

TEATRO "GIAN GIACOMO ARRIGONI", S. VITO AL TAGLIAMENTO (PN)  
30 GENNAIO 2009

PRESIDENTE: ALDO INFANTINO



IN COLLABORAZIONE CON



TUMORI  
NEUROENDOCRINI  
GASTROINTESTINALI

1<sup>A</sup> SESSIONE

Moderatori: Paola Tomassetti, Tiziano Croatto

INTRODUZIONE AI NET TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

# ***Presentazione clinica***

**Franco Grimaldi**

*SOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche*

*Azienda Ospedaliero-Universitaria*

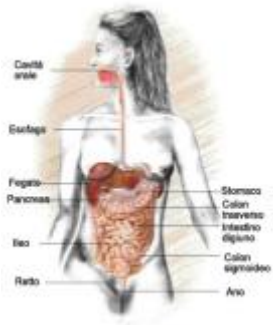
*"S. Maria della Misericordia" di Udine*

# Presentazione clinica: agenda

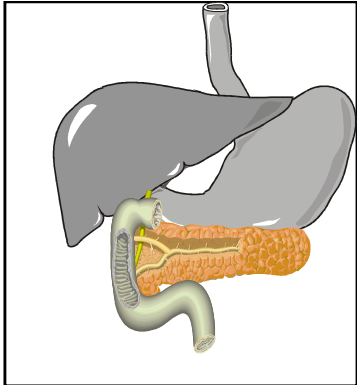
---

- Anamnesi e valutazione clinica
- GEP-NET funzionanti
- GEP-NET non funzionanti





# GEP-NET



**"FUNZIONANTI"**

20%



*ASSOCIATO a  
SINDROME CLINICA*

**"Non FUNZIONANTI"**

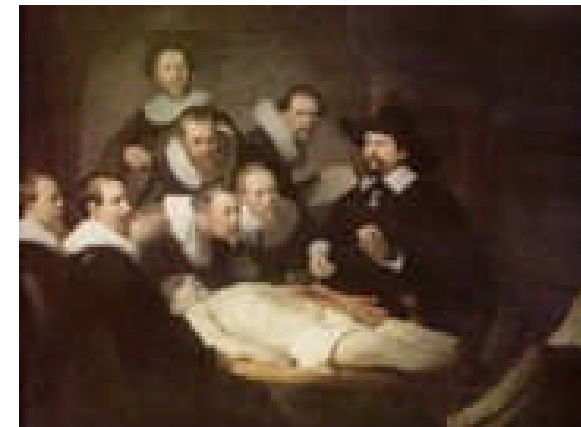
80%



*Non ASSOCIATO a  
SINDROME CLINICA*

# Presentazione clinica

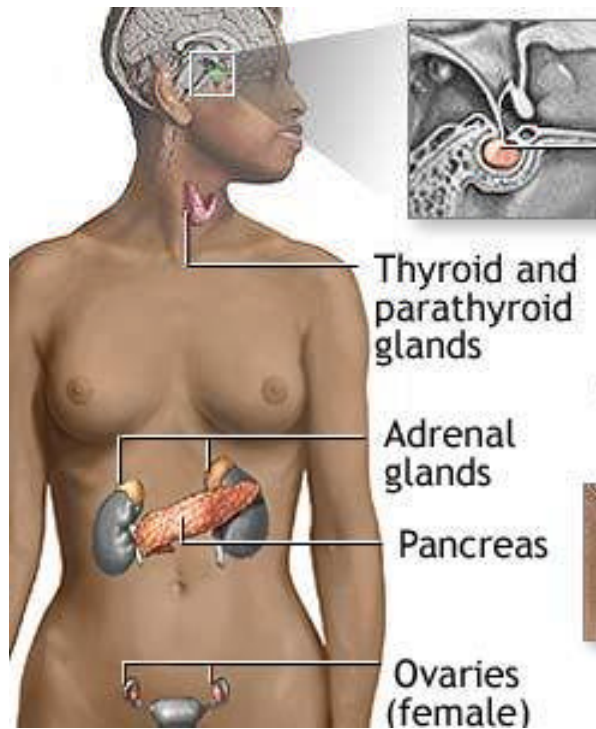
- Diagnosi radiologica fortuita
- Diagnosi fortuita in corso di intervento chirurgico per patologia di altra natura



# Presentazione clinica

- **Sindrome d'ipersecrezione ormonale**
- **Sindromi paraneoplastiche da ipersecrezione ectopica**
- **Sindromi familiari di predisposizione ereditaria: MEN, VHL, NF-1**

# MEN tipo 1



## Pituitary

- Prolactinoma (20%)
- GH and GH plus prolactin (10%)
- NF (5%)
- ACTH (2%)
- TSH and other (rare)

## Parathyroid

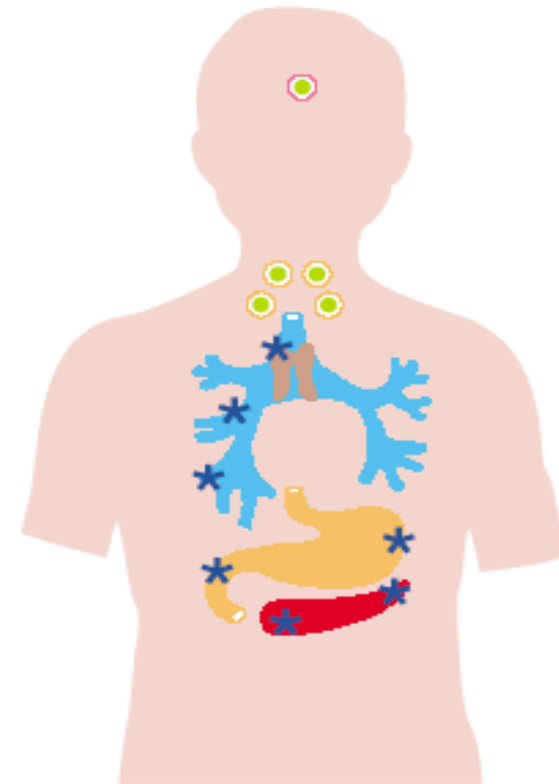
- Adenoma (90%)

## Foregut carcinoid

- NF gastric enterochromaffin-like cell tumor (10%)
- Bronchial carcinoid (2%)*
- Thymic carcinoid (2%)*

## Entero-pancreatic

- Gastrinoma (40%)*
- Insulinoma (10%)
- NF, including PP (20%)*
- Other – glucagonoma, VIPoma and somatostatinoma (2%)*



# Definizione: MEN Tipo 1 (S. Wermer)

presenza di almeno due dei tre principali tumori endocrini MEN 1 correlati.

Tumori paratiroidei

Parathyroid

Tumori ipofisari

Pituitary

Tumori entero-pancreatici

Pancreatic islet cells

**“Sindrome delle 3 P”**

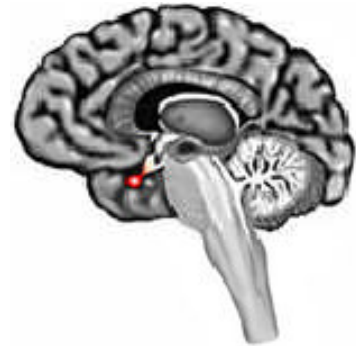
# TUMORI IPOFISARI (10-40) %)

**Prolattinoma (20%)**

**GH-secernenti (5%)**

**ACTH-secernenti (2%)**

**Non secernenti (5%)**





## **Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study**

● BRUNO VERGÈS, FRANÇOISE BOUREILLE, PIERRE GOUDET, ARNAUD MURAT, ALBERT BECKERS, GENEVIÈVE SASSOLAS, PATRICK COUGARD, BÉATRICE CHAMBE, CORINNE MONTVERNAY, ALAIN CALENDER, AND THE MEMBERS OF GROUPE D'ETUDE DES NEOPLASIES ENDOCRINIENNES MULTIPLES\*

- 85 % delle masse ipofisarie sono macroadenomi.
- Gli adenomi ipofisari nella MEN 1 sembrano avere un comportamento più aggressivo, poiché hanno una peggiore risposta al trattamento.

# Iperparatiroidismo primitivo (IPP)

- L'IPP primitivo è la più comune endocrinopatia nella MEN 1: penetranza quasi del 100%.
- L'IPP è di solito la prima espressione clinica della MEN 1 con un'età tipica d'insorgenza di 20-25 anni.
- 1-2 % di tutti i casi di IPP sono dovuti a MEN 1

# TUMORI ENTEROPANCREATICI (30-70 %)

Gastrinoma (S. di Zollinger-Ellison) (40%)

Insulinoma (10%)

Polipeptide pancreatico-secernente

Non secernenti

VIP-secernenti

Glucagonoma

Somatostatinoma

Altro

} (20%)

} (2%)

# Presentazione clinica dei GEP funzionanti

## Sindrome da carcinoide

TIPICA 95%

Flushing  
Diarrea  
Wheezing  
Fibrosi cardiaca

ATIPICA 5%

Flushing prolungato  
Cefalea  
Lacrimazione  
Broncospasmo

## Sintomatologia dei tumori GEP

### **Gastrite, duodenite, ulcera peptica ricorrente**

*Gastrinoma sporadico, sindrome di Zollinger Ellison, gastrinoma in MEN1, altri tumori secernenti gastrina*

### **Diarrea cronica**

*midgut carcinoid, carcinoide bronchiale, carcinoma midollare della tiroide, VIPoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatina, altri tumori secernenti peptidi*

### **Flushing**

*midgut carcinoid, carcinoide gastrico, alcuni carcinomi poco differenziati, alcuni VIPomi*

### **Eritema necrolitico migrante o lesioni della cute non usuali**

*Glucagonoma*

### **Iperglicemia**

*glucagonoma*

### **Ipoglicemia**

*insulinoma*

# Flushing Disorders



Careful medical history



Exclude

Allergic reactions

Congenital disorders

Endocrine disorders

Menopause

Neuroendocrine tumors

Physiological cancers

Cardiovascular cancers

Dermatological cancers

Food and alcohol

Medications, toxins

Neurological disorders

Psychiatric disorders

# Chronic diarrhea

- **Pancreatic insufficiency**
- **Chronic hepatitis**
- **Systemic sclerosis**
- **Diabetes mellitus**
- **Irritable bowel syndrome**
- **Inflammatory bowel disease**
  - *(bacterial, viral, parasitical)*
- **Crohn disease**
- **Celiac disease**
- **Iatrogenic**
  - *(bowel resection, post-actinic enteritis, laxative, biguanidis, cytostatics)*
- **AIDS**

# Derivazioni embriologiche

## FOREGUT

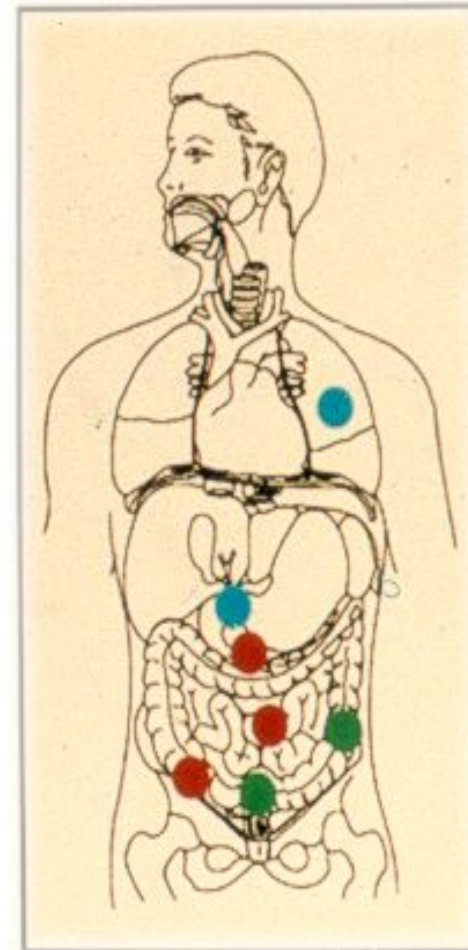
STOMACO  
DUODENO  
SISTEMA BILIARE  
PANCREAS

## MIDGUT

DUODENO DISTALE  
PICCOLO INTESTINO  
APPENDICE  
COLON PROSSIMALE

## HINDGUT

RETTO





# CARCINOIDI

ORIGINE	SEDE	MANIFESTAZIONI CLINICHE	PRODOTTI
<b>Foregut</b>	Bronchi Stomaco Duodeno Pancreas	Sindrome da carcinode atipico Secrezione ormonale ectopica	5 HTP, istamina, ACTH, gastrina, altri neuropeptidi
<b>Midgut</b>	Piccolo intestino Colon destro	Sindrome da carcinoide tipico	5HT, tachichinine, prostaglandine, neuropeptidi
<b>Hindgut</b>	Trasverso Colon sinistro Retto	Asintomatico	CrA, NSE, VIP, PP, CEA, glucagone, serotonina

# CARCINOIDI GASTRICI: presentazione clinica

Generalmente inattivi

- **Sindrome atipica (5%):** flushing rosso associato a cefalea, edema cutaneo facciale, ipotensione, scialorrea, rinorrea, lacrimazione, disfagia e, più raramente, diarrea e broncospasmo

# ENETS Guidelines

Neuroendocrinology 2006;84:158–164

Published online: February 20, 2007

DOI: [10.1159/000098007](https://doi.org/10.1159/000098007)

## Well-Differentiated Gastric Tumors/ Carcinomas

Philippe Ruszniewski<sup>a</sup> Gianfranco Delle Fave<sup>b</sup> Guillaume Cadiot<sup>c</sup>

**Table 1.** General characteristics of gastric endocrine tumors (GETs) [adapted from 5, 13 and 14]

	Type 1	Type 2	Type 3
Proportion among GETs, %	70–80	5–6	14–25
Tumor characteristics	often small (<1–2 cm) and multiple, polypoid	often small (<1–2 cm) and multiple, polypoid	unique, often large (>2 cm) polypoid and ulcerated
Associated conditions	chronic atrophic gastritis	gastrinoma/NEM 1	none
Pathology	well-differentiated	well-differentiated	well or moderately differentiated
Serum gastrin levels	↑	↑	normal
Gastric pH	↑↑	↓↓	normal
Metastases, %	2–5	10–30	50–100
Tumor-related deaths, %	0	<10	25–30

# INSULINOMA

## Segni e sintomi

### Neuroglicopenia

- Lievi cambiamenti di personalità
- Confusione
- Epilessia
- Coma

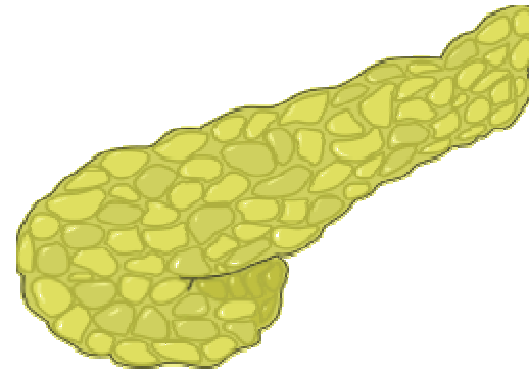
### Eccesso di catecolamine

- Pallore
- Tachicardia

### Altri sintomi

- Appetito
- Fatica
- Nausea, Vomito
- Neuropatia periferica

## Distribuzione del tumore



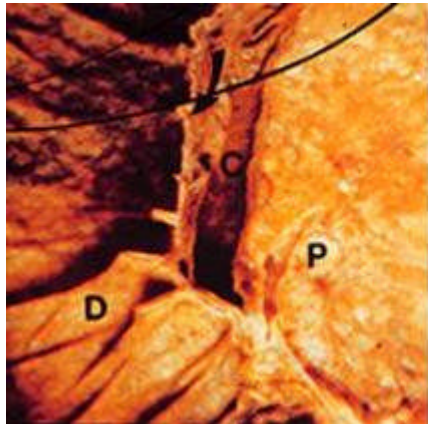
Nel 99% dei casi si localizza nel pancreas

# Gastrinoma

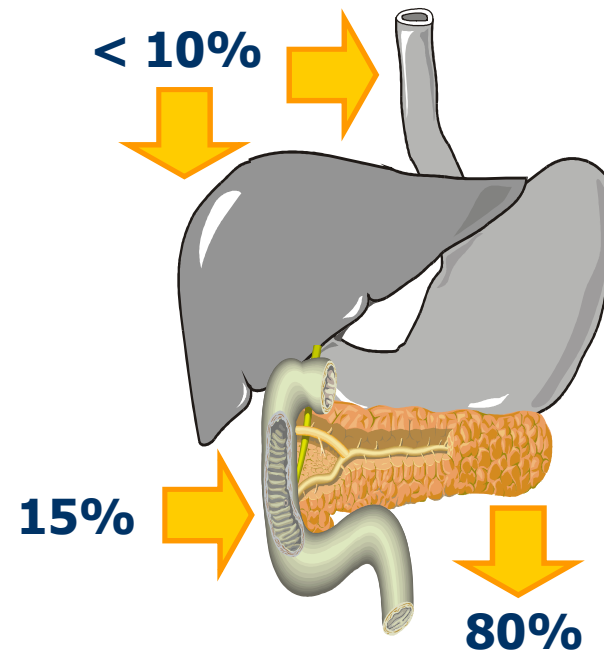
## Sindrome di Zollinger Ellison

### Segni e sintomi

- Ulcere
- Sintomi da reflusso
- Diarrea



### Distribuzione del tumore



# GASTRINOMA

- Incidenza di circa 1-1,5 casi/10<sup>6</sup>
- Si associa nel 25% dei casi a MEN I
- Si presenta nel 90% dei casi con ulcere del tratto GI superiore, meno frequenti a livello del duodeno distale o digiunale

# GASTRINOMA

- La diarrea con steatorrea è il secondo sintomo più comune nel 50-65% dei casi
- Perforazione, emorragia e stenosi pilorica attualmente sono complicanze rare
- Cushing da secrezione ectopica di ACTH si verifica nel 6% dei gastrinomi sporadici, è di grado severo e si associa ad una prognosi peggiore

# Gastrinoma: ipergastrinemia associata ad ipercloridria

## Altre cause di ipergastrinemia

- con ipo-acloridria
    - gastrite cronica atrofica,
    - anemia perniziosa
    - farmaci antisecretori, in particolare, IPP
  - Con ipercloridria
    - iperplasia cellule G antrali,
    - infezioni HP
    - ulcera peptica
    - insufficienza renale
    - sindrome da intestino corto
- Necessità di test dinamici di stimolo con secretina

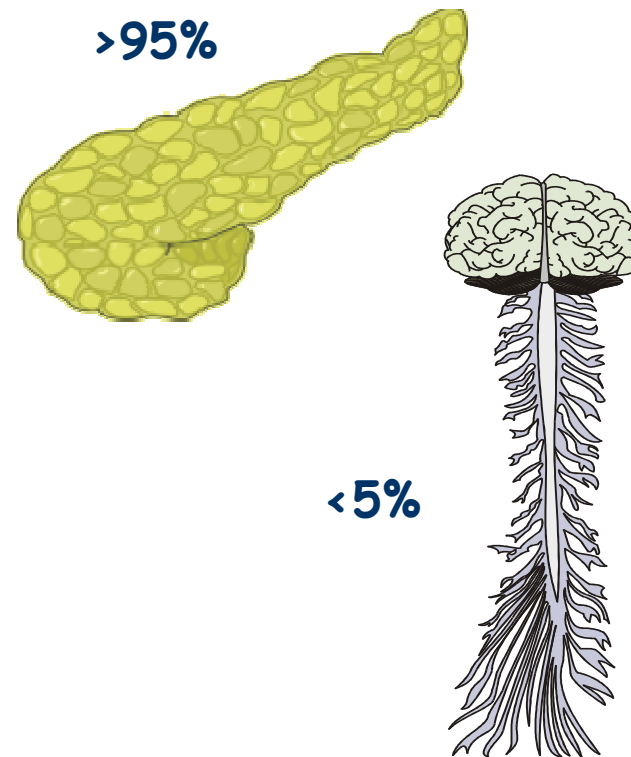


# VIPoma

## Segni e sintomi

- Diarrea acquosa
- Ipopotassiemia
- Ipo-acloridria
- Ipercalcemia
- Arrossamenti

## Distribuzione del tumore

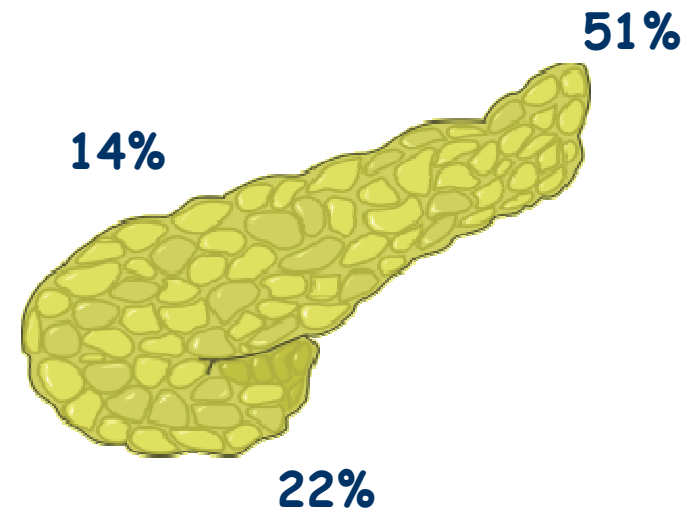


# GLUCAGONOMA

## Segni e sintomi

- Eritema necrolitico migrante
- Diabete
- Calo ponderale

## Distribuzione del tumore

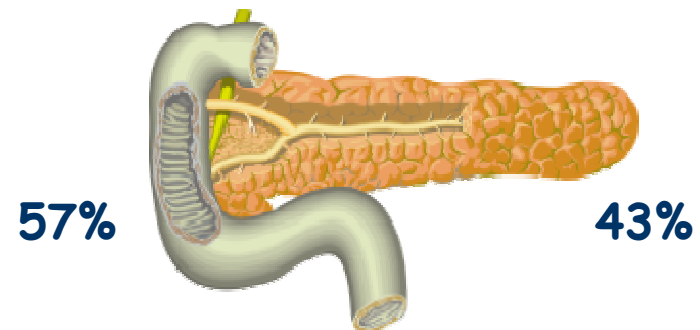


# SOMATOSTATINOMA

## Segni e sintomi

- Colelitiasi
- Diabete
- Diarrea/Steatorrea

## Distribuzione del tumore



## OTHER PANCREATIC ENDOCRINE TUMORS

Type	Hormonal increase	Location	Symptoms
<i>PPoma</i>	PP (VIP, neurotensin)	pancreas	peptic ulcer, watery diarrhea
<i>ACTHoma</i>	ACTH, CRF	pancreas, suprarenal gland, lung	Cushing syndrome
<i>GRFoma</i>	GRF (prolactin)	pancreas	acromegaly (40% MEN 1)
<i>NEUROTENSINOMA N cells</i>	neurotensin (VIP,PP, calcitonin, enkephalin)	pancreas	hypotension, cyanosis, esofagitis, diarrhea
<i>BOMBESINOMA (GRPoma)</i>	GRP (PP, calcitonin, serotonin)	pancreas	diabetes, flushing, erosive gastritis
<i>IAPPoma</i>	amyloid (K neuropeptide, neurotensin, serotonin)	pancreas	flushing, diarrhea, diabetes
<i>GIPoma</i>	GIP (?), VIP cross reaction ?	(pancreas)	watery diarrhea
<i>CCKoma</i>	CCK	pancreas	watery diarrhea, normogastrinemic hyperchlorhydria
<i>GANGLIOCYTIC PARAGANGLIOMA (GPGoma)</i>	GPG	pancreas	diarrhea, steatorrhea, vomit
<i>PTHoma</i>	PTH like	pancreas	nephro calcifications, pancreatic stones, soft tissue calcifications
<i>CALCITONINOMA</i>	calcitonin (VIP, PP)	pancreas	watery diarrhea



# Presentazione clinica dei GEP non funzionanti

## - Sintomi aspecifici:

- Dolore addominale
- Anoressia, nausea

## - Sintomi legati all'effetto massa:

- Ostruzione intestino tenue
- Sanguinamento gastrointestinale (raro)



## NET NON FUNZIONANTI

Si caratterizzano per l'assenza di una sindrome clinica associata, pur sintetizzando e rilasciando una o più molecole peptidiche

- Somatostatina 13%
- Glucagone 30%
- PP 40%
- Insulina 50%

Negli ultimi anni la percentuale di forme non funzionanti è in aumento e questo grazie ad una migliore conoscenza di tali neoplasie e alle innovative tecniche diagnostiche

# Tumori neuroendocrini digestivi

## Tumori non funzionanti

### Fase iniziale

- Clinicamente silente

### Malattia avanzata

- Dolore addominale
- Astenia
- Calo ponderale

Bassi livelli peptidici nel sangue

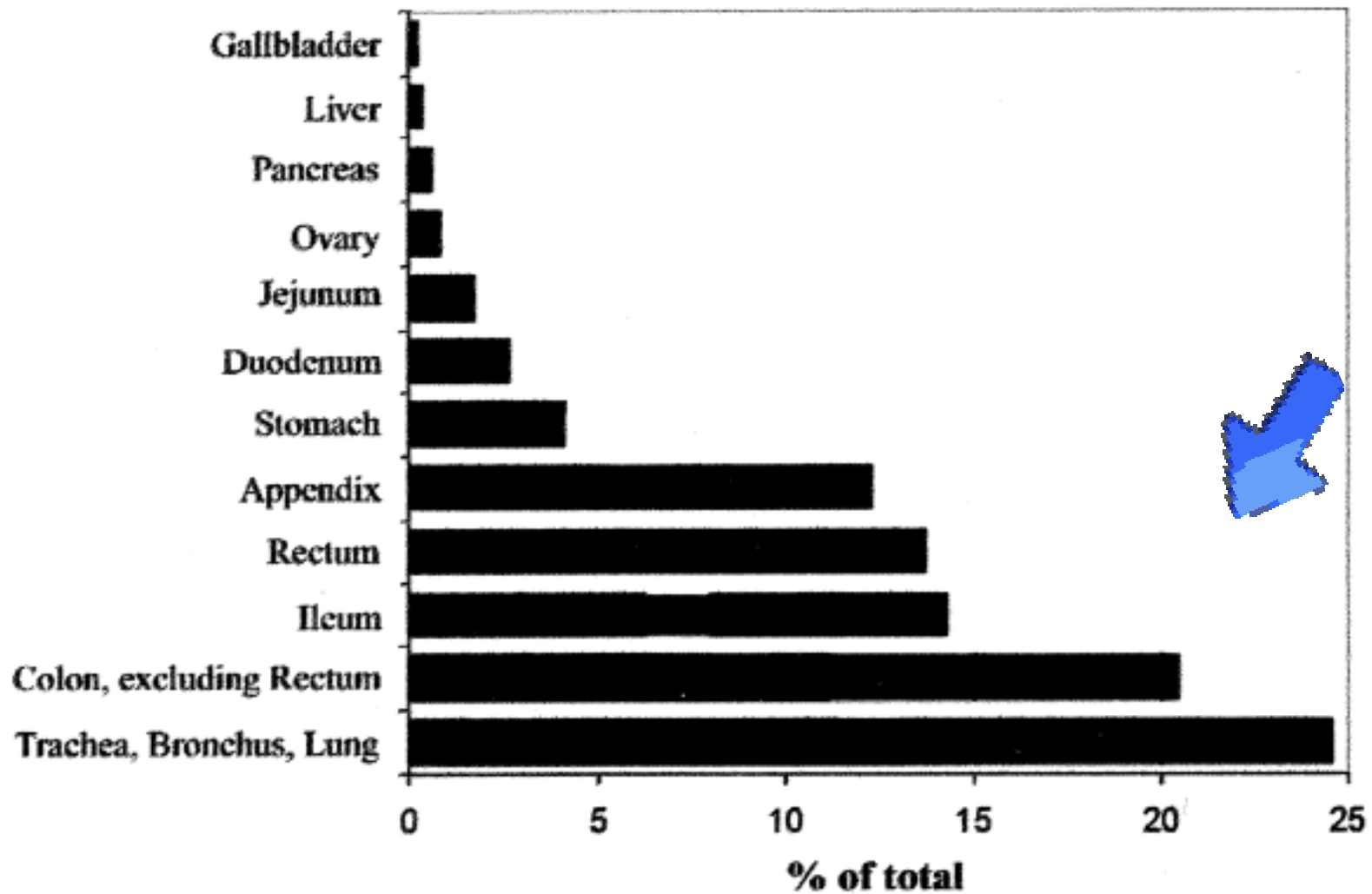
Peptidi biologicamente inattivi

Concomitante secrezione di somatostatina

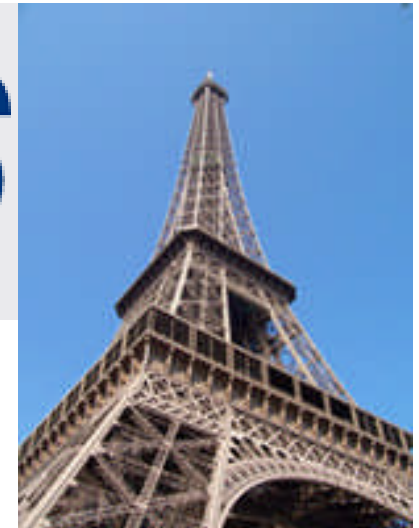


# Prevalence of NET

## Distribution of 13,715 Carcinoid Tumors



*Modlin I et al: A five-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer*<sup>33</sup>*2003*



**EPIDEMIOLOGY OF GASTRO-ENTEROPANCERATIC  
AND THORACIC NET: DATA FROM A LARGE  
MULTICENTRIC ITALIAN DATABASE  
(NET MANAGEMENT STUDY)**

A. Colao<sup>1</sup>; P. Ferolla<sup>2</sup>, A. Faggiano<sup>1</sup>, F. Grimaldi<sup>3</sup>; R. Valcavi<sup>4</sup>,  
M. Manzoni<sup>5</sup>, M.V. Davi<sup>6</sup>, L. De Marinis<sup>7</sup>; D. Giuffrida<sup>8</sup>; D. Ferone<sup>9</sup>;  
E. Papini<sup>10</sup>; G. Arnaldi<sup>11</sup>; G. Fanciulli<sup>12</sup>; P. Tomassetti<sup>13</sup>

on behalf of NET MANAGEMENT GROUP Epidemiologico NET Management

*Medicine and Endocrine Sciences, University of Perugia, Perugia; 3Unit of Endocrinology and Metabolic Diseases, "S. Maria della Misericordia" Hospital, Udine; 4Unit of Endocrinology, "Arcispedale Santa Maria Nuova", Reggio Emilia; 5General Medicine, University "Vita-Salute" S. Raffaele, Milan; 6Internal Medicine, University of Verona, Verona; 7Endocrinology, Catholic University of Sacred Heart, Rome; 8"Istituto Oncologico del Mediterraneo", Viagrande; 9Endocrinological and Medical Sciences, University of Genova, Genova; 10Unit of Endocrino-Metabolic and Digestive Diseases, "Regina Apostolorum" Hospital, Albano Laziale; 11Endocrinology, Polytechnic University of Marche Region, Ancona; 12Internal Medicine, University of Sassari, Sassari; 13Internal Medicine and Gastroenterology, University of Bologna, Bologna;*

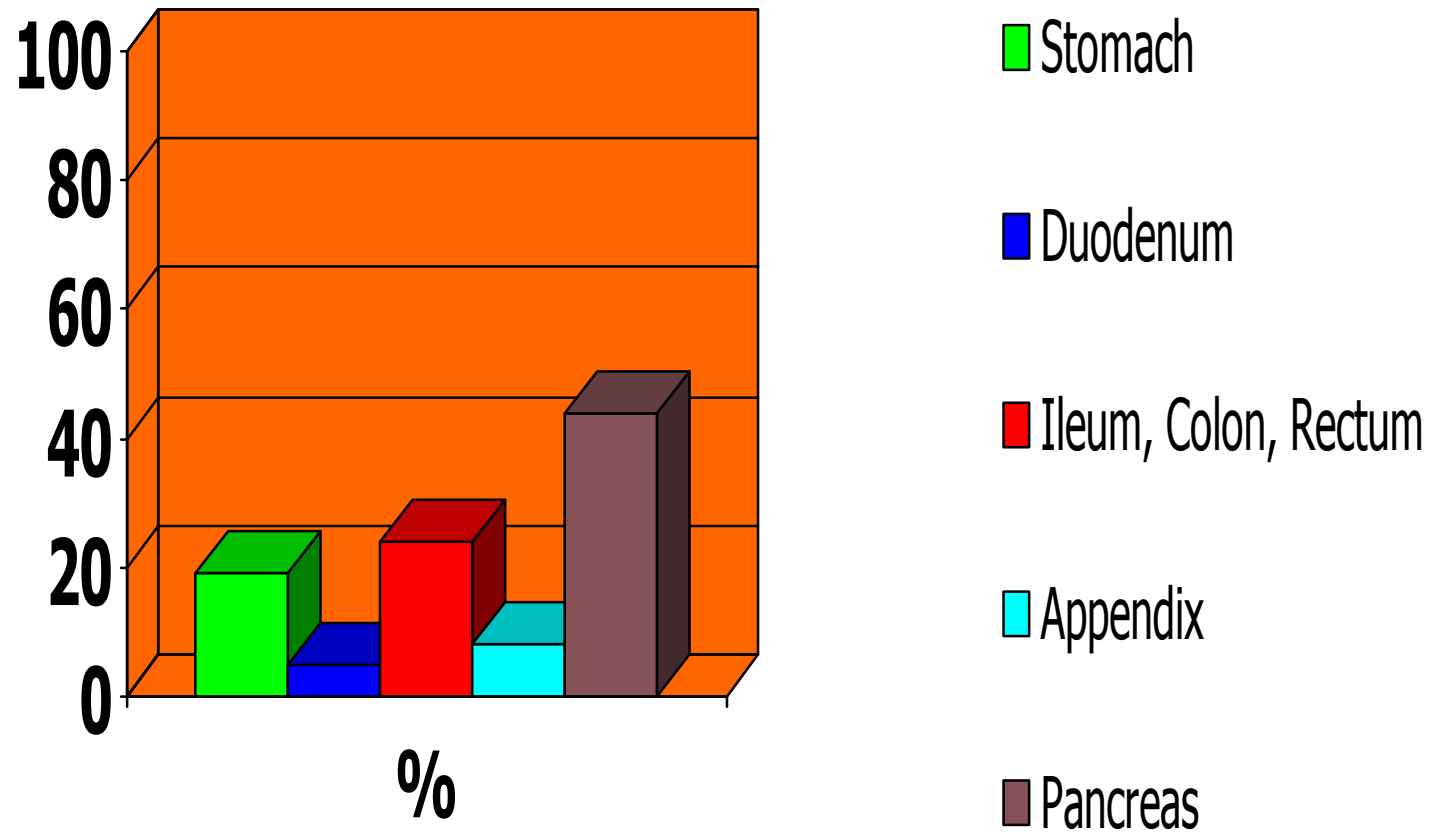
# No. of NETs in 822 patients

<b>Patients</b>	<b>no.</b>
Sporadic	712
MEN-1	110
<b>Total</b>	<b>822</b>

# Tumor type

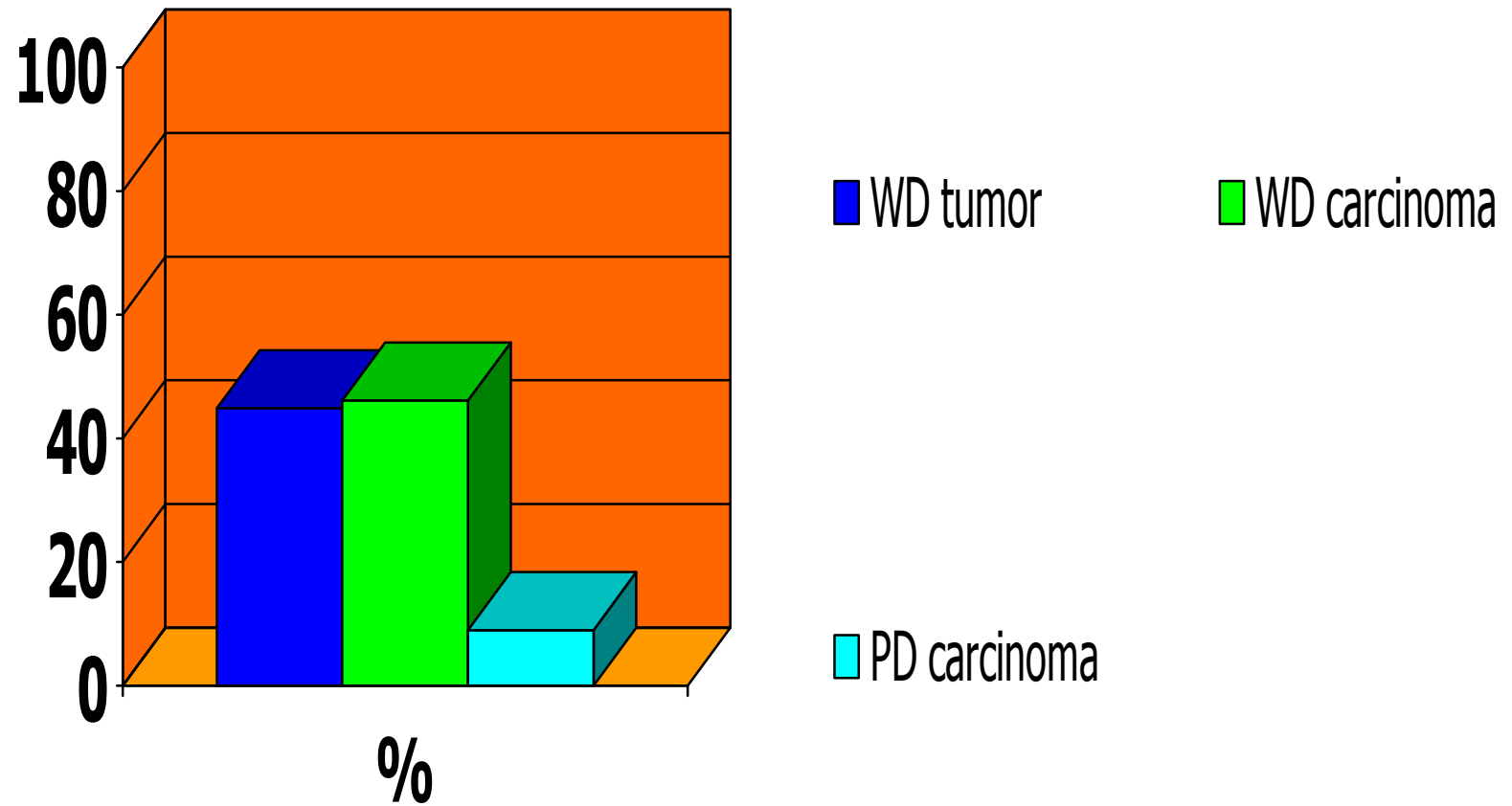
Tumor origin	
GEP NET	533 (64%)
Thoracic NET	269 (33%)
Unknown Primary	20 (3%)
Total	822

# GEP-NET

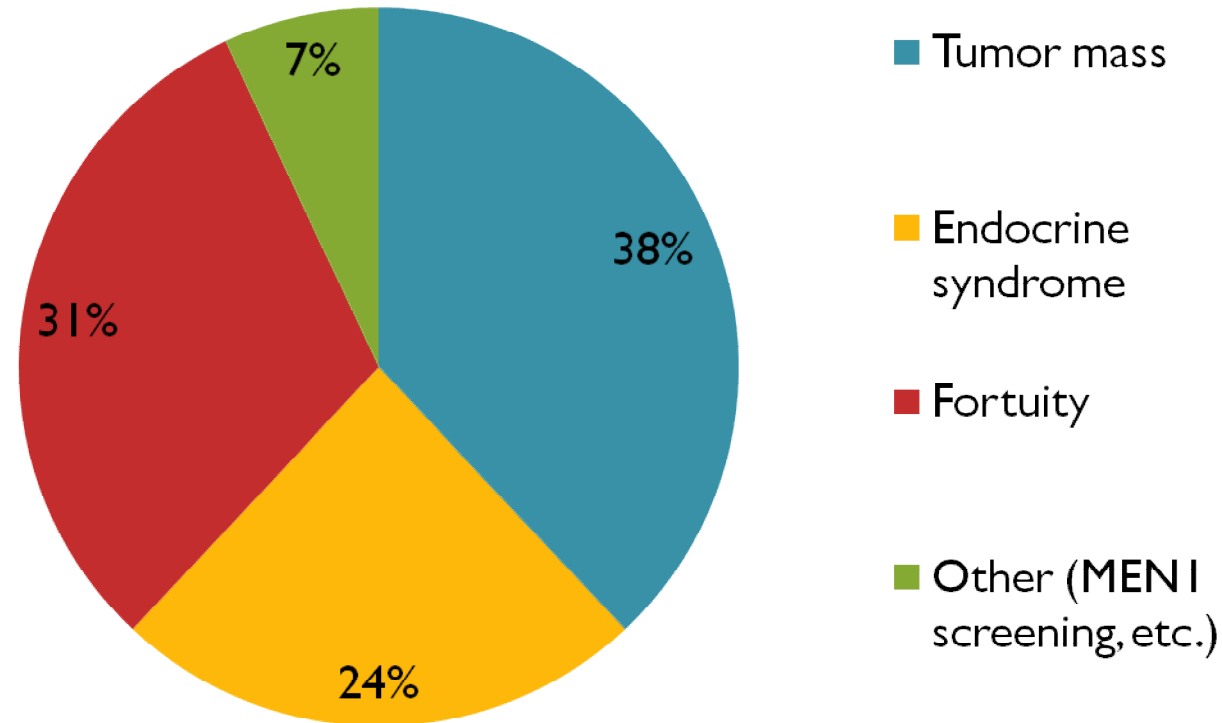


# GEP-NET

Well vs Poorly Differentiated Endocrine Pancreatic Tumors



# Diagnostic circumstances



## Diapositiva 39

---

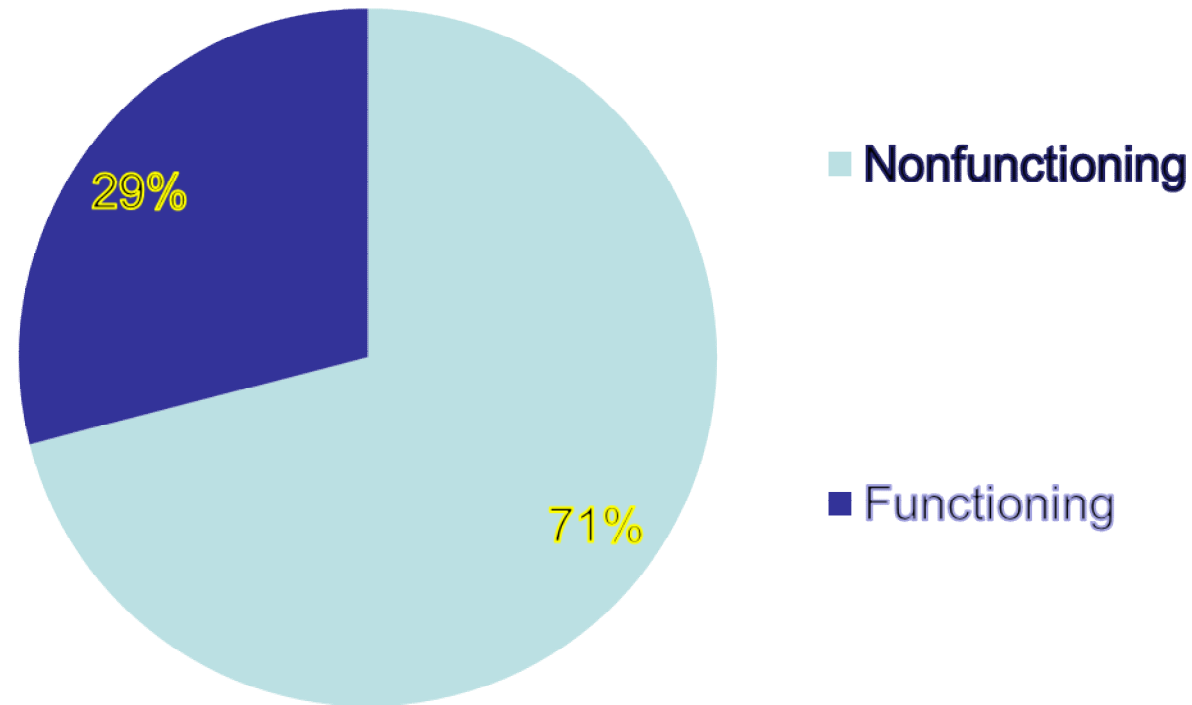
**A2**

inserire seconda torta con specifica delle sedi

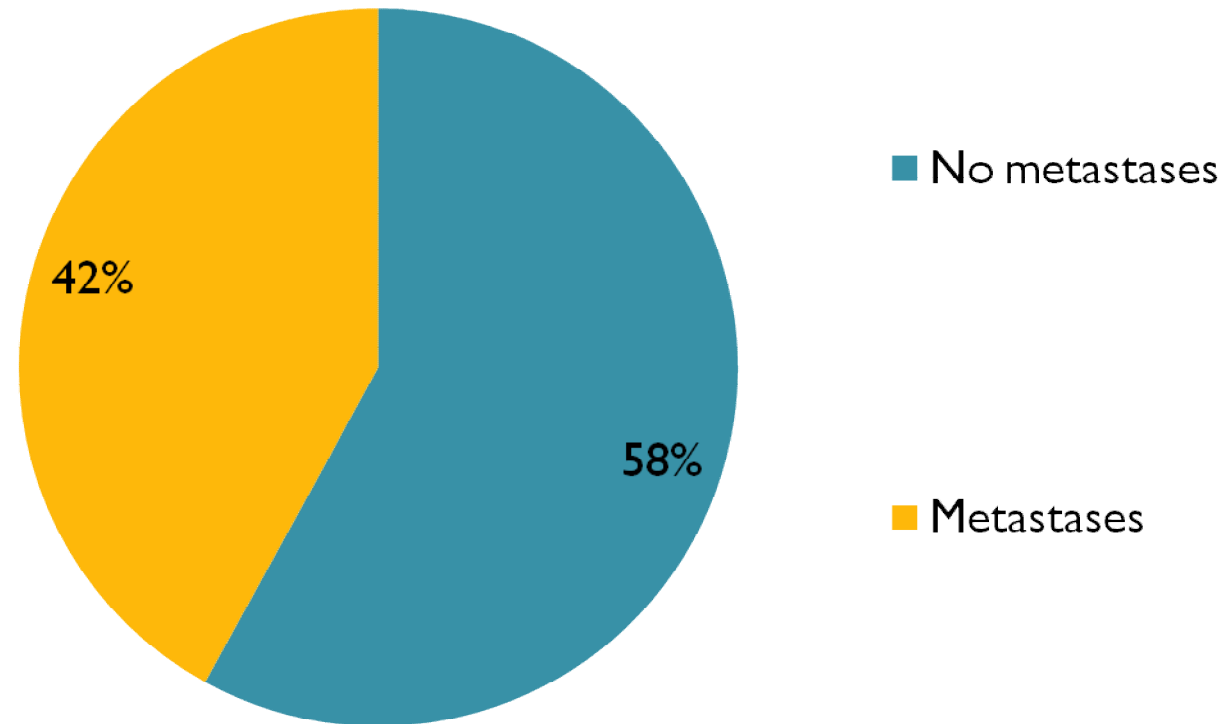
A; 26/02/2008



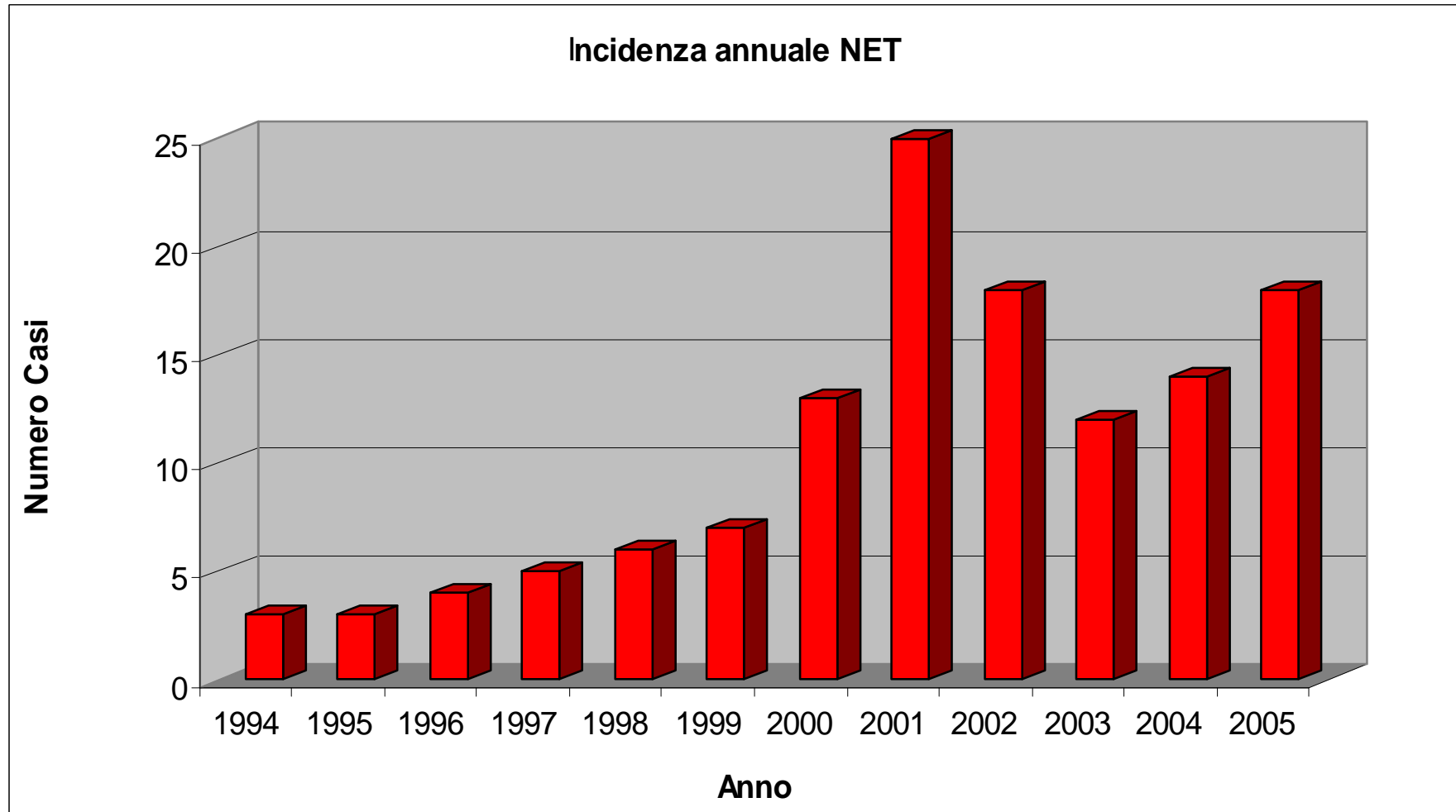
# Functioning vs nonfunctioning



# Rate of metastases at diagnosis



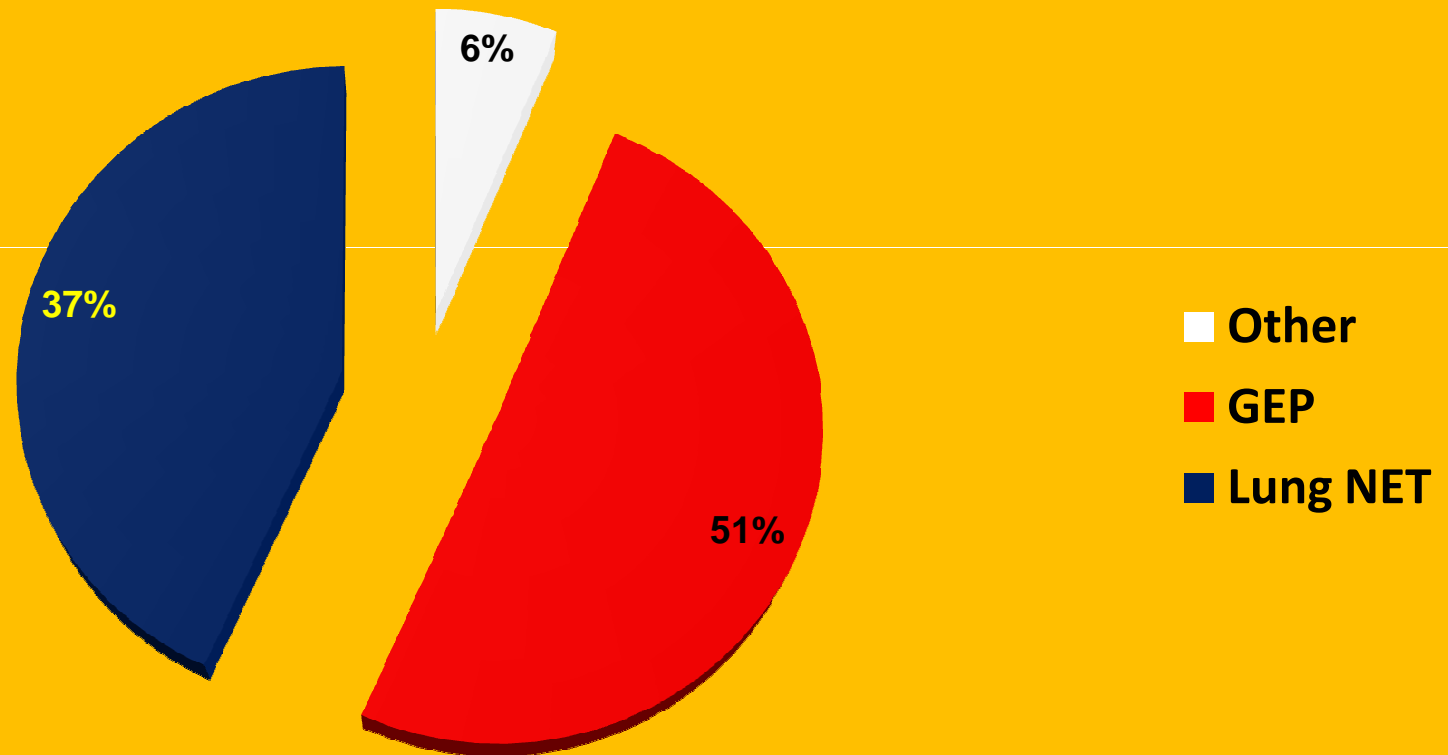
# Endocrinologia - Udine



# NET

Udine: Gennaio 1991 - Dicembre 2008

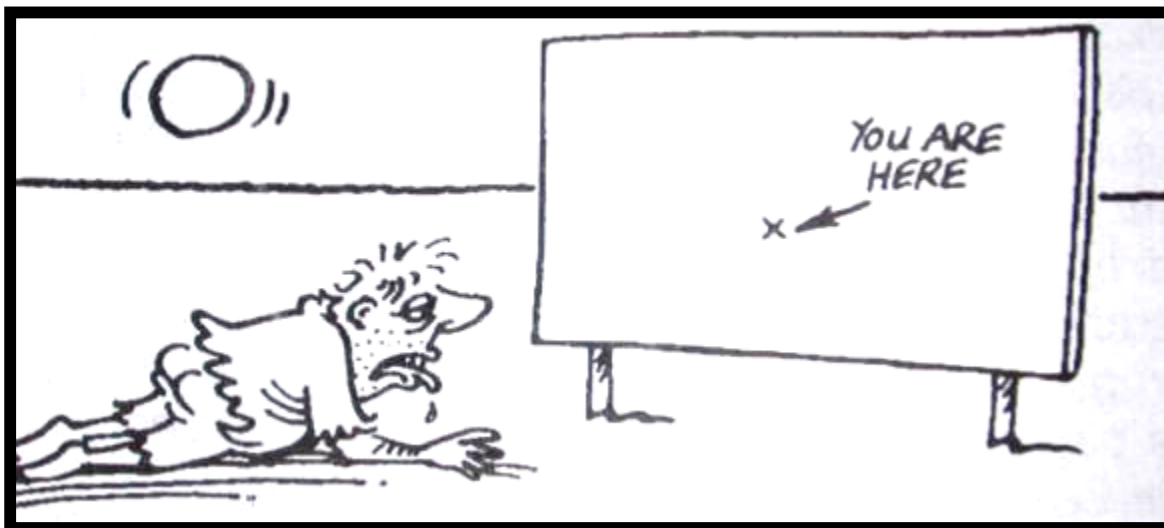
Pazienti: n. 195



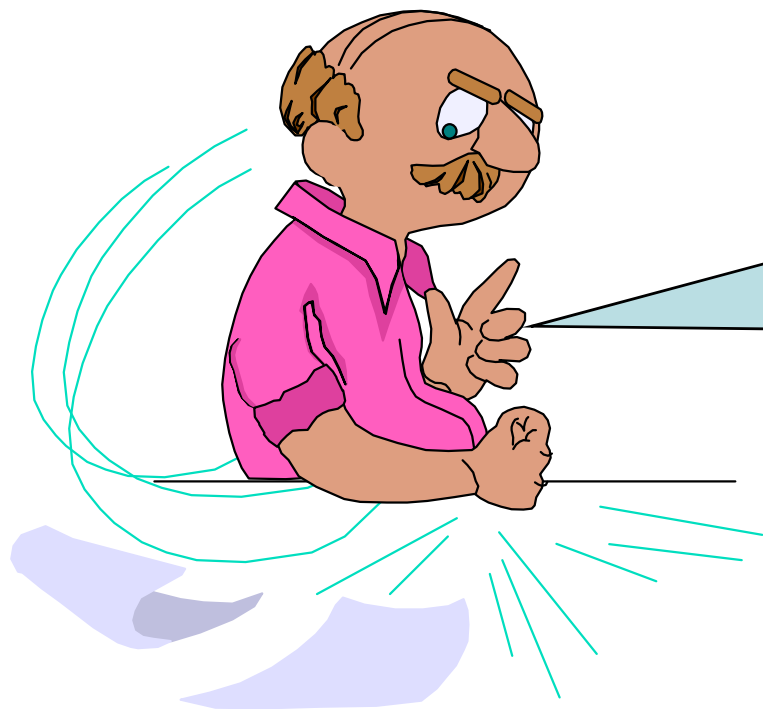
# Take message

---

- Esperienza clinica e know-how
- Work-up iniziale
- Anamnesi e valutazione clinica
- Riconoscere i GEP-NET funzionanti e non
- Discussione collegiale: team di colleghi "esperti"



*grazie*



La discussione è aperta