

LA CHIRURGIA DEI NET DEL PANCREAS: OPERARE SEMPRE, OPERARE TUTTI?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Introduzione ed epidemiologia

I tumori neuroendocrini del pancreas (Pan-NEN) rappresentano circa il 3% di tutte le neoplasie pancreatiche, con un'incidenza pari a 0.2/100.000 abitanti ogni anno. Tale dato epidemiologico sembra, però, sottostimare la reale prevalenza di tali lesioni, che è cresciuta in maniera esponenziale grazie al vasto utilizzo di tecniche di *imaging*, come TC e RM, soprattutto per il *follow-up* di altre neoplasie. Uno studio recente ha, infatti, evidenziato come sia aumentata di più del 700% l'incidenza di lesioni neuroendocrine asintomatiche, < 2 cm, scoperte incidentalmente. Questo ha determinato un aumento dell'incidenza e, conseguentemente, della **prevalenza** di tali lesioni, che si aggira, stando alle stime autoptiche, attorno al **3% della popolazione generale**. Sulla base di tali premesse nasce, per il chirurgo, un problema legato all'**appropriatezza dell'indicazione chirurgica**, che dovrebbe, quindi, tener conto del bilancio tra rischio chirurgico e beneficio della chirurgia stessa in termini di sopravvivenza. La chirurgia pancreatica, infatti, è gravata da un elevato tasso di **complicanze** post-operatorie (30-40%) e da una mortalità che in centri ad alto volume si aggira attorno al 2%.

Dal punto di vista oncologico, la maggior parte dei Pan-NEN ha comportamento biologico meno aggressivo rispetto all'adenocarcinoma duttale e **sopravvivenza mediana di circa il 40-50% a 5 anni**. Questo comporta una maggiore difficoltà nella selezione dei pazienti da sottoporre a intervento chirurgico, in quanto, da un lato, la prognosi migliore ha portato ad allargare le indicazioni anche ai pazienti con malattia avanzata, dall'altro, pazienti con lesioni incidentali o piccole rischiano di essere sottoposti a *overtreatment*. Esistono, tuttavia, fattori che ci aiutano a capire quando la chirurgia ha la corretta indicazione.

Tumori endocrini resecabili

La resecabilità di una lesione pancreatica con un intervento macroscopicamente radicale presuppone l'assenza di metastasi a distanza e di coinvolgimento dei grossi vasi, in particolare vena e arteria mesenterica superiore. **Non tutti i tumori endocrini, però, necessitano in maniera assoluta di intervento chirurgico**. Nel decidere la strategia terapeutica migliore, che comprende la chirurgia, il *follow-up* e le terapie sistemiche, bisogna tener conto dei **fattori prognostici**:

1. la presenza o meno di **sintomi**: recenti studi hanno evidenziato come l'assenza di sintomi, cioè la scoperta "incidentale" della lesione pancreatica, sia un fattore prognostico positivo per la sopravvivenza a lungo termine;
2. il **criterio dimensionale**: ha assunto nel corso dell'ultimo decennio un valore prognostico fondamentale nella scelta della terapia. Infatti, la probabilità di dare metastasi (sia linfonodali che a distanza) è < 10% per lesioni ≤ 2 cm, ma aumenta con l'aumentare delle dimensioni della lesione primitiva, in particolare neoplasie > 2 cm presentano metastasi linfonodali nel 20% dei casi, percentuale che aumenta fino al 50% nelle lesioni > 4 cm.
3. Il **grading** di malattia, espresso come Ki-67 è il più importante fattore prognostico per la sopravvivenza: in particolare, un Ki67 < 3% è associato a prognosi favorevole, mentre al suo aumentare aumenta il rischio di recidiva o metastasi a distanza. Anche il *grading* di malattia è strettamente correlato alla dimensione della lesione primitiva: circa l'80% delle lesioni < 2 cm mostra basso indice proliferativo. Di conseguenza, **la biopsia della lesione assume un ruolo fondamentale** nella scelta del tipo di trattamento.

Attualmente, le linee guida internazionali suggeriscono un atteggiamento conservativo in pazienti con lesioni scoperte incidentalmente, dimensioni ≤ 2 cm e con basso indice proliferativo. L'assenza di uno o più di questi criteri impone un trattamento chirurgico.

Il tipo di terapia chirurgica dipende dalla sede del tumore primitivo: in presenza di una lesione della testa, l'intervento di scelta sarà una duodeno-cefalo-pancreasectomia (DCP) con linfoadenectomia, mentre lesioni del corpo-coda vengono trattate con una spleno-pancreasectomia distale e linfoadenectomia.



Tumori endocrini sintomatici e/o sindromici

La diagnosi di un tumore endocrino può avvenire anche in seguito alla comparsa di sintomi, che dipendono dal tipo di ormone secreto in eccesso. I tumori endocrini cosiddetti funzionanti (F-PanNEN) rappresentano circa il 40% di tutte le neoplasie endocrine. Gastrinomi e insulinomi costituiscono la maggior parte delle lesioni endocrine funzionanti, mentre VIPomi e glucagonomi sono molto rari (esistono ancora incertezze circa la reale esistenza dei somatostatini).

La presenza di tali **lesioni sintomatiche**, sia sporadiche che nell'ambito di una sindrome poli-endocrina, **richiede un intervento chirurgico**.

Circa l'80% dei **gastrinomi** si trova all'interno del "triangolo del gastrinoma", delimitato da seconda porzione del duodeno, testa del pancreas e antro gastrico. Tali neoplasie sono caratterizzate da alto tasso di recidiva e rischio elevato di metastasi linfonodali, che talvolta rappresentano l'unica lesione visibile alle indagini radiologiche. Molto spesso queste lesioni sono multiple e di dimensioni < 1 cm. Le piccole dimensioni ne rendono a volte difficoltosa l'identificazione anche all'esame istologico definitivo. Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 50-60%. La terapia chirurgica deve essere radicale, garantire al patologo un margine sufficiente per cercare di individuare la lesione primitiva e avere un numero congruo di linfonodi per stadare la patologia. Di conseguenza, la terapia di scelta per il gastrinoma è rappresentata da una DCP secondo Whipple, cioè con antrectomia gastrica.

Gli **insulinomi** rappresentano circa il 30% delle lesioni endocrine funzionanti. Nella maggior parte dei casi si tratta di piccole lesioni benigne, ben differenziate. Soltanto il 10% degli insulinomi è maligno, con una prognosi sfavorevole. Sebbene esistano terapie mediche volte a contrastare i sintomi legati all'iperincretazione insulinica, la terapia di scelta è rappresentata dall'asportazione chirurgica, che nella maggior parte dei casi può essere eseguita con approccio laparoscopico mediante un'enucleo-resezione del nodulo funzionante. In presenza di una lesione maligna o > 2 cm, invece, è necessaria una resezione chirurgica formale con linfadenectomia.

Molto rari sono i VIPomi e i glucagonomi, molto spesso maligni, con prognosi poco favorevole. Tali neoplasie necessitano sempre di resezione chirurgica estesa.

Sebbene la maggior parte dei NEN sia sporadica, circa il 10% di essi può far parte di una forma sindromica. Tra le **sindromi ereditarie**, quelle più comuni, sebbene molto rare, sono la MEN-1 e la malattia di von Hippel-Lindau. Circa il 20-30% dei NET insorti all'interno della MEN-1 sono funzionanti, rappresentati prevalentemente dai gastrinomi, mentre i NET non funzionanti (NF-PanNET) sono più del 70% e rappresentano la principale causa di morte nei pazienti con MEN-1. Recentemente diversi autori hanno evidenziato come lesioni ≤ 2 cm possano essere trattate conservativamente, mentre in presenza di dimensioni > 2 cm è indicato un trattamento chirurgico radicale, in quanto il tasso di metastasi linfonodali è di circa il 40%. In presenza di una lesione funzionante, è sempre indicato l'approccio chirurgico, che prevede la stessa strategia operatoria dei tumori endocrini funzionanti sporadici.

La malattia metastatica

Circa il 50% dei pazienti con PanNEN presenta metastasi epatiche alla diagnosi. La presenza di una malattia metastatica, oltre ad avere un impatto negativo sulla prognosi, impone una strategia terapeutica che deve tener conto della biologia di malattia, della sede del tumore primitivo e della sede e del numero di metastasi. Il *grading* di malattia risulta anche in questo caso il principale fattore nella scelta terapeutica e in questo caso **la biopsia della metastasi epatica è di fondamentale importanza**.

L'indicazione alla **chirurgia nella malattia metastatica epatica** presuppone la presenza di una lesione con *grading* G1-G2, assenza di altre sedi di metastasi a distanza e la completa reseccabilità delle metastasi. In presenza di una malattia metastatica G1-G2, un atteggiamento chirurgico aggressivo ha mostrato beneficio, con sopravvivenza libera da malattia di circa il 50% a 5 anni.

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti si presenta alla diagnosi con metastasi epatiche non radicalmente reseccabili. Diversi studi, recentemente pubblicati, hanno evidenziato come, in questi casi, la **resezione del tumore primitivo** determini un beneficio in termini di sopravvivenza, sia complessiva che libera da progressione.

La chirurgia cosiddetta di “**debulking**” ha due finalità:

1. eliminare, qualora presenti, i sintomi da compressione locale e/o da ipersecrezione ormonale;
2. limitare le successive terapie alla sola sede di metastasi.

Il “**debulking**”, tuttavia, dovrebbe esser offerto come strategia terapeutica soltanto ai pazienti con una lesione del corpo-coda con *grading* G1-G2. Non essendo, infatti, una chirurgia radicale, il beneficio della resezione chirurgica deve essere superiore al rischio peri-operatorio. La spleno-pancreasectomia sinistra, in tal senso, è gravata da tasso di complicanze e mortalità inferiori rispetto alla DCP. In aggiunta, la presenza di un’anastomosi bilio-digestiva, dopo DCP, aumenta il rischio di ascessi epatici in caso di embolizzazione/ablazione delle lesioni epatiche metastatiche.

Bibliografia

1. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol* [2013, 20: 2815-21](#).
2. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* [2008, 19: 1727-33](#).
3. Halfdanarson T, Bamlet W, McWilliams R, et al. Risk factors for pancreatic neuroendocrine tumors: a clinic-based case-control study. *Pancreas* [2014, 43: 1219-22](#).
4. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* [2016, 103: 153-71](#).
5. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* [2017, 105: 255-65](#).
6. Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. *Eur J Surg Oncol* [2017, 43: 372-9](#).
7. Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Resection of the primary tumor followed by peptide receptor radionuclide therapy as upfront strategy for the treatment of G1-G2 pancreatic neuroendocrine tumors with unresectable liver metastases. *Ann Surg Oncol* [2016, 23 suppl 5: 981-9](#).