

Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche

Oncologia

Lezione 7: **Tumori del distretto gastro-intestinale**

Prof Antonio Frassoldati

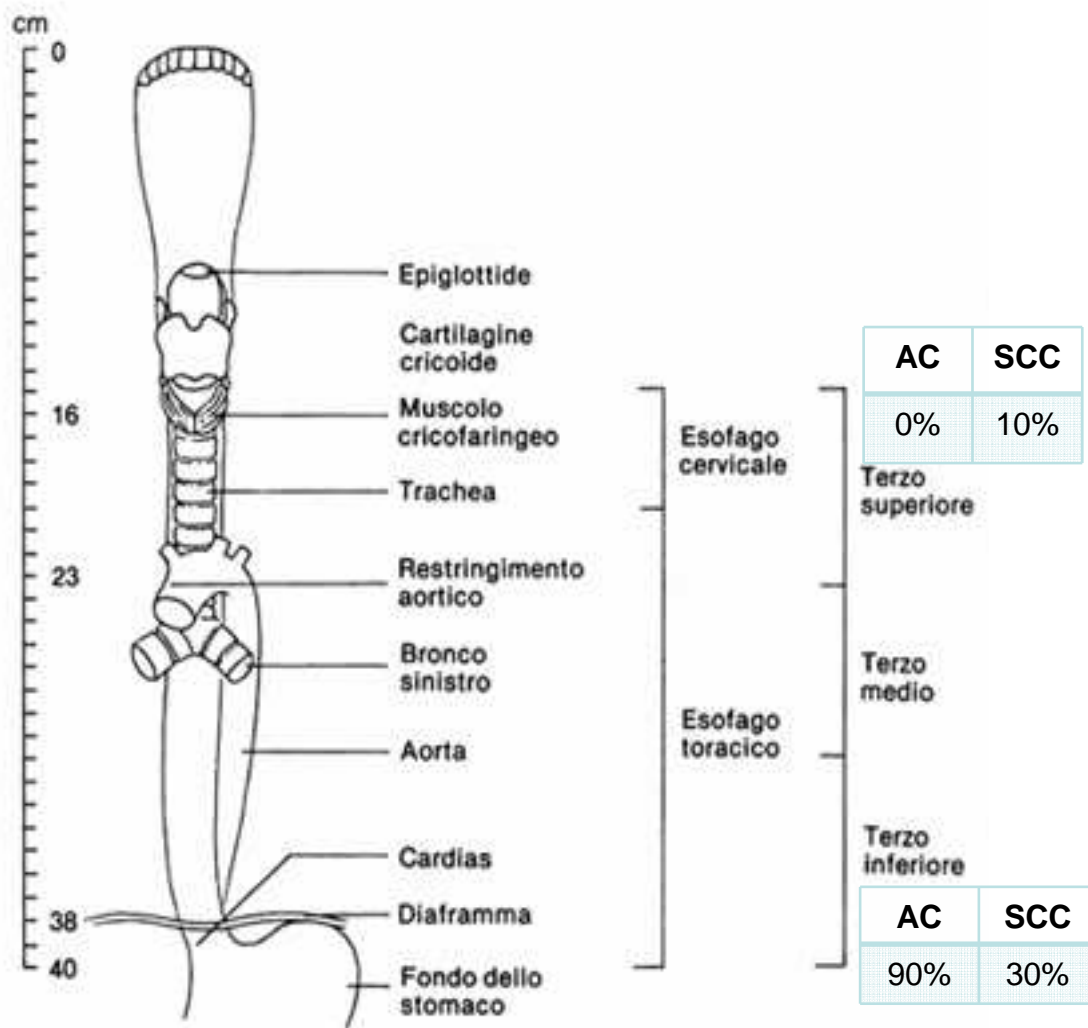
Tumori dell'esofago- fatti

- Neoplasia relativamente rara (VIII al mondo per frequenza, VI causa di morte cancro-correlata)
- M:F = 2-4:1
- Età mediana di insorgenza: 67 anni
- Italia: 2.000 nuovi casi/anno, specie in Nord-Est

Fattori di rischio (1)

1. **Alcol e fumo** irritazione cronica della mucosa esofagea da parte dell'alcool, contatto prolungato con sostanze cancerogene contenute nell'alcool e nel fumo.
2. **Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)** il reflusso cronico si associa nell'8-10% dei casi alla presenza di una lesione preneoplastica (esofago di Barret)→metaplasia intestinale che sostituisce il normale epitelio squamoso dell'esofago distale.
3. **Elevato BMI.** Aumenta di circa 7 volte il rischio di tumori di AC, per aumentata incidenza di MRGE.
3. **Dieta.** Una dieta ricca in frutta e verdure avrebbe un'azione di tipo protettivo.
4. **Sindrome di Plummer-Vinson.** Anemia sideropenica, glossite, cheilite, splenomegalia, fragilità ungueale ed esofagite (comparsa di carcinoma esofageo/ipofaringeo nel 10% degli affetti)

Istopatologia



1. **Carcinoma a cellule squamose (SCC)**. Origina dalle cellule di rivestimento. Incidenza in calo.
2. **Adenocarcinoma (AC)**. Origina dalle cellule dell'epitelio ghiandolare. Responsabile di circa il 40-50% dei tumori. Incidenza in aumento.
3. **Istotipi rari**: carcinomi adenoidocistici, carcinomi a piccole cellule, leiomiosarcoma (< 1% di tutti i tumori dell'esofago).

Storia naturale

- La presentazione di malattia più frequente è quella **localmente avanzata** o **metastatica** alla diagnosi
- Modalità di diffusione:
 - **Infiltrazione locale** e dalla **via linfatica** (pareti esofagee mancano di un rivestimento sieroso, ricca rete linfatica sottomucosa):
 - Terzo superiore esofageo: stazioni paratracheali, intertracheobronchiali e cervicali profonde;
 - Esofago medio: linfonodi sottodiaframmatici;
 - Esofago inferiore: stazioni linfonodali pericardiali e coronariche.
 - Diffusione per **contiguità**:
 - Terzo esofageo superiore: trachea, bronco di sinistra, vene polmonari e rachide
 - Localizzazioni medio-distali: pericardio, polmone, diaframma, fegato, pancreas (soprattutto corpo), milza e surrene sinistro
 - Diffusione **ematica**: piuttosto tardiva → polmoni, fegato e ossa.

Quadro clinico

- **Disfagia** progressiva, inizialmente per i cibi solidi e poi anche per i cibi liquidi. Il paziente tende a modificare le proprie abitudini alimentari → dieta semiliquida o liquida. Spesso alla comparsa di disfagia corrisponde già uno stadio di malattia localmente avanzato o avanzato.
- **Perdita di peso** (soprattutto SCC).
- **Odinofagia** viene riferita in circa il 20% dei casi.
- Con la progressione dello stato di malattia possono comparire anche **senso di peso** e **dolore retrosternale** (talvolta con irradiazione al rachide), scialorrea, cachessia, emottisi, rigurgito, vomito, paralisi del nervo laringeo ricorrente, paralisi diaframmatica.

Esami diagnostici (1)

- Esame clinico: di scarsa utilità per la diagnosi precoce.
- Esami strumentali
 - L'esame radiologico dell'esofago (**Rx-transito con mdc**)
 - **TC**: consente di escludere l'eventuale presenza di metastasi a distanza (LN e polmone in particolare)
 - La **RM** va riservata ai pazienti che non possono essere studiati con TC.
 - La Tomografia ad Emissione di Positroni (**PET**) è utile per la ricerca delle metastasi linfonodali ed a distanza e per la valutazione della risposta ai trattamenti pre-operatori

Esami diagnostici (2)

- Indagini endoscopiche e biopsia
 - Esofagogastroduodenoscopia (**EGDS**): valutazione dell'estensione e della localizzazione delle lesioni, prelievi istologici. In caso di lesioni stenotiche possibilità di dilatazione meccanica o di posizionamento di stent metallici autoespandibili.
 - **Eco-endoscopia**: valutazione della parete esofagea, degli organi adiacenti e dei linfonodi regionali, agobiopsie (fine-needle aspiration) ecoguidate transparietali.
 - Fibrobroncoscopia (**FBS**): nel sospetto di un interessamento tracheale e/o di una fistola tracheoesofagea, soprattutto per le neoplasie dell'esofago superiore o medio.

Prognosi

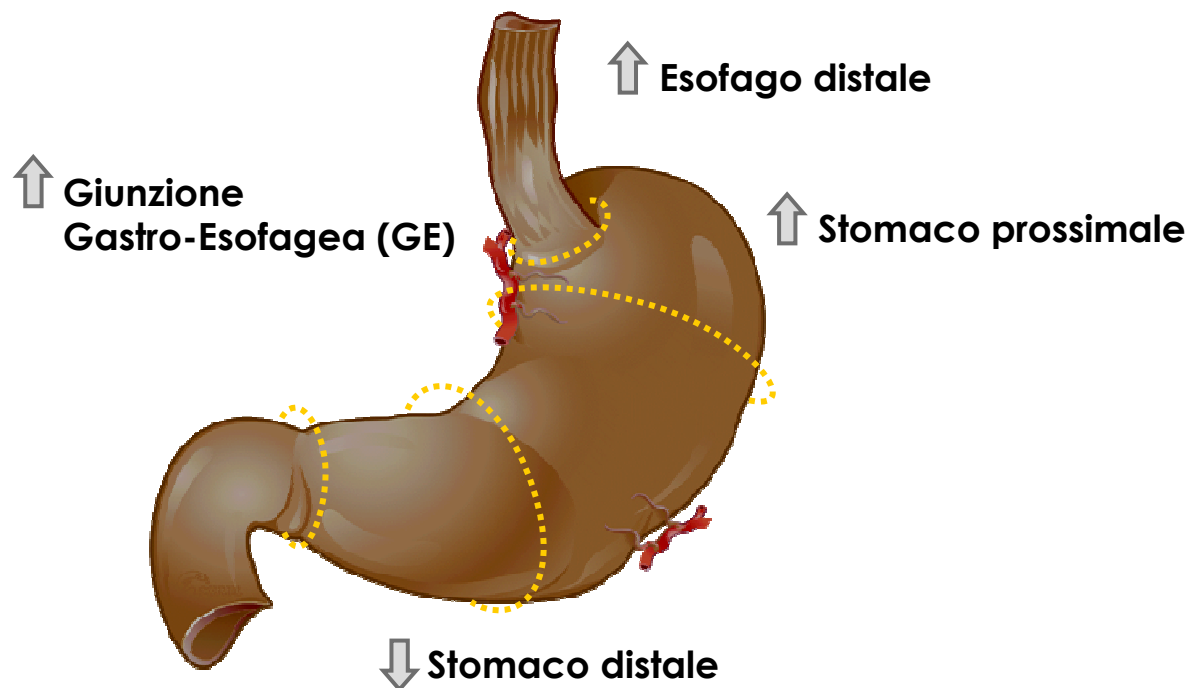
Stadio	Sopravvivenza a 5 anni
Localizzato N0M0	37%
Localmente avanzato T4/N+	18%
Metastatizzato M1	3%
SCC < AC a parità di stadio	

Trattamento

- **Forme localizzate**
 - Medio-distali: chirurgia
 - Cervicali: radioterapia o radiochemioterapia
- **Forme localmente avanzate**
 - Chemioterapia preoperatoria, chirurgia e/o radioterapia
- **Forme metastatiche**
 - Chemioterapia

Carcinoma gastrico in Italia

- 13.695 nuovi casi nel 2011 (proiezioni)



Fattori di rischio *ambientali*

- Cibi affumicati o salati:
 - N-nitroso composti derivati dalla trasformazione dei nitrati (contenuti nelle acque e negli alimenti) in nitriti, con formazione di addotti del DNA.
 - Disponibilità di frigoriferi \Rightarrow minor incidenza di carcinoma gastrico
- Una dieta ricca di sale
 - può portare a una irritazione della mucosa e indurre una gastrite cronica atrofica.
- Obesità e reflusso gastroesofageo

Fattori di rischio

- L'Helicobacter pylori
 - riconosciuto come un carcinogeno umano nel 1994. Il rischio aumenta fino a 5-6 volte, sia per adenocarcinomi che linfomi.
 - aumento di incidenza di gastrite cronica atrofica, che determina una modificazione del pH e ad un aumento dell'incidenza di metaplasia e displasia.
 - Formazione di nitrosamine
 - Tossicità diretta di tossine batteriche
- L'infezione non è correlata all'aumento del rischio per il carcinoma del cardias.

Condizioni pre-cancerose

- **Gastrite cronica:** associata a un' aumentata produzione di ossidanti e nitriti.
- **Displasia gastrica severa**
- **Polipi gastrici:** presentano caratteristiche adenomatose nel 20-30% dei casi e tendono a degenerare in carcinoma nel 6-60% delle casistiche.
- **Sindrome di Ménétrier:** gastropatia cronica ipertrofica con un aumentato rischio di carcinoma gastrico.
- **Gastroresezione:** rischio di carcinoma gastrico, particolarmente dopo 15-20 anni da un intervento di Billroth II a causa del reflusso duodenale di sali biliari e succhi pancreatici responsabili della formazione di composti mutageni.

Fattori genetici

- Si stima che circa l'8-10% dei casi possano essere correlati a forme ereditarie.
- Il rischio di sviluppare un carcinoma gastrico è 3 volte maggiore nei familiari di primo grado di una persona affetta
- Sono state segnalate mutazioni somatiche della E-caderina/CDH1, alterazioni della p53, amplificazione e abnorme trascrizione del gene c-MET.
- Il carcinoma gastrico è segnalato anche in caso di poliposi familiare e di sindrome di Lynch II (tumori dell'endometrio (50%), stomaco, piccolo intestino, ovaio, vie epato-biliari, uretere, pelvi renale).

Quadro clinico *segni e sintomi*

- ▶ **Gonfiore dello stomaco dopo i pasti;**
- ▶ **Dolore addominale;**
- ▶ **Nausea e vomito;**
- ▶ **Pirosi;**
- ▶ **Perdita dell'appetito;**
- ▶ **Diarrea e stitichezza;**
- ▶ **Debolezza e stanchezza;**
- ▶ **Disfagia;**
- ▶ **Sanguinamento (sangue nel vomito o nelle feci);**
- ▶ **Perdita di peso non altrimenti spiegabile;**
- ▶ **Ittero;**
- ▶ **Ascite.**

Istologia

- Circa il **95%** di tutte le neoplasie gastriche è rappresentato da **adenocarcinomi**..
- Il leiomiosarcoma rappresenta l'1-3%.
- Sebbene nello stomaco normale non sia presente tessuto linfoide, quest'organo è la sede più comune di linfomi dell'apparato intestinale di cui circa il 50% è rappresentato dal linfoma MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) che è strettamente correlato alla infezione da *Helicobacter pylori*.

Diagnosi (1)

- Ricerca del **sangue occulto** nelle feci (RSO)
- Rx del tratto digerente superiore:
 - la radiografia è eseguita dopo che il paziente ha ingerito una soluzione a base di bario.
- **Gastroscoopia:**
 - lo stomaco deve essere vuoto al momento dell'introduzione dello strumento. Il medico può guardare direttamente l'interno dello stomaco, fotografare aree sospette ed eseguire una biopsia.
 - Ecoendoscopia

Diagnosi (2)

- Tomografia Computerizzata con mezzo di contrasto (TC):
 - è in grado di rilevare se il tumore dello stomaco si è diffuso localmente invadendo strutture adiacenti, se vi sono linfonodi patologici o se il tumore ha interessato altri organi (metastasi).
- Scintigrafia ossea

Prognosi

- **Stadio I:** tumore localizzato mucosa e sottomucosa; sopravvivenza a 5 anni elevata (80%)
- **Stadio II:** tumore arriva alla muscolare e sierosa, ma non vi sono metastasi linfoghiandolari: sopravvivenza a 5 anni è 50%.
- **Stadio III:** infiltrazione ad organi adiacenti; sopravvivenza a 5 anni è 10% circa.
- **Stadio IV:** sono presenti metastasi a distanza; sopravvivenza a 5 anni è praticamente nulla.

Trattamento

- Chirurgia (di scelta nelle forme localizzate)
 - Gastrectomia o resezioni gastriche
- Terapia postoperatoria (adiuvante)
 - Chemioterapia o Chemioradioterapia
- Terapia preoperatoria (nelle forme localmente avanzate)
- Terapia malattia avanzata
 - Chemioterapia +/- farmaci targeted

Complicanze della gastrectomia

- **Sindrome post-esofago/gastrectomia:**
 - **Acuta:**
 - Dumping syndrome,
 - Alterata digestione dei grassi,
 - Stasi gastrica,
 - Intolleranza al lattosio
 - **Croniche**
 - Anemia
 - Demineralizzazione ossea

Dumping syndrome

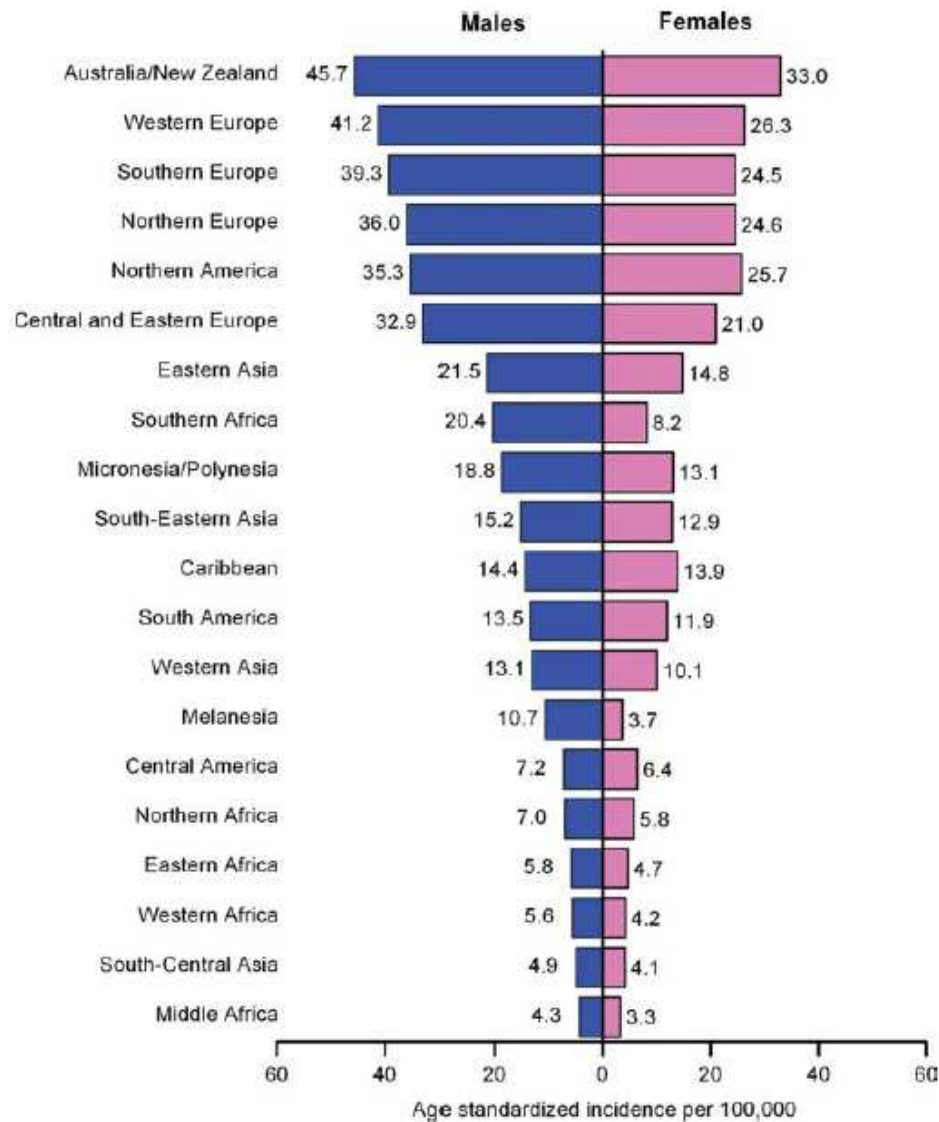
- **Acuta:** 15–30 min dopo il pasto
 - Diarrea, Senso di ripienezza, Crampi addominali, Vomito,
 - Spossatezza post-prandiale, flushing, brividi e sudorazione

I sintomi sono dovuti alla perdita del *reservoir* gastrico con conseguente rapido arrivo nel piccolo intestino di materiale iperosmolare

- **Tardiva:** 2-3 ore dopo il pasto
 - Stanchezza, Sudorazione, Nausea, Senso di fame, Ansia.

Si pensa sia dovuta ad una ipoglicemia reattiva. Cibi e bevande ricche in zucchero possono esacerbare questa sintomatologia.

Tumori del colon-retto



- Terza neoplasia più frequentemente diagnosticata.
- 1.2 milioni di nuovi casi e 608.700 decessi (2008).

Fattori di Rischio

- Stile di vita:
 - Aumento del rischio:
 - consumo di carni rosse e di insaccati,
 - farine e zuccheri raffinati,
 - sovrappeso,
 - ridotta attività fisica,
 - fumo,
 - eccesso di alcool.
 - Effetto protettivo:
 - consumo di frutta e verdure,
 - carboidrati non raffinati,
 - vitamina D e calcio.
- Malattie infiammatorie croniche intestinali:

Forme ereditarie (1)

- **FAP (Familial Adenomatous Polyposis)**

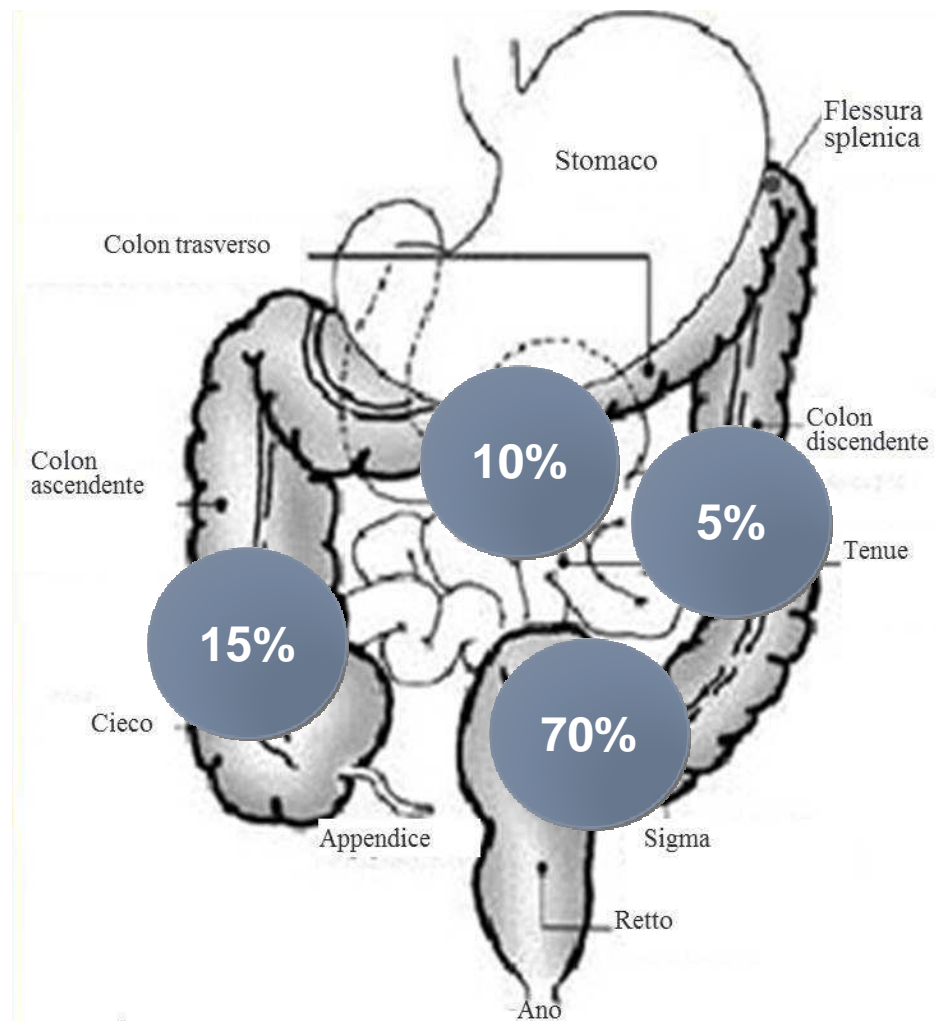
- Responsabile dell'1% circa dei tumori del colon.
- Ereditarietà di tipo autosomico dominante, a elevata penetranza, che determina, in epoca giovanile (II decade), lo sviluppo di centinaia, talvolta migliaia, di polipi adenomatosi solitamente tubulari e sessili lungo tutto il colon, che se non rimossi chirurgicamente comportano la trasformazione neoplastica nel 100% dei casi (III-IV decade).
- I polipi si possono sviluppare anche nel tratto gastroenterico superiore (stomaco, duodeno, piccolo intestino) .
- Aumentato rischio anche di altre neoplasie (medulloblastomi, carcinomi papillari della tiroide, epatoblastomi dell'infanzia).
- *Sindrome di Gardner*: si associano tumori desmoidi, osteomi multipli e fibromi cutanei con frequenza variabile, ma apparentemente inversamente correlate al

Forme ereditarie (2)

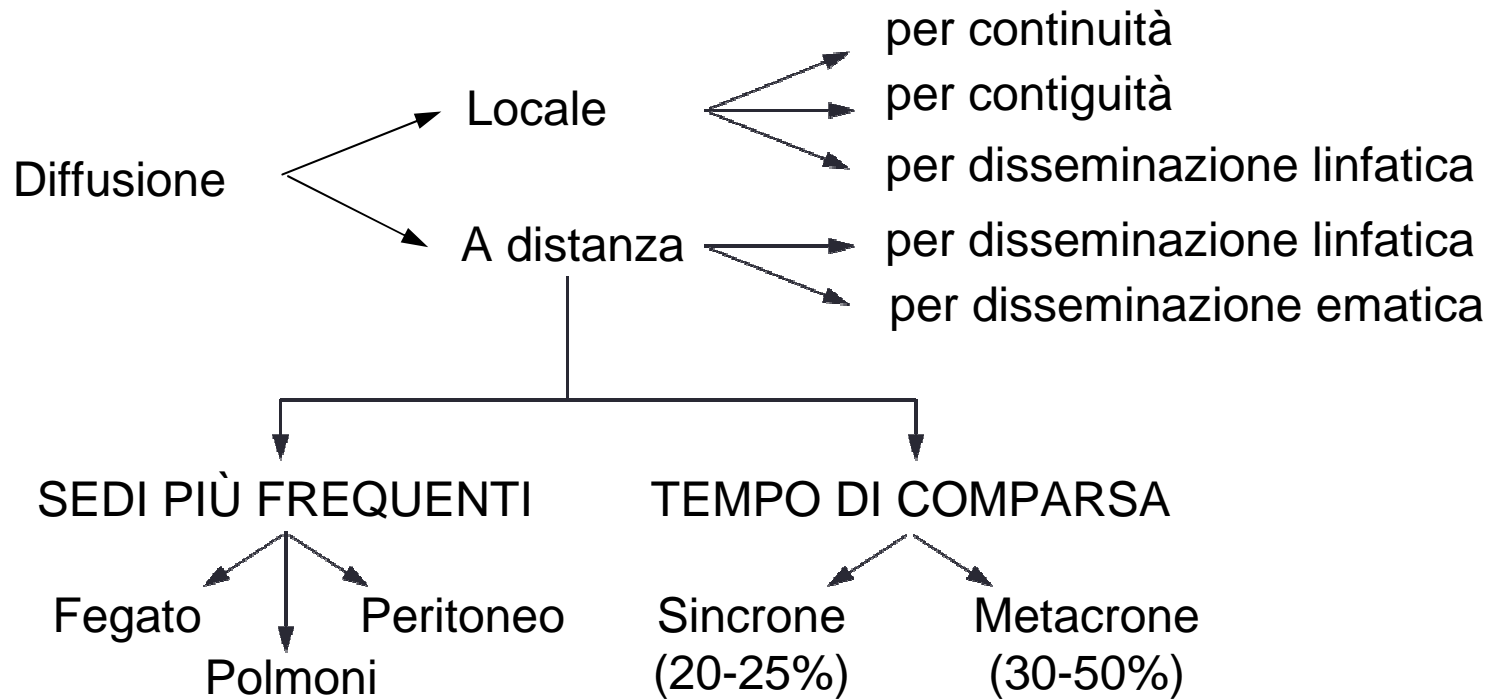
- **Sindrome di Lynch o sindrome del carcinoma colo-rettale non associato a poliposi (HNPCC, Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer).**
 - Malattia autosomica dominante con una penetranza dell'80%, più comune della FAP,
 - Determinata da mutazioni nei geni del MisMatch Repair (MMR).
 - Responsabile di circa il 5% di tutti i casi di carcinoma del colon-retto.
 - Caratterizzata da tumori, prevalentemente nel colon prossimale (colon dx 70%), a un'età più precoce rispetto alle forme di cancro sporadico (45-50 anni).
 - Possibilità di sviluppare tumori colici multipli, sincroni o metacroni (40%).

Localizzazione

- Sigma-retto: 70%
- Colon dx (cieco-ascendente): 15%
- Colon trasverso: 10%
- Colon discendente: 5%

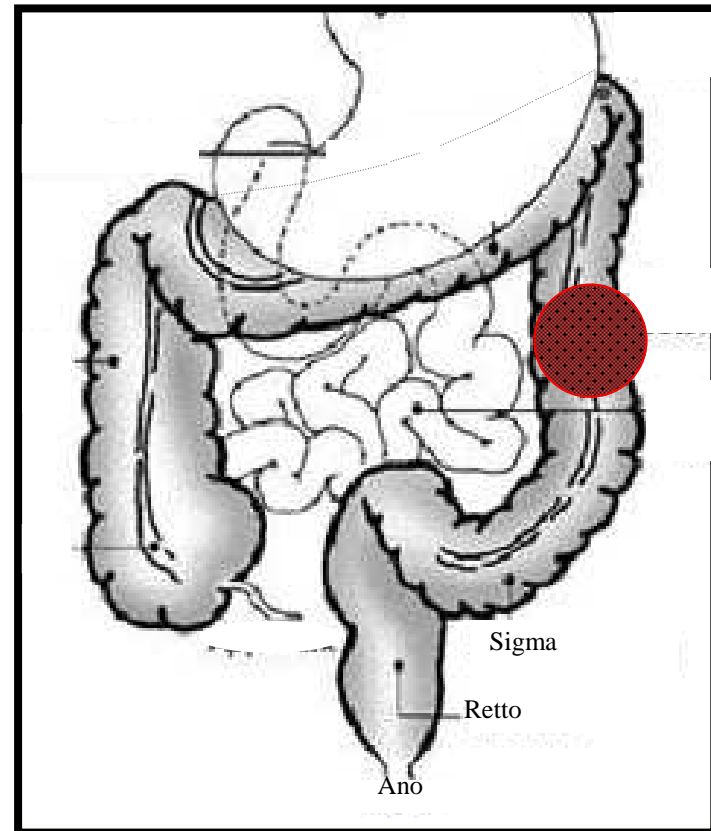


Storia naturale



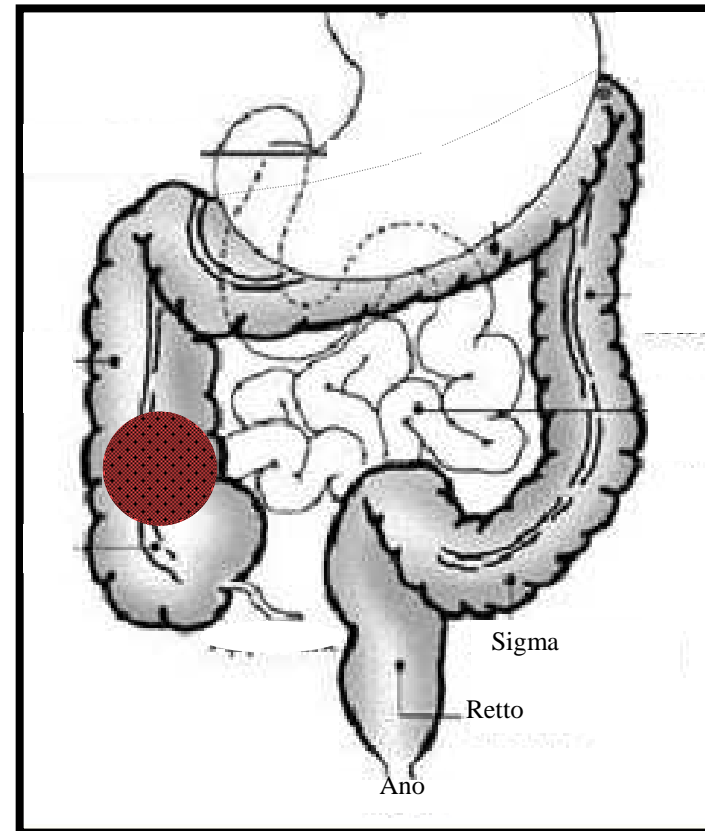
Quadro clinico: colon sinistro

- Il carcinoma tende a crescere intorno al viscere, circolarmente, dando luogo ad una stenosi ad anello del tratto intestinale interessato, con dilatazione progressiva del segmento a monte.
- I margini della stenosi sono rilevati, ampiamente ulcerati, di consistenza aumentata. Nel tempo le neoplasie in questa sede infiltrano la parete intestinale a tutto spessore.
- Alterazioni dell'alvo;
- Dolore addominale (crampiforme):



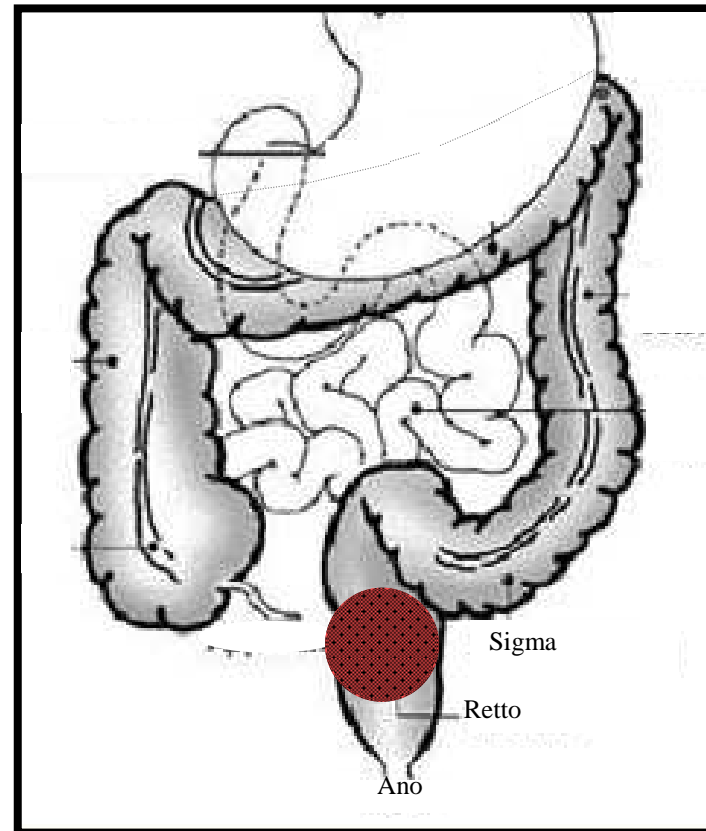
Quadro clinico: colon destro

- Ha la prognosi peggiore, appare come una massa voluminosa e vegetante che protrude nel lume “a cavolfiore”. Dato il maggior calibro dell'organo e la presenza di feci fluide difficilmente queste neoplasie si manifestano con un quadro ostruttivo. Clinicamente silente per lungo tempo, si presenta spesso con sintomi aspecifici quali:
 - Astenia, dimagrimento, anoressia;
 - Anemia;
 - Dolore cravativo. localizzato ai



Quadro clinico: retto

- Si presenta come una massa voluminosa e vegetante che protrude nel lume. I sintomi iniziali (ematochezia e senso di evacuazione incompleta) sono vaghi e facilmente sovrapponibili a quelli di patologie anorettali benigne (emorroidi). Col passare del tempo diventano predominanti e si associano ai sintomi sotto descritti:
- Rettorragia;
- Tenesmo rettale;
- Alterazioni dell'alvo:



Classificazione istopatologica

- Tumori epiteliali

- Maligni:

- Adenocarcinoma
(85%)
 - Adenoca. Mucinoso
(5-15%)
 - Ca. a cellule ad anello
con castone

- Tumori non epiteliali

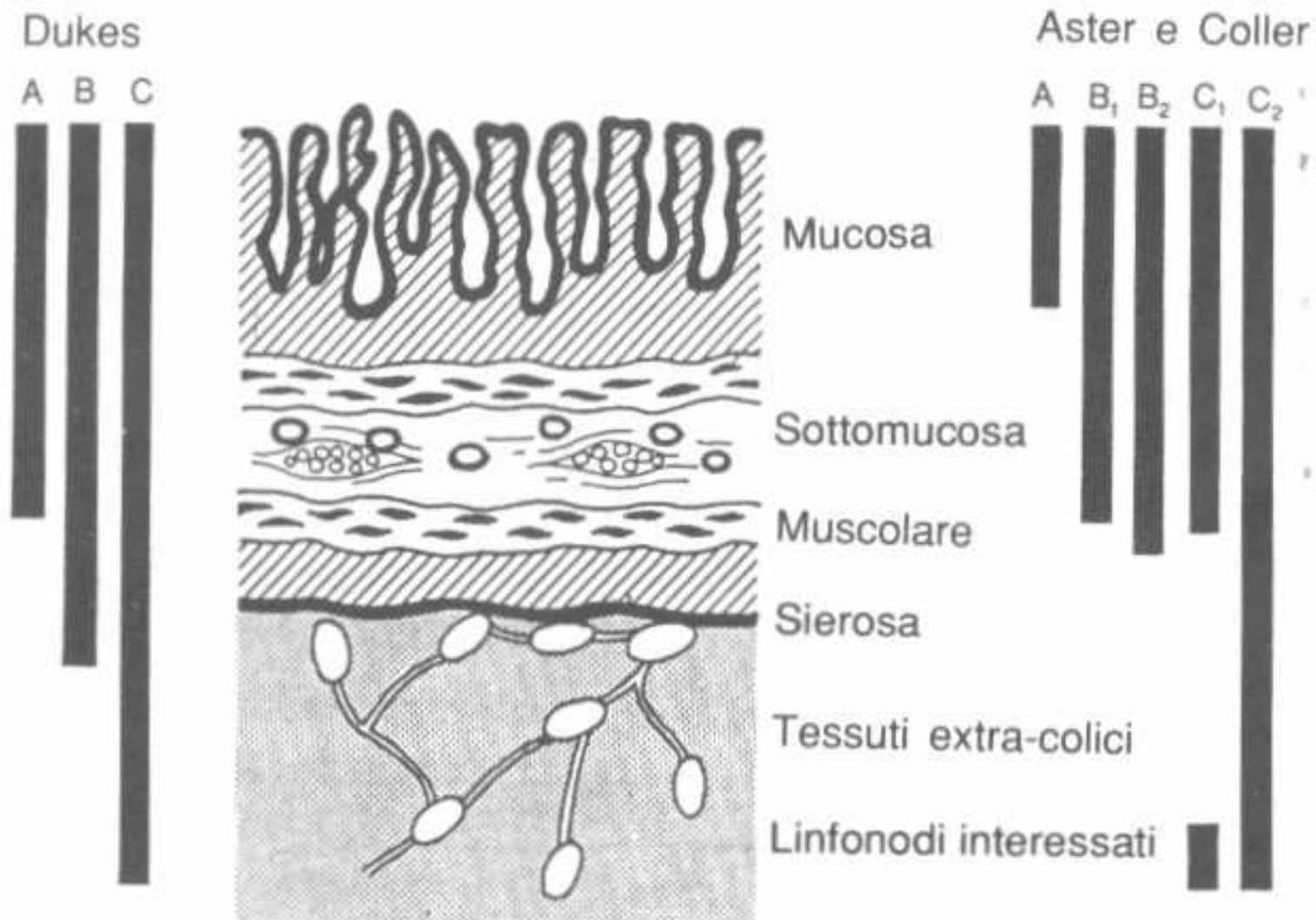
- Maligni:

- Leiomiosarcoma
 - Altri

- Tumori carcinoidi

• Tumori benigni

Stadiazione comparata Dukes / Aster e Coller



Sopravvivenza per stadio

Stadio	OS a 5 anni
I	88%
II	73%
III	45%
IV	4%

Fattori prognostici

- La prognosi dei pazienti con carcinoma del colon-retto è essenzialmente determinata dallo **stadio** della malattia al momento della diagnosi. Negli stadi iniziali la sopravvivenza a 5 anni è superiore all'80% mentre in caso di malattia metastatica la mediana di sopravvivenza supera attualmente i 20 mesi.
- L'interessamento **linfonodale** è il fattore prognostico determinante.
- Altro fattore rilevante è il **grado di infiltrazione** della parete.
- Numerosi altri fattori come il **grado tumorale**, la **perforazione**, la presenza di **occlusione**, l'**invasione vascolare** e **perineurale** sono coinvolti nel determinare la prognosi.
- La presenza di un valore elevato di **CEA** alla diagnosi è fattore prognostico sfavorevole.
- Numerosi altri elementi biologico-molecolari sono attualmente in fase di valutazione come fattori prognostici ma il loro reale ruolo non è ancora

Esami diagnostici

- **Screening:**

- L'Azienda U.S.L. di Ferrara, in collaborazione con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, promuove un programma regionale di screening che prevede:

- Invito alle donne ed agli uomini della provincia di Ferrara di età compresa tra i 50 e i 69 anni ad eseguire gratuitamente un test per la ricerca del *sangue occulto nelle feci* ogni 2 anni;
 - Sollecito per chi non risponde al primo invito;
 - Invio della risposta negativa a domicilio;
 - Esami di approfondimento diagnostico gratuiti per i casi positivi e monitoraggio sistematico.

- Esito del Test

Esami diagnostici

- **Esami endoscopici**

- La rettosigmoidoscopia:

- In grado di studiare circa 60 cm dall'ano.
 - Sensibilità e specificità della rettosigmoidoscopia sono, limitatamente ai primi 60 cm, simili a quelli della colonscopia ma con minori rischi di perforazioni.
 - L'impiego di sonde ecografiche o di un ecoendoscopio consente inoltre di valutare il grado di infiltrazione della parete e di fornire informazioni anche sullo stato linfonodale. L'ecoendoscopia presenta un'accuratezza del 67-93% sul tumore (T) e del 62-83% sui linfonodi (N).

- La colonscopia

- È considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colo-rettali.
 - È considerato di buon livello ottenere la visualizzazione di tutto il colon nell'85-90% dei casi, con < 0,2% di perforazioni.
 - Una revisione della letteratura evidenzia un rischio di perforazioni dello 0,4% di

Esami diagnostici

- **Esami radiologici (clisma-opaco)**

- Ruolo rilevante nella diagnosi di carcinoma del colon, particolarmente nei casi in cui non sia effettuabile una pancoloscopia per motivi anatomici (dolicocolon, sindrome aderenziale).
- Complementare alla rettosigmoidoscopia nei tumori del tratto distale per indagare la restante porzione intestinale.
- È in grado di fornire informazioni in molti casi di lesioni stenosanti non transitabili dal colonscopio.
- L'impiego delle metodiche di doppio contrasto ha consentito di migliorare la qualità degli esami. La sensibilità del clisma è del 55-95%.

- **La colonscopia virtuale**

- È una tecnica radiologica di recente introduzione che unisce la procedura del clisma con doppio contrasto alla TC tridimensionale al fine di ottenere una ricostruzione dell'intestino crasso che consente una sensibilità, in mani esperte, simile a quella della colonscopia.

Esami diagnostici

- **L'ecografia addominale**

- Può consentire di visualizzare anche la lesione primitiva e i suoi rapporti con gli organi contigui, ma, in generale, non ha ruolo per la valutazione di T e di N dal momento che non modifica l'approccio terapeutico. È indicata per la ricerca di metastasi epatiche dove può avere, in mano a operatori esperti, una sensibilità superiore alla TC.

- **TC**

- Ca del retto: fondamentale per valutare l'estensione locale della malattia. Ha un'accuratezza elevata (77-100%): del 33-77% su T e del 22-73% su N. La maggior accuratezza si osserva negli stadi avanzati della malattia: 81% negli stadi C e D, mentre solo 17% negli stadi B.
- Tumori del colon e del retto la TC addome trova inoltre indicazione per la ricerca di metastasi epatiche e linfonodali. La valutazione polmonare per definire la presenza/assenza di metastasi polmonari può invece essere effettuata anche solo con radiografia toracica, anche se la TC presenta una maggiore sensibilità.

Esami diagnostici

- **Marcatori tumorali**

- Sono stati effettuati molti sforzi per individuare marcatori in grado di consentire una diagnosi precoce di carcinoma del colon-retto, ma nessuno di quelli impiegati è risultato specifico.
- Il più diffusamente impiegato è il *CEA* (antigene carcinoembrionario) che può essere utile nella stadiazione preoperatoria, nel follow-up postresezione e nella valutazione della risposta terapeutica nei casi in cui sia elevato alla diagnosi, ma non riveste alcun ruolo nella diagnosi precoce avendo una bassa sensibilità e specificità. Elevati valori di *CEA* alla diagnosi rivestono un ruolo prognostico negativo.
- Marcatori più recenti come il *CA19-9* possono svolgere anch'essi

Riassumendo: carcinoma del colon

- St. I: solo intervento poi follow-up
- St. II: intervento, chemioterapia adiuvante per 6 mesi in alcuni sottogruppi (T4, perforazione, G3, MSI assente)
- St. III: intervento, poi chemioterapia adiuvante per 6 mesi
- St. IV: diverse strategie a seconda che le metastasi siano;
 - Asportabili in maniera radicale: intervento poi eventuale CT

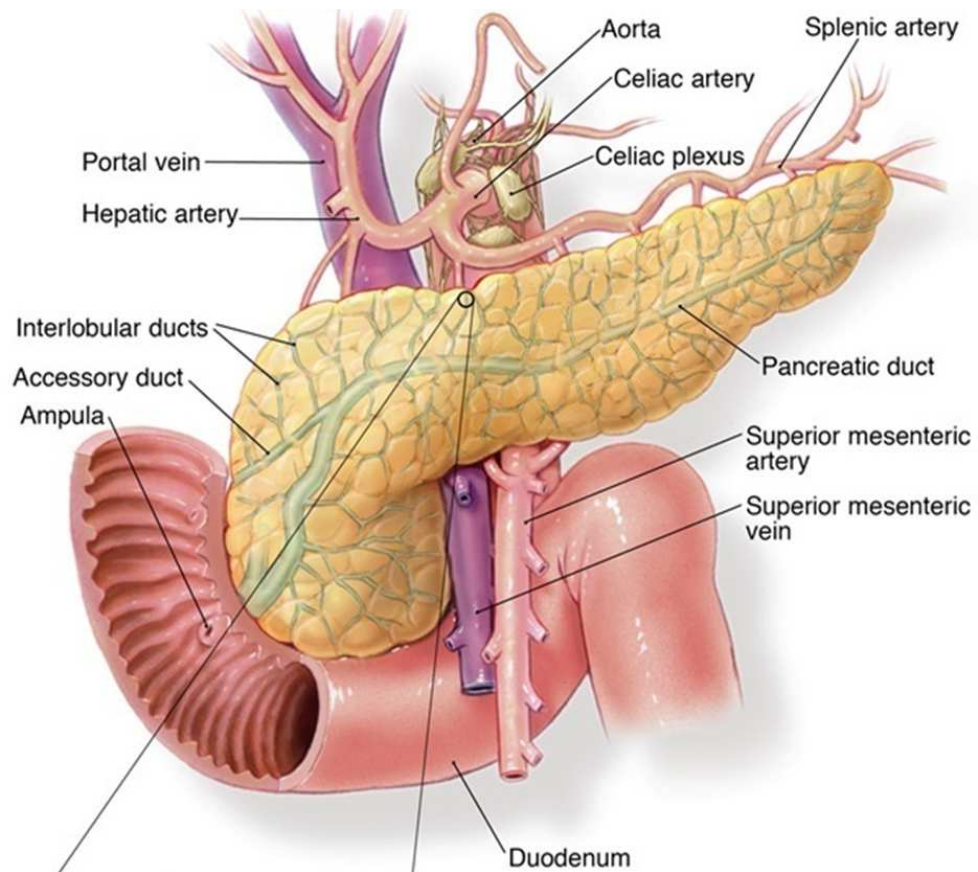


Riassumendo: carcinoma del retto

- St. I: solo intervento poi follow-up
- St. II-III: chemio-radioterapia pre-operatoria poi intervento sul residuo:
 - Aumento sopravvivenza
 - Aumento chirurgia conservativa
 - Meglio tollerata della chemioradioterapia post-operatoria
- St. IV: diverse strategie a seconda che le metastasi siano;
 - Asportabili in maniera radicale: intervento poi eventuale CT
 - Potenzialmente asportabili in maniera radicale:



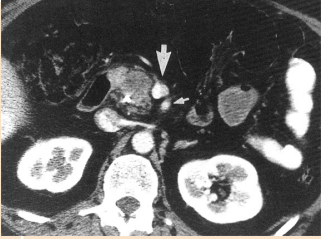
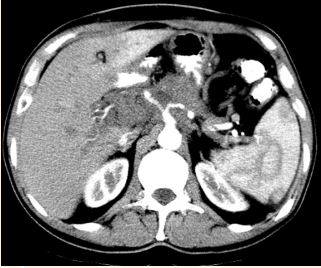

Tumori del pancreas esocrino



Sopravvivenza

- Si tratta di una delle neoplasie a prognosi più infausta: solo il 5% degli uomini e il 6% delle donne risultano vivi a 5 anni, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni.
- La rapidità dell'evoluzione della malattia colloca la grande maggioranza degli esiti negativi entro i primi mesi dalla diagnosi.
- Conseguentemente la speranza di vita nei sopravvissuti si allunga sensibilmente man mano che la data di diagnosi si allontana nel tempo: la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni passa infatti al 22% per i pazienti vivi a un anno dalla diagnosi e al 65% e 80% rispettivamente a 3 e 5 anni dalla diagnosi.
- Non si osservano differenze tra le diverse aree geografiche nazionali.

Carcinoma pancreatico by stage

Stadio	% alla diagnosi	Sopravvivenza a 5 anni %
Localizzato 	8	22
Localmente avanzato/ Non resecabile 	27	9
Metastatico 	53	2

Fattori di rischio

- **Fattori demografici**
 - Età
 - Sesso maschile
 - Origine etnica (razza nera)
- **Fattori ambientali e stili di vita**
 - Fumo di sigaretta
 - Dieta (alto introito di grassi e calorie), obesità
 - Esposizione occupazionale (lavorazioni della gomma, del metallo, del carbone, dell'industria legnaria, petrolchimica e l'esposizione a solventi, benzidina, naftilamine)
- **Fattori genetici o malattie associate**
 - Pancreatiti (croniche ed ereditarie)
 - Diabete mellito
 - Familiarità
 - Sindrome di Peutz-Jeghers
 - Sindrome del BRCA2
 - HNPCC
 - Sindrome atassia-teleangectasia
 - Sindrome del melanoma atipico familiare

Istopatologia

- Sede
 - Testa: 75%
 - Corpo: 15%
 - Coda: 10%
- Istologia
 - Adenocarcinomi di origine duttale (90%)
 - abbondante stroma fibroso che può rappresentare oltre il 50% della massa tumorale e che conferisce l'aspetto di massa duro-ligneo (scirro), con margini non ben definiti e con tendenza a infiltrare le strutture circostanti; frequentemente si associano fenomeni di pancreatite.
 - La variante cistica dell'adenocarcinoma duttale, dovuta a ectasie o a degenerazione cistica del dotto pancreatico, va differenziata dagli *adenocarcinomi mucinoso-cistici* e dai tumori *papillari intraduttali*, varianti a prognosi migliore.

Storia naturale (1)

- Tende a rimanere silente fino a che non coinvolge le strutture anatomiche circostanti.
- Localizzazioni *cefaliche*:
 - Compressione/infiltrazione precoce del **coledoco** o dell'**ampolla di Vater** → ittero ostruttivo e dilatazione della colecisti
 - Compressione/infiltrazione precoce del **duodeno** → riduzione del lume dell'organo/ulcerazione della mucosa.
 - Compressione o infiltrazione dei **grossi vasi retropancreatici** (vena mesenterica superiore e vena porta → ipertensione portale e/o di trombosi neoplastica) e delle radici nervose.
- Localizzazioni del *corpo* e della *coda*:
 - Può rimanere silente più a lungo, sviluppandosi nello **spazio retropancreatico** e verso la colonna vertebrale
 - Coinvolgimento per **contiguità** della milza, stomaco, surrene sinistro e colon.

Storia naturale (2)

- Metastasi *linfonodali* precoci e frequenti a causa della ricca rete linfatica intrapancreatica (linfonodi peripancreatici, gastrici, mesenterici, omentali, porto-cavali ed epatici).
- Diffusione *ematogena*:
 - epatica, frequente soprattutto nelle localizzazioni del corpo e della coda pancreatica a causa dell'invasione della vena splenica
 - polmonare,
 - ossea,
 - carcinosi peritoneale.

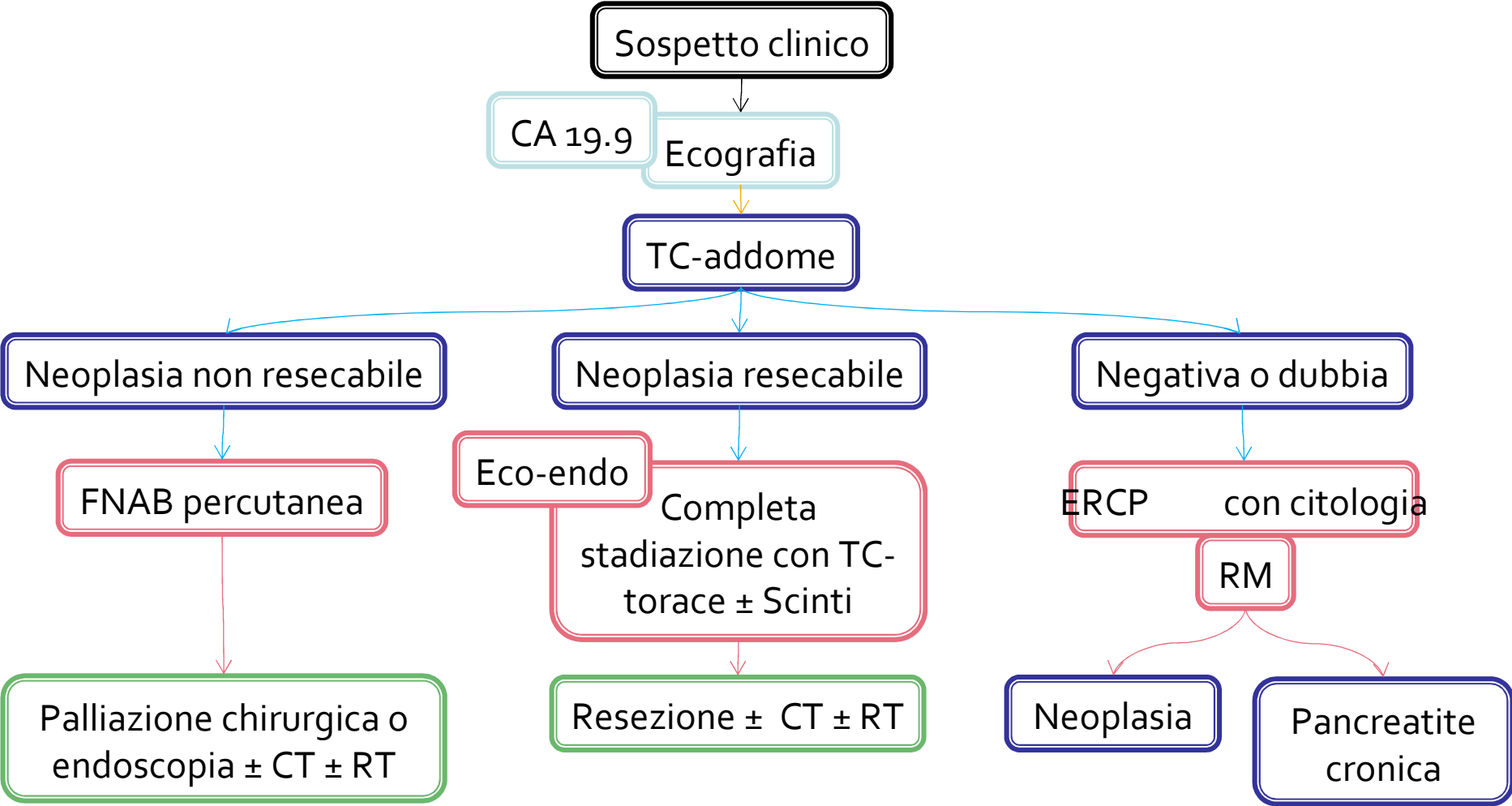
Quadro clinico (1)

- Per le localizzazioni alla *testa* pancreatica:
 - comparsa rapidamente progressiva di ittero ostruttivo e grave
 - dolore gravativo, ingravescente, ai quadranti centrali addominali, con irradiazione posteriore, talvolta a "barra"
 - malassorbimento, steatorrea
 - prurito, feci ipoacoliche, urine ipercromiche.
- Per le localizzazioni al *corpo* o alla *coda*:
 - vaghi dolori addominali talvolta con irradiazione posteriore, di lunga durata
 - dolore più frequentemente riferito ai quadranti addominali centrali con irradiazione sinistra.

Quadro clinico (2)

- Comuni a tutte le localizzazioni:
 - perdita di peso grave
 - sindrome astenia-anoressia-cachessia
 - depressione severa o ansietà
 - diagnosi de novo di diabete mellito o scompenso di un diabete già noto
 - epatomegalia o massa addominale palpabile
 - riscontro strumentale caratteristico.

Diagnosi



Indagini diagnostiche

Indagine	Sensibilità %	Specificità %	Valore predittivo positivo %	Valore predittivo negativo %
Ecografia	74	84	78	79
TC con mdc	79	64	76	78
ERCP*	95	90	87	97

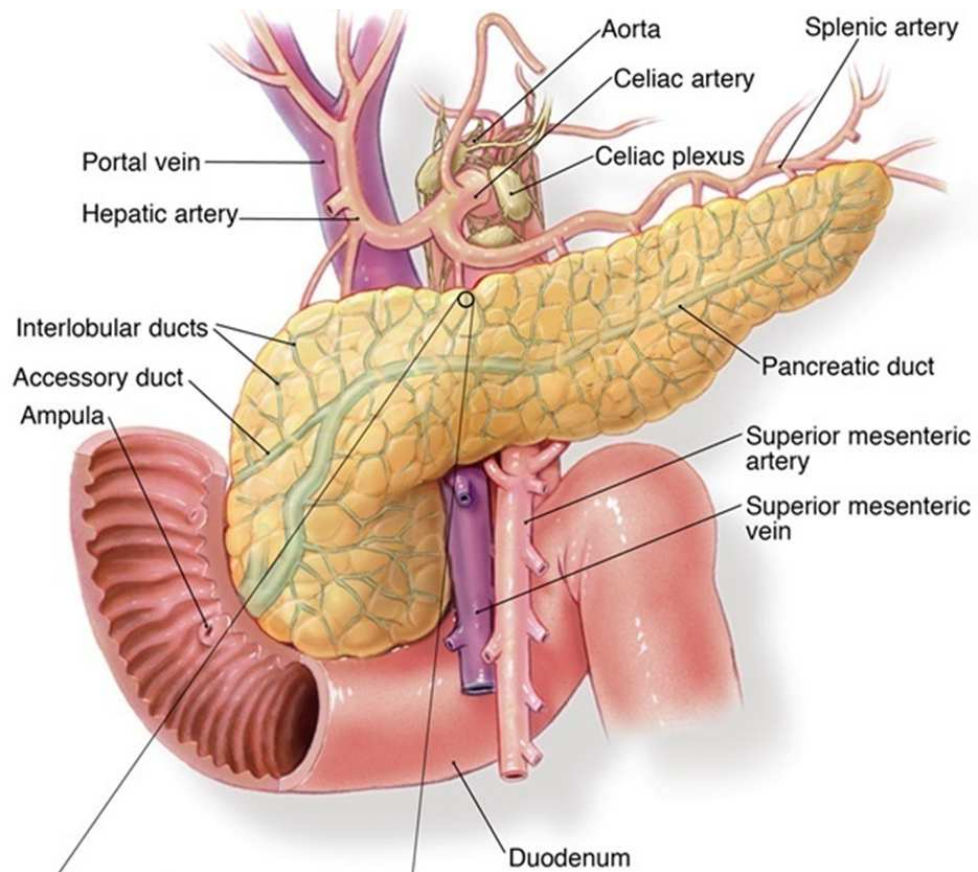
*Colangiopancreatografia retrograda endoscopica

Strategia terapeutica

Stadio	Terapia
Stadio I	Chirurgia radicale Se N+ o R1+, è indicata la valutazione di una chemioterapia con FU o gemcitabina o chemio-radioterapia
Stadio II	Dove la chirurgia è possibile, intervento seguito da chemioterapia adiuvante o chemio-radioterapia, come indicato per gli stadi I. Chemioterapia neoadiuvante (?) seguita da chirurgia se risposta. Nei casi non suscettibili di resezione radicale, chirurgia palliativa e by-pass biliodigestivo seguiti da chemio-radioterapia
Stadio III	Chemio-radioterapia o chemioterapia
Stadio	Chemioterapia palliativa

IV

Tumori del pancreas endocrino



Diagnostica: la clinica

- Queste neoplasie secernono molecole in quantità variabile, i cui effetti biologici si rendono visibili solo nel 30% dei casi.
- Il quadro sintomatologico si può configurare nelle classiche sindromi da iperincrezione ormonale, oppure apparire più sfumato e sfuggente.
- Ne consegue un ritardo diagnostico, variabile da pochi mesi ad alcuni anni, con un peggioramento della prognosi

Classificazione clinica

BIOLOGICAMENTE ATTIVI
(funzionanti):



**Capaci di provocare una
sindrome specifica**

BIOLOGICAMENTE INATTIVI
(non funzionanti):

bassi o assenti livelli di peptidi circolanti
peptidi biologicamente inattivi
concomitante secrezione di anatagonisti



**Incapaci di provocare una
sindrome specifica**

Sindrome da carinoide

- TIPICA (95%)
 - Flush (90%: rosa-rosso, faccia e porzione superiore del tronco, di breve durata, scatenata da alcool o altri cibi)
 - diarrea (70%: secretoria, alterata motilità, linfangectasie, dismicrobismo)
 - dolore addominale (40%)
 - valvulopatia (40-45%)
 - telangiectasie (25%)
 - broncospasmo (15%)

Sindrome da carinoide

- ATIPICA (5%)
 - Flash (porpora, duraturo, al volto, porzione superiore tronco e arti, senza scatenamento da parte di cibi)
 - cefalea
 - lacrimazione
 - ipotensione
 - edema cutaneo
 - broncospasmo

Sindrome da carinoide

- Conseguenza dell'azione sinergica di peptidi e amine (5HT, Kinine, Kallicreina, istamina, PGs, sostanza P) rilasciati dal tumore direttamente nel circolo sistemico (by-pass del filtro epatico e della circolazione arteriosa polmonare).

Crisi da carcinoide

- Complicanza potenzialmente letale della sindrome da carcinoide che può occorrere spontaneamente o più frequentemente essere precipitata da procedure anestesiológicas, interventistiche, o terapeutiche che producano lisi tumorale con conseguente rilascio nel circolo sistemico di grandi quantità di amine.
 - Ipotensione (rara ipertensione)
 - tachiaritmie
 - broncospasmo
 - flushing
 - acidosi

Prevenzione: infusione endovenosa continua di Octreotide (50µg/h a partire da 12 ore prima sino ad almeno 48 h dopo la manovra chirurgica

Altre manifestazioni cliniche

Tumore	Manifestazioni cliniche
Insulinoma	Ipoglicemia a digiuno, confusione mentale, anomalie del comportamento
Gastrinoma (sdr Zollinger- Ellison)	Ulcere peptiche recidivanti, diarrea
Glucagonoma	Eritema necrolitico migrante, diabete, diarrea, trombosi venosa, anemia
VIPoma	Diarrea secretoria, ipopotassiemia, acidosi metabolica
Somatostatinoma	Dispepsia, diabete mellito, colelitiasi,
PPoma	Nessuna
Neurotensinoma	Nessuna
GHRHoma	Acromegalia
Secrezione ectopica di ACTH	Sindrome di Cushing
PTHoma	Ipercalcemia

Diagnostica di laboratorio

- Dosaggio cromogranina A (CgA)
- Dosaggio enolasi neuro specifica (NSE)
- Dosaggio dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA)

Insulinoma	↓ glicemia, ↑ insulina, peptide C, proinsulina
Gastrinoma	↑ gastrina a digiuno
Glucagonoma	↑ glucagone
VIPoma	↑ VIP
Somatostatinoma	↑ somatostatina
PPoma	↑ PP
Neurotensinoma	-
GHRHoma	↑ GHRH
Secrezione ectopica di	↑ ACTH, CRH
PTHoma	↑ PTH

Dosaggio Cg A

VANTAGGI

- Indipendente dalla sede del tumore
- Facile da eseguire
- Correlazione con l'estensione della malattia
- Monitoraggio della terapia medica

SVANTAGGI

- È necessario eseguire altri test per formulare una diagnosi

FALSI POSITIVI: attività fisica intensa - farmaci (inibitori pompa protonica - calcioantagonisti- β -bloccanti) - Ipertensione Arteriosa - Morbo Di Parkinson - Gravidanza

Dosaggio NSE

VANTAGGI

- Facile da eseguire
- Indipendente dalla sede del tumore
- Non influenzato dalla eventuale attività secernente
- monitoraggio della terapia e follow-up

SVANTAGGI

- Bassa sensibilità
- Generalmente elevato nei GEP scarsamente differenziati

Dosaggio 5-HIAA

VANTAGGI

- Test facile da eseguire
- Valutazione estensione della malattia
- Specifici i NET sindromici

SVANTAGGI

- Necessarie restrizioni farmacologiche ed alimentari (falsi positivi)

FALSI POSITIVI: alimenti ricchi in serotonina – farmaci (paracetamolo, salicilati, L-dopa)

Diagnostica strumentale

- EGDS: localizzazione e tipizzazione
- ECOENDOSCOPIA:
 - In grado di localizzare lesioni di piccole dimensioni
 - Identificazione di forme sottomucose
 - Valutazione dell'interessamento linfonodale
- TC: valutazione estensione della malattia
- RM: valutazione rapporti con sistema vascolare
- PET: ridotta captazione nei tumori a basso indice proliferativo

Diagnostica strumentale: octreoscan

VANTAGGI

- Accurata localizzazione anatomica della lesione
- Scansione “whole body”
- Predittivo di risposta alla terapia con analoghi della somatostatina

SVANTAGGI

- Non identifica i tumori che non esprimono i recettori della somatostatina

Terapia

**NET a bassa proliferazione
(Ki-67 < 5%)**



**TERAPIA BIOLOGICA
Analoghi della Somatostatina**



**CHEMIOTERAPIA
in caso di progressione**

**NET a alta proliferazione
(Ki-67 > 5%)**



**CHEMIOTERAPIA
TERAPIA TARGETED**