specific enolase carcinoembryonic antigen and hydroxyindolacetic acid evaluation in patient with neuroendocrin tumors. *Cancer* 1999; 86: 858-865
53. Hou W, Schubert ML. Treatment of gastric carcinoids. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10(2):123-33
54. Modlin IM, Kidd M, Lye KD. Biology and management of gastric carcinoid tumours: a review. *Eur J Surg* 2002; 168(12):669-83
55. Lau JYW, Chung SSC. Practical management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. In: Tytgat GNJ, Classen M, Waye JD (Eds): *Practice of therapeutic endoscopy*. 2nd edition, WB Saunders 2000; 1-11
56. Ishikawa H, Imanishi K, Otani T et al. Effectiveness of endoscopic treatment of carcinoid tumors of the rectum. *Endoscopy* 1989; 21(3):133-5

57. Higaki S, Nishiaki M, Mitani N et al. Effectiveness of local endoscopic resection of rectal carcinoid tumors. *Endoscopy* 1997; 29(3):171-5
58. Yamagishi H, Fukui H, Shirakawa K et al. Early diagnosis and successful treatment of small-intestinal carcinoid tumor: useful combination of capsule endoscopy and double-balloon endoscopy. *Endoscopy* 2007; 39(suppl 1):E243-4
59. Fukumoto A, Manabe N, Tanaka S et al. Usefulness of EUS with double balloon enteroscopy for diagnosis of small bowel diseases. *Gastrointest Endosc* 2007; 65:412-420
60. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48(2):225-9
61. Repici A. From EMR to ESD: a new challenge from Japanese endoscopists. *Dig Liver Dis* 2007; 39(6):572-4
62. Sumiyama K, Gostout CJ. Novel techniques and instrumentation for EMR, ESD, and full-thickness endoscopic luminal resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17(3):471-85, v-vi
63. Kanao H, Tanaka S, Oka S et al. Narrow-band imaging magnification predicts the histology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009;69:631-6

64. Sanchez-Yague A, Kaltenbach T, Raju G, Soetikno R. Advanced endoscopic resection of colorectal lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:459-77
65. De Mestier L, Brixi H, Gincul R et al. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2013; 45: 1039-1046
66. Tomoda H, Furusawa M, Hayashi I. The policy of surgery for small carcinoid tumors of the rectum. *Jpn J Surg* 1989; 19: 544-548
67. Ramage Jk, Ahmed A, Ardill J et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61:6-32
68. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005;48:285-291
69. Varas MJ, Gornal JB, Pons C et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography (EUS) for selecting carcinoid tumors as candidate to endoscopic resection. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 577-582.
70. Hshii N, Horiki N, Itoh T et al. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surg Endosc* 2010; 24: 1413-1419

71. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1122-34)
72. Dittler HJ, Siewert JR. Role of endoscopic ultrasonography in gastric carcinoma. *Endoscopy* 1993; 25(2):162-6
73. Ziegler K , Zimmer T, Zeitz M et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut*. 1993 May;34(5):604-10
74. Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK et al. **ASGE guideline:** the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2005 ;61(1):1-7
75. Savides TJ, Master SS. EUS in rectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2002 Oct;56(4 Suppl):S12-8
76. Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc*. 1997 Jun;45(6):474-9
77. Nakamura K, Mikako OP, Goto A et al. Short-andnlong-term outcomes of endoscopic resection of rectal neuroendocrine tumours: analyses according to the WHO 2010 classification. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2016; 51:448-455

## **Ringraziamenti**

Ringrazio il Prof. Nicola Rizzo ed il Prof. Luigi Bolondi Coordinatori del corso di Dottorato di Ricerca in Scienze Mediche Generali e dei Servizi ed il Prof. Franco Bazzoli, mio Tutor, per il contributo al mio percorso formativo e l'opportunità di conseguire il Dottorato di Ricerca.

Ringrazio il Dott. Cristiano Crosta ed il Dott. Davide Ravizza della Divisione di Endoscopia Digestiva dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano per il coinvolgimento in progetti di ricerca e per gli insegnamenti dati.

Ringrazio inoltre il Prof. Lorenzo Fuccio per avermi coinvolta in ulteriori progetti di ricerca nel corso di questi anni di Dottorato di Ricerca.