

## Terapia chirurgica dei tumori neuroendocrini ben differenziati del polmone

N. DADDI, M. URBANI, A. SEMERARO, R. CAPOZZI, G. SCARPELLI, N. AVENIA,  
F. PUMA, P. FEROLLA, R. RIBACCHI, G. DADDI

**RIASSUNTO: Terapia chirurgica dei tumori neuroendocrini ben differenziati del polmone.**

N. DADDI, M. URBANI, A. SEMERARO, R. CAPOZZI, G. SCARPELLI,  
N. AVENIA, F. PUMA, P. FEROLLA, R. RIBACCHI, G. DADDI

*L'albero bronchiale rappresenta la più frequente sede di origine di tumori carcinoidi (circa 25% del totale). Essi rappresentano il primo stadio nella differenziazione dei tumori neuroendocrini del polmone che va da neoplasie a bassa malignità (carcinoidi) sino a forme estremamente aggressive come il microcitoma. La diagnosi delle forme ben differenziate (carcinoidi) parte dalla sintomatologia di presentazione, rappresentata prevalentemente da sintomi di tipo respiratorio ostruttivo nelle sole forme centrali, mentre le forme periferiche tendono ad essere scoperte accidentalmente e tardivamente in quanto asintomatiche. Sindromi paraneoplastiche cliniche o subcliniche sono presenti in una minoranza di casi.*

*L'iter diagnostico include la TC multislice, l'endoscopia bronchiale e l'Octreoscan con Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) del torace. Un possibile contributo può essere in un immediato futuro quello della PET-TC con 5-idrossitriptofano (5-HTP) e con (68), Ga-DOTA-D-Phe(1)-Tyr(3)-ocreoide (DOTATOC), ancora disponibili solo in pochissimi centri, e dalle tecniche di eco-broncoscopia (EBUS), broncoscopia a fluorescenza e broncoscopia virtuale.*

*La terapia di elezione è, ove possibile, chirurgica e deve corrispondere di principio ai criteri di radicalità oncologica: quindi, resezione standard associata a linfadenectomia. La terapia medica si pone invece l'obiettivo di trattare le forme associate ad ipersecrezione e di controllare la proliferazione tumorale nelle forme associate a diffusione metastatica e/o inoperabili.*

**SUMMARY: Surgical treatment of well differentiated neuroendocrine tumours of the lung.**

N. DADDI, M. URBANI, A. SEMERARO, R. CAPOZZI, G. SCARPELLI,  
N. AVENIA, F. PUMA, P. FEROLLA, R. RIBACCHI, G. DADDI

*The bronchial tree represents the most frequent site of origin of carcinoids (around 25% of the total). The spectrum of differentiation of lung neuroendocrine tumors ranges from low-malignancy (carcinoids) to highly aggressive forms (small cell lung carcinoma). Diagnostic and therapeutic strategies therefore vary greatly. In well differentiated tumors (carcinoids) signs and symptoms are related to the airways obstruction in central forms, while peripheral forms are mostly discovered accidentally if asymptomatic. Clinical or subclinical paraneoplastic syndromes are associated in a minority of cases.*

*Diagnostic work-up includes CT multislice, bronchial endoscopy and Octreoscan with chest Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Further contribute may be added by the (68), Ga-DOTA-D-Phe(1)-Tyr(3)-ocreoide (DOTATOC) and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) PET-CT, at present available only in a few centres, and by endobronchial ultrasound (EBUS), fluorescence bronchoscopy and virtual bronchoscopy.*

*Surgery is the treatment of choice, while medical therapy is useful to treat the hypersecretion in paraneoplastic syndromes and to control tumor proliferation in metastatic or/and inoperable disease.*

KEY WORDS: Carcinoid - Tumori neuroendocrini - Polmone - Chirurgia.  
Carcinoid - Neuroendocrine tumors - Lung - Surgery.

## Introduzione

La categoria dei tumori neuroendocrini del polmone comprende, secondo la Classificazione di Travis (WHO, 1999), neoplasie a vario grado di differenziazione, da forme ben differenziate come il carcinoid polmonare tipico (TC) ed atipico (AC) a forme scarsamente differenziate come il carcinoma

anaplastico a grandi cellule (LCNEC) e il carcinoma a piccole cellule o microcitoma (SCLC) (1).

Sebbene la prevalenza dei tumori neuroendocrini del polmone ben differenziati sia stimata attorno al 2% delle neoplasie polmonari, qualora si consideri l'intera differenziazione neuroendocrina e le forme a parziale differenziazione neuroendocrina appare evidente come la prevalenza di questo sottogruppo aumenti notevolmente sino a costituire uno dei tre istotipi più frequenti (2, 3). I carcinomi polmonari permangono peraltro quelli a maggiore incidenza nella popolazione in generale, costituendo ancora la prima causa di decesso per neoplasia (4). La diagnosi di differenziazione neuroendocrina è tuttavia difficile in particolare nelle forme meno differenziate e nelle forme miste. In considerazione della relativa mancanza di specificità di alcuni dei marcatori 'pan-neuroendocrini' nelle neoplasie polmonari (in particolare NSE e PGP 9.5), l'utilizzo di un panel di anticorpi può incrementare sensibilità e specificità nella diagnosi di differenziazione neuroendocrina, cruciale nelle forme meno differenziate (5, 6).

Il carcinoma tipico è più comune nella forma centrale e ha diametro medio generalmente inferiore a quello del carcinoma atipico. La forma periferica ha dimensioni sovente inferiori alla forma centrale, verosimilmente perché spesso frutto di scoperta accidentale precoce in esami radiologici del torace praticati per cause diverse. Esiste localizzazione preferenziale a destra, in particolare, nel lobo medio (5).

La sintomatologia più comune è correlata alla presenza di ostruzione bronchiale con fenomeni flogistici ricorrenti localizzati sempre nella medesima sede, segni e sintomi di bronco-ostruzione, tosse con emoftoe (3, 5, 7). La sindrome da carcinoma (flushing, colorito cutaneo caratteristico, diarrea) è rara (2-3%), ma diviene frequente (87% dei casi) quando vi sono metastasi epatiche (5). Si possono, inoltre, osservare lesioni endocardiche e miocardiche da ispessimento fibroso con danni valvolari causate da ipersecrezione di 5-idrossitriptamina (5-HT) a carico delle cavità sinistre, contrariamente a quanto accade nei carcinomi digestivi dove le lesioni si manifestano nelle cavità destre a seguito di metastasi epatiche. La sindrome da carcinoma può essere occasionalmente scatenata da biopsie broncoscopiche, trattamento laser oppure da manipolazioni chirurgiche. Altre sindromi paraneoplastiche sono la sindrome di Cushing e l'acromegalia (3, 5).

La terapia di elezione è, ove possibile, chirurgica e deve corrispondere, di principio, ai criteri di radicalità oncologica: quindi, resezione standard associata a linfadenectomia (7, 10). Ciò sia perché non sempre

è possibile documentare, soprattutto nelle forme periferiche, l'esatta natura della lesione (TC o AC?), sia per la relativa frequenza delle metastasi linfonodali (sino al 20% per i TC e tra 40-70% per gli AC).

## **Casistica personale**

Nella nostra casistica l'impatto maggiore sulla sopravvivenza è stato correlabile nell'ordine ai seguenti fattori: sottotipo istologico, coinvolgimento linfonodale e tipo di resezione chirurgica (Tabb.1 e 2). La diagnosi differenziale tra forme tipiche ed atipiche è argomento controverso; infatti la casistica riportata in Tabella 1 risulta dalla revisione fatta da uno degli autori (R.R.) sulla base degli attuali criteri di classificazione WHO (Tab. 3) (1). A seguito di ciò alcuni casi, precedentemente attribuiti alle forme tipiche, sono stati compresi nelle forme atipiche (10). Questo ha comportato una modificazione delle percentuali di metastatizzazione linfonodale nei due gruppi (TC e AC) rispetto a quanto precedentemente riportato.

## **Conclusioni**

In considerazione dell'elevata percentuale di diffusione linfatica alla diagnosi, la strategia chirurgica deve prevedere l'esecuzione di interventi 'maggiori' (lobectomia o, se sussistono le indicazioni, sleeve lobectomy) in associazione alla linfadenectomia anche nei tumori neuroendocrini polmonari ben differenziati (10). Ciò in contrasto con l'orientamento di taluni che ritengono sufficiente la resezione endoscopica laser per le forme ad esclusivo sviluppo endobronchiale.

Questo orientamento non è da noi condiviso poiché sono dimostrati residui sottomucosi di neoplasia ed inoltre, nei casi operabili, manca la possibilità di valutare i linfonodi. Pertanto tale metodica è da considerare palliativa, utile in pazienti con alterazioni gravi della funzionalità cardio-respiratoria oppure propeudeica ad intervento chirurgico: in quest'ultimo caso consente la valutazione esatta della topografia lesionale e la toilette delle secrezioni ristagnanti nell'albero bronchiale distale (8, 9). Analogamente da proscrivere le enucleazioni e le broncotomie, da noi saltuariamente utilizzate sino alla fine degli anni Ottanta con recidive dopo cinque anni.

Infine per la presenza di recidive anche a distanza di molti anni dall'intervento chirurgico (sino a quindici anni, con un aumento oltre il decimo anno per il carcinoma tipico), il follow-up deve essere accurato e protratto anche nelle forme ben differenziate (10). Nel caso del carcinoma atipico va considerato che solo il 56% dei pazienti sopravvive a 5 anni e quindi il follow up deve essere, anche in caso di radicalità chirurgica, particolarmente accurato (7,10).

TABELLA 1 - CASISTICA CLINICA E ANATOMO-PATOLOGICA (OTTOBRE 1983-AGOSTO 2007).

|                               | CARCINOIDE TIPICO (TC) |                    | CARCINOIDE ATIPICO (AC) |                    |
|-------------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| Pazienti, n                   | 103                    |                    | 24                      |                    |
| Sesso M/F                     | 50/54                  |                    | 12/11                   |                    |
| Età, anni (media±DS)          | 55±15                  |                    | 65±10                   |                    |
| Fumo                          | 53.3% (55/103 pz.)     |                    | 54.1% (13/24 pz.)       |                    |
| Centrale                      | 49.5% (51 pz.)         |                    | 62.5% (15 pz.)          |                    |
| Periferico                    | 50.5% (52 pz.)         |                    | 37.5% (9 pz.)           |                    |
|                               | SN<br>52% (54 pz.)     | DX<br>47% (48 pz.) | SN<br>46% (11 pz.)      | DX<br>54% (13 pz.) |
| Lobo superiore                | 31                     | 17                 | 5                       | 4                  |
| Lobo medio                    | ---                    | 21                 | ---                     | 3                  |
| Lobo inferiore                | 23                     | 10                 | 6                       | 6                  |
| Trachea                       | 1% (1 pz.)             |                    | ---                     |                    |
| Dimensioni lesione (media±DS) | 2.29±1.02 cm           |                    | 2.61±1.08 cm            |                    |
| Interessamento linfonodale    | 14.5% (15/103 pz.)     |                    | 16.6% (4/24 pz.)        |                    |

(M) maschio; (F) femmina; (DS) deviazione standard, (pz) pazienti.

TABELLA 2 - CASISTICA CHIRURGICA (OTTOBRE 1983-AGOSTO 2007).

|  | CARCINOIDE TIPICO (TC) | CARCINOIDE ATIPICO (AC) |
|--|------------------------|-------------------------|
| Disostruzione laser                            | ---                    | 2                       |
| Enucleazione                                   | 2                      | ---                     |
| Resezione segmentaria e wedge resection        | 9                      | 1                       |
| Resezione-anastomosi tracheale                 | 1                      | ---                     |
| Resezione-anastomosi bronchiale                | 1                      | ---                     |
| Lobectomia con resezione-anastomosi bronchiale | 11                     | 1                       |
| Lobectomia                                     | 65                     | 18                      |
| Bilobectomia                                   | 10                     | 1                       |
| Pneumonectomia                                 | 4                      | 1                       |
| <b>TOTALE</b>                                  | <b>103</b>             | <b>24</b>               |

TABELLA 3 - CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEI CARCINOIDI POLMONARI SECONDO TRAVIS E COLL (1).

|                         |  |
|-------------------------|--|
| CARCINOIDE TIPICO (TC)  | Un tumore carcinoide con meno di 2 mitosi per 2 mm <sup>2</sup> e assenza di necrosi |
| CARCINOIDE ATIPICO (AC) | Un tumore carcinoide con 2-10 mitosi per 2 mm <sup>2</sup> e/o foci di necrosi       |

## **Bibliografia**

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, WHO International Histological Classification of Tumors, IARC Press, Lyon 2004.
2. Hage R, de la Riviere AB, Seldenrijk CA, van den Bosch JM. Update in pulmonary carcinoid tumors: a review article. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):697-704.
3. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999;5(4):211-9.
4. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. International Agency for Research on Cancer (WHO) and the International Association of Cancer Registries. Edited by Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Teppo L. and Thomas D.B. IARC Scientific Publications No.155 link: <http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/ci5v8/index.php>.
5. Ferolla P, Faggiano A, Avenia N, Milone F, Masone S, Giampaglia F, Puma F, Daddi G, Angeletti G, Lombardi G, Santeusano F, Colao A. Epidemiology of non-gastroenteropancreatic(neuro)endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):1-6.
6. Papotti, M, Croce S, Macrì L, Funaro P, Pecchioni C, Schindler M, Bussolati G, Path FRC 2000 Correlative Immunohistochemical and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Analysis of Somatostatin Receptor Type 2 in Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Diagn Mol Pathology* 2000; 9: 47-57.
7. Martini N, Zaman MB, Bains MS, Burt ME, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ. Treatment and prognosis in bronchial carcinoids involving regional lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1):1-6; discussion 6-7.
8. Chughtai TS, Morin JE, Sheiner NM, Wilson JA, Mulder DS. Bronchial carcinoid—twenty years' experience defines a selective surgical approach. *Surgery* 1997; 122(4):801-8.
9. Brox HA, Risse EK, Paul MA, Grunberg K, Golding RP, Kunst PW, Eerenberg JP, van Mourik JC, Postmus PE, Mooi WJ, Sutedja TG. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carcinoids. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133(4):973-8.
10. Daddi N, Ferolla P, Urbani M, Semeraro A, Avenia N, Ribacchi R, Puma F, Daddi G. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(4):813-7.