

TUM
NEUR
GASTR



RI
ENDOCRINI
INTESTINALI



Teresa Lacchin
Gastroenterologia - CRO AVIANO

SAN VITO AL TAGLIAMENTO
30 GENNAIO 2009

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Come evitare/valutare
Falsi positivi / Falsi negativi



Sensibilità - Specificità

La sensibilità è la capacità di identificare correttamente gli individui ammalati; si può anche dire che essa è la proporzione degli ammalati che risultano positivi al test.

Bassa sensibilità : molti falsi negativi

La specificità è la capacità di identificare correttamente gli individui sani : si può anche dire che essa è la proporzione degli individui sani che risultano negativi al test.

Bassa specificità: molti falsi positivi

Sensibilità - Specificità

ad un test molto **SENSIBILE** ...

raramente sfuggono
gli individui ammalati

un test molto **SPECIFICO** ...

raramente classifica come
ammalato un individuo sano

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

DIAGNOSI

SINTOMATOLOGIA

LABORATORIO :

biomarcatori

ISTOLOGIA :

campionamento bioptico della lesione primaria o di una metastasi (fegato, linfonodo)
pezzo operatorio

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Diagnosi - Falsa negatività

- La diagnosi è spesso complicata e ritardata:
 - Casi asintomatici
 - Markers neuroendocrini sono negativi
 - Difficoltà di raggiungere una diagnosi istopatologica
 - La presenza di metastasi spesso anticipa i sintomi

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

DIAGNOSI

SINTOMATOLOGIA

LABORATORIO :

biomarcatori

ISTOLOGIA :

campionamento bioptico della lesione primaria o di una metastasi (fegato, linfonodo)
pezzo operatorio

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Sintomi- Falsa positività

Diarrea

Gastroenterite, Colite infettiva, IBD, Abuso di lassativi

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Sintomi- Falsa positività

Diarrea

Gastroenterite, Colite infettiva, IBD, Abuso di lassativi

Broncospasmo

Anafilassi, asma, corpi estranei edema polmonare

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Sintomi- Falsa positività

Diarrea

Gastroenterite, Colite infettiva, IBD, Abuso di lassativi

Broncospasmo

Anafilassi, asma, corpi estranei edema polmonare

Flushing

Alcol, Farmaci (nitrati, niacina)

Alimenti (spezie, intossicazione da tonno e sgombro, additivi come nitriti e solfiti)

Mastocitosi sistemica

Cancro midollare della tiroide

Menopausa

Carcinoma renale

VIPoma

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Sintomi- Falsa positività

Diarrea

Gastroenterite, Colite infettiva, IBD, Abuso di lassativi

Broncospasmo

Anafilassi, asma, corpi estranei edema polmonare

Flushing

Alcol, Farmaci (nitrati, niacina)

Alimenti (spezie, intossicazione da tonno e sgombro, additivi come nitriti e solfiti)

Mastocitosi sistemica

Cancro midollare della tiroide

Menopausa

Carcinoma renale

VIPoma

Effetti anatomici locali

dolore addominale, occlusione intestinale, appendicite, sanguinamento rettale, sanguinamento occulto, ulcera peptica, intussuscezione

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

DIAGNOSI

SINTOMATOLOGIA

LABORATORIO :

biomarcatori

ISTOLOGIA :

campionamento bioptico della lesione primaria o di una metastasi (fegato, linfonodo)
pezzo operatorio



TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori

- **Amine attive e metaboliti:**
 - 5-HIAA, 5HT, 5HTP, adr, nor, ist
- **Ormoni:**
 - ins, gluc, gastrina 17-34, ACTH, PTH, ecc
- **Peptidi attivi:**
 - CgA, NSE, secretina, VIP, GIP, somatostatina, peptide C, motilina, CCK, ecc

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori - Falsa negatività

- Circa 1/3 dei tumori neuroendocrini non produce e/o rilascia sostanze che inducono sintomi specifici (silenti)
- La scelta del tipo di marcatore da cercare è guidata dalla sede e dalla sintomatologia
(validati dalle Linee Guida Internazionali)

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori

Biomarcatori tipo-specifici

(specifici di un dato tipo di neoplasia neuroendocrina)

Sostanze (peptidi, ormoni, amine) che, in genere, danno origine a sindromi cliniche

Biomarcatori non tipo-specifici

(biomarcatori generici di neoplasia neuroendocrina)

Sostanze in genere non correlate ad alcun quadro sintomatologico noto

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori non tipo specifici

- Associati genericamente alla origine “neuroendocrina” della neoplasia
- Associati spesso alla quantità di neoplasia presente
- Misurabili anche in neoplasie silenti
 - **Cromogranina A**
 - PP
 - HCG-a
 - NSE

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori non tipo specifici

- Specificità e sensibilità molto variabili
- Valori elevati sono stati documentati in pazienti con patologie benigne o per cause iatrogene
- Non sono in grado di distinguere i diversi sottotipi di NETs

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori - Falsa negatività

Valori falsamente negativi dei markers possono essere dovuti a:

- un tumore molto piccolo
- un tumore molto grosso ma poco vascolarizzato
- prevalenza nel tumore di cellule che non rilasciano il marcatore specifico

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori - Falsa positività

Valori falsamente positivi dei markers possono essere dovuti a cause non neoplastiche diverse tra le quali:

- La presenza di patologie benigne acute o croniche di tipo reattivo-infiammatorio a carico dell'organo sospetto o di un tumore
- Abitudini di vita (fumo o alcool)
- Sport estremi
- Assunzione di farmaci
- Manovre diagnostiche
- Interventi chirurgici

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori - Falsa positività

Situazioni fisiologiche in grado di modificare i livelli di Cromogranina A :

- Stress (attivazione del sistema simpatico)
- Attività fisica intensa
- Gravidanza (attività di sintesi e secrezione ormonale della placenta)

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori - Attendibilità

Situazioni non neoplastiche in grado di modificare i livelli di Cromogranina A :

- Ipertensione essenziale
- Insufficienza renale cronica
- Morbo di Parkinson
- Gastrite cronica atrofica
- Malattie infiammatorie dell'intestino
- Epatopatia cronica

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

Biomarcatori - Attendibilità

Farmaci in grado di modificare i livelli di Cromogranina A

Diminuzione :

- Antagonisti dei canali del calcio (verapamil)
- Agenti bloccanti gangliari (trimethophan)
-

Aumento :

- Inibitori della pompa protonica
- Vasodilatatori (amilonitrito)
- Tiramina
-

FARMACI : PPI LONG TERM

- **Ipergastrinemia:**

- <400ng/l o < 4volte i limiti di norma reversibile alla sospensione
- 400-4000 ng/l sospendere la somministrazione di PPI

- **Comparsa di polipi ghiandolari del colon-fondo**

MAI RISCONTRATA DISPLASIA O FORMAZIONE DI CARCINOMI DA LONG TERM THERAPY :

- NON C'E' INDICAZIONE A SORVEGLIANZA DELLA TERAPIA
- NON E' NECESSARIO ASPORTARE I POLIPI
- NON E' NECESSARIO CONTROLLO ENDOSCOPICO
- NON E' NECESSARIO SOSPENDERE I PPI

Terapia a lungo termine con IPP sicurezza d'impiego

Casistica : 230 paz. con esofagite severa
follow up : 1.4 - 11.2 anni (media 6.5 anni)
terapia : omeprazolo > 20 mg od

Gastrite atrofica : paz. H.p. neg. 0.7 % / anno
“ H.p. pos. 4.7 % / anno
paz. con gastrite moderata/severa H.p. neg. 8.4 %
“ “ “ “ “ H.p. pos. 7.9 %

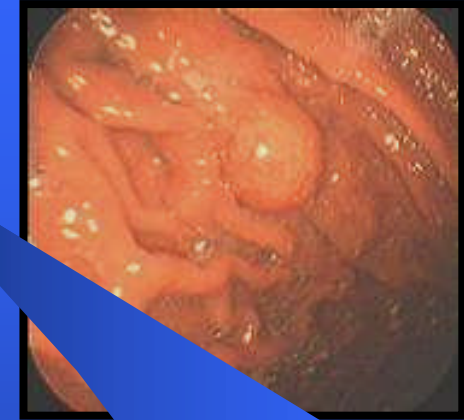
Metaplasia intestinale : 1.3 %

Displasia / neoplasia : 0 %

Eventi avversi : paz. < 65 aa. 0.35 % / anno
“ > 65 aa. 0.72 % / anno

Eventi avversi con interruzione del trattamento : paz. < 65 aa. 7.3 %
“ > 65 aa 33.1 %

Terapia a lungo termine con IPP sicurezza d'impiego



- Fundic gland polyps induced by PPIs **are not related to the level of hypergastrinemia.**
- Serum CgA is markedly affected by meals and should be measured in samples from fasting patients.

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

DIAGNOSI

SINTOMATOLOGIA

LABORATORIO :

biomarcatori

Istologia :

campionamento bioptico della lesione primaria o di una metastasi (fegato, linfonodo)
pezzo operatorio

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

DIAGNOSI

Descrizione macroscopica localizzazione del tumore, misure e numero
componente solida, cisti, necrosi,
estensione, metastasi

Descrizione microscopica quadri istologici alla colorazione e-e,
invasione vascolare/linfatica/perineurale,
necrosi, fibrosi, invasione di altre strutture,
indice mitotico

Immunoistochimica intensità di colorazione per ki-67 cut-off 2%, MIB1
Cromogranina A, Sinaptofisina, Cd 56
Altri peptidi (gastrina glucagone)
Recettori della somatostatina

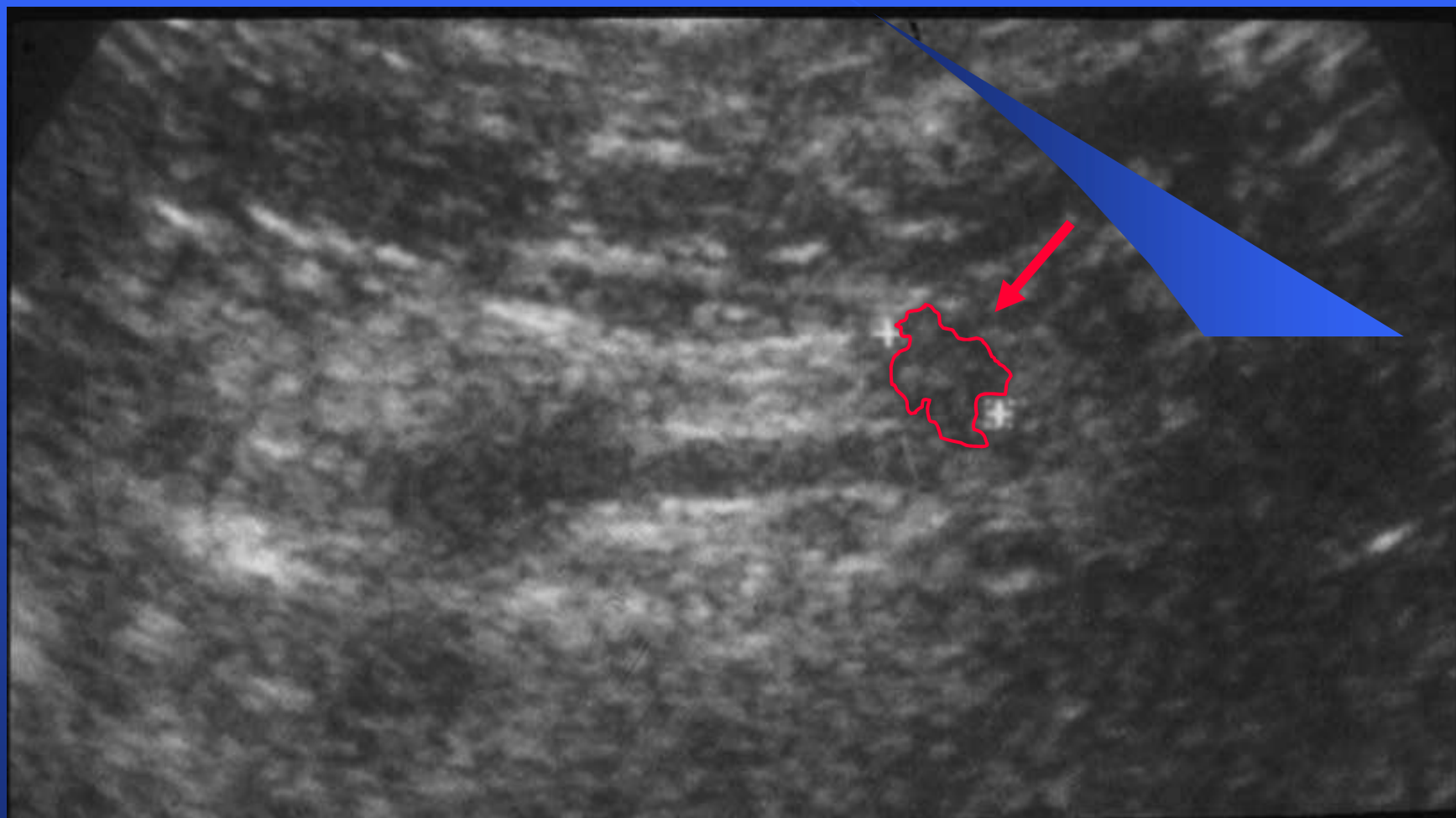
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

DIAGNOSI STRUMENTALE

- Ecografia transaddominale
- EGDS-Ileo-colonscopia
- TC - Angio TC
- MRI
- EUS+Doppler+FNA
- VCE
- Enteroscopia
- Octreoscan

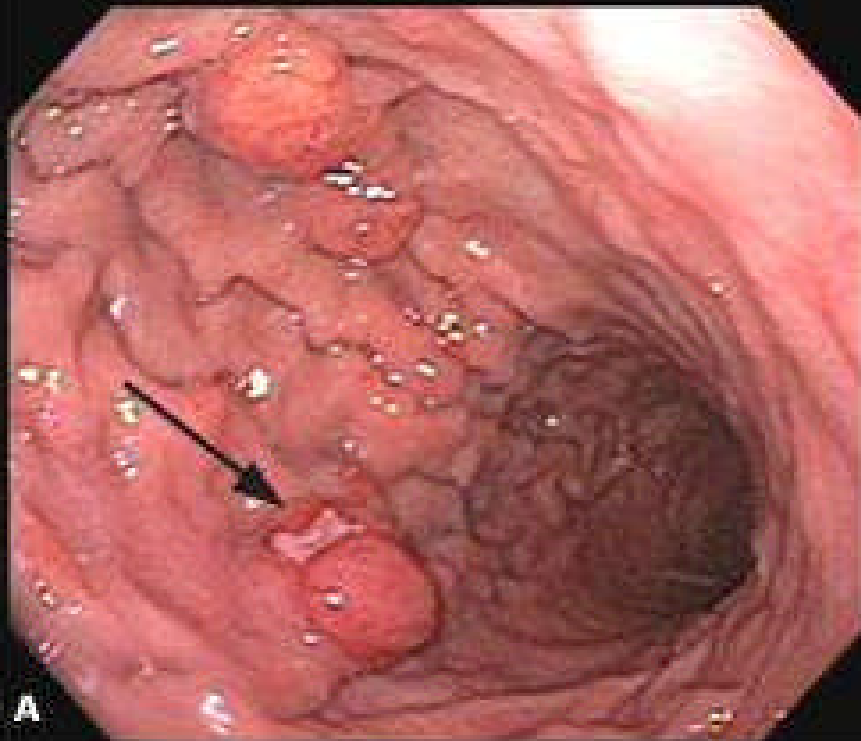
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

ECOGRAFIA ADDOMINALE



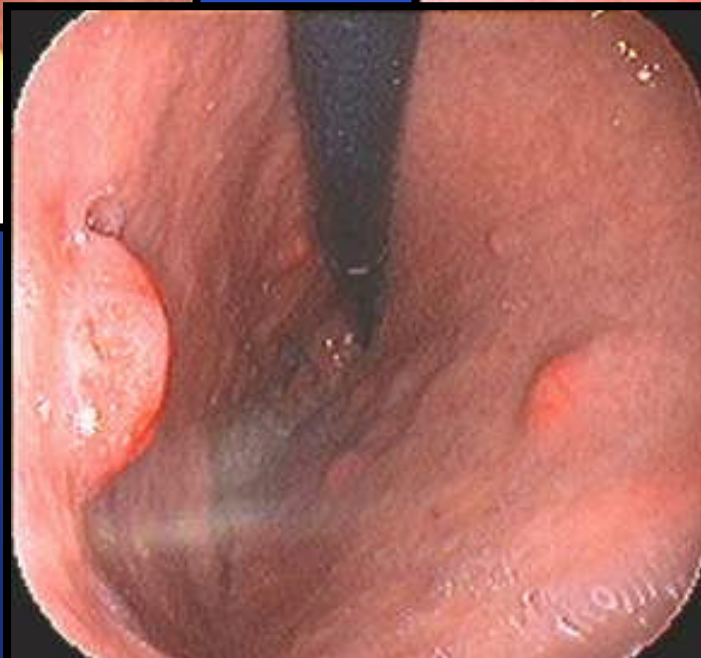
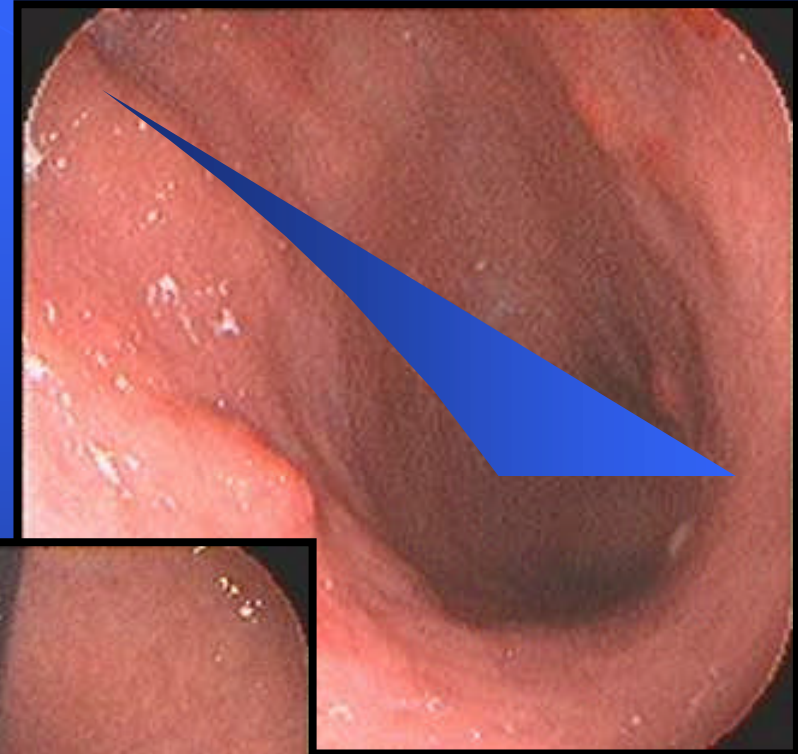
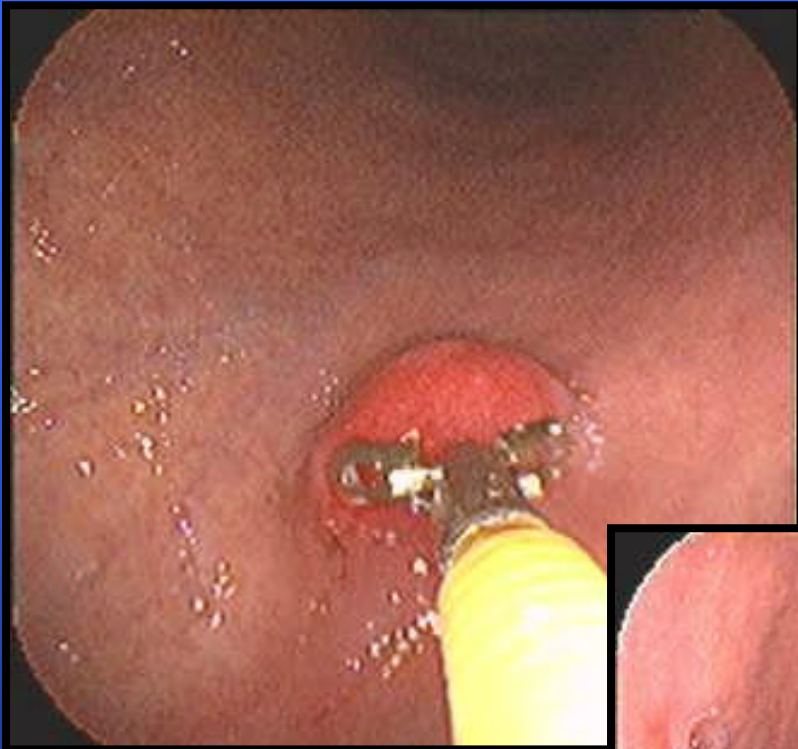
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

EGDS



TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

EGDS

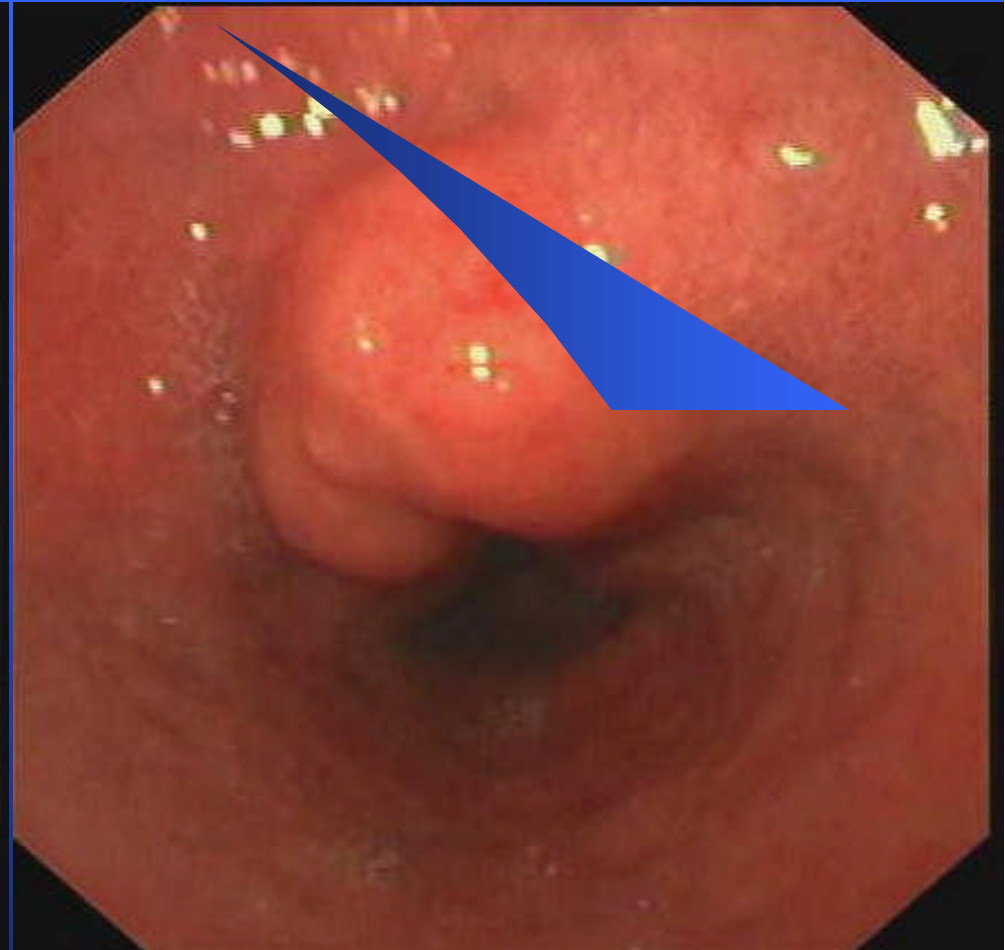


TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

EGDS



CORPO-FONDO GASTRICO

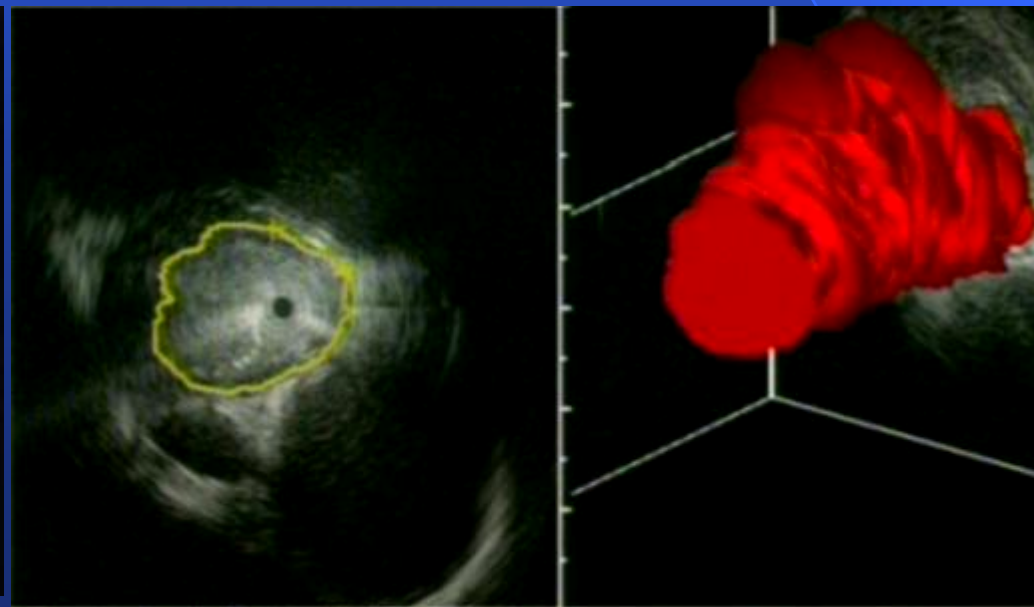
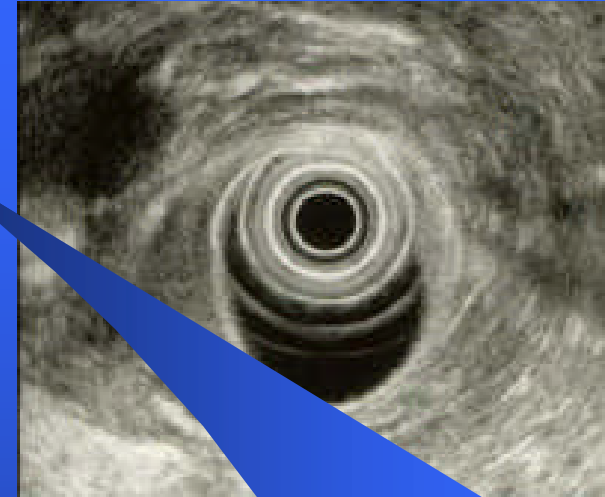


BULBO DUODENALE

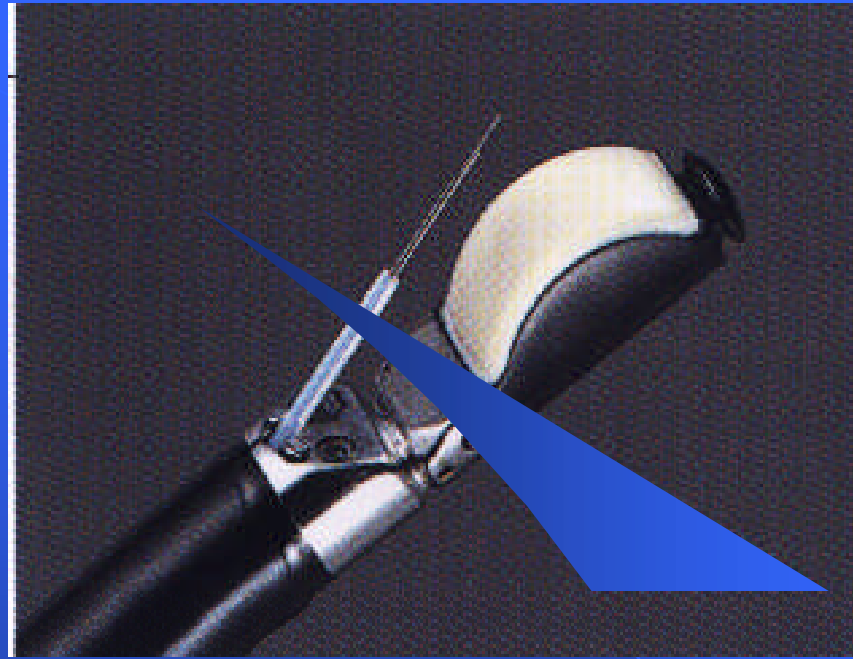
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

ECOENDOSCOPIA

- Visualizza l'interessamento della parete
- Localizzazione della neoplasia
- L'estensione della lesione
- La vascolarizzazione
- Linfonodi circostanti
- Permette di eseguire prelievo per citologia e/o istologia



ECOENDOSCOPIA



The Shot-Gun needle obtained better samples for histological diagnosis than NA10J-1 needle and GIP.

The Given[®] Diagnostic Imaging System

- **M2A[™] Capsule**



- **Ambulatory data recorder on a belt**

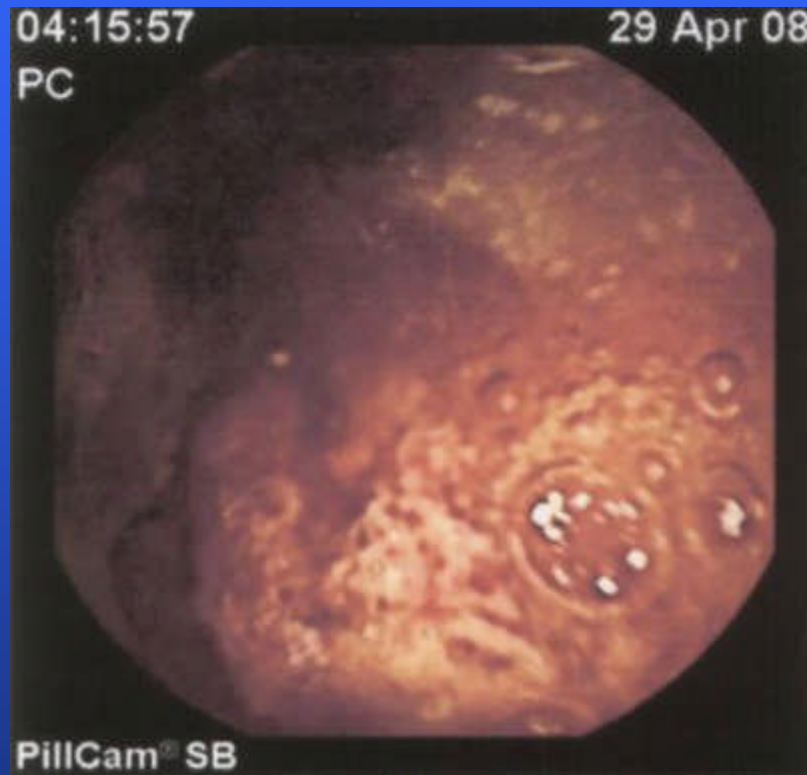


- **RAPID[™] Software for image processing and viewing**



TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

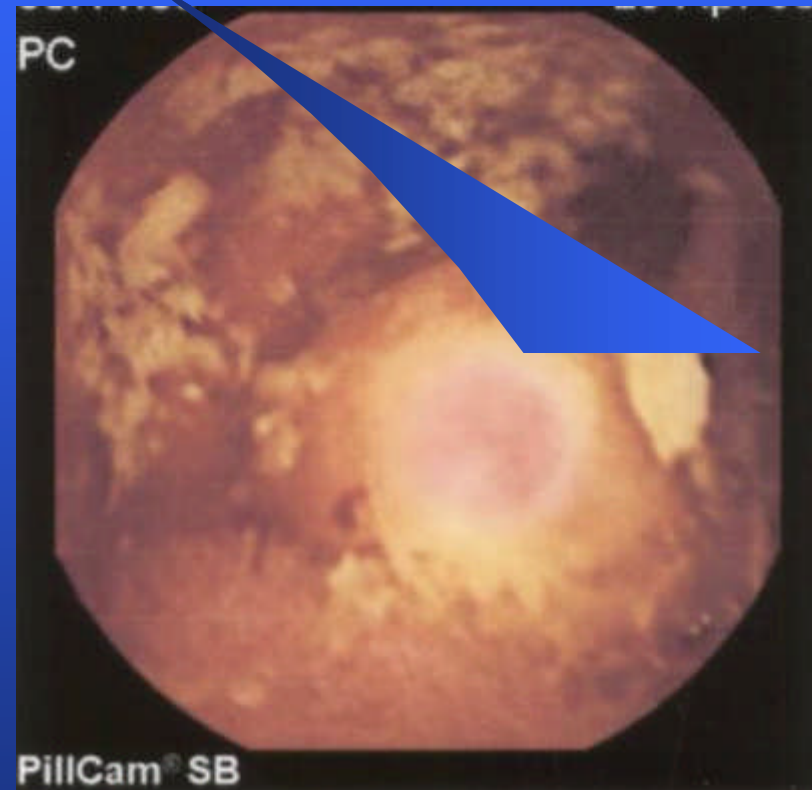
VCE Given Imaging M2A



Mucosa ulcerata

TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

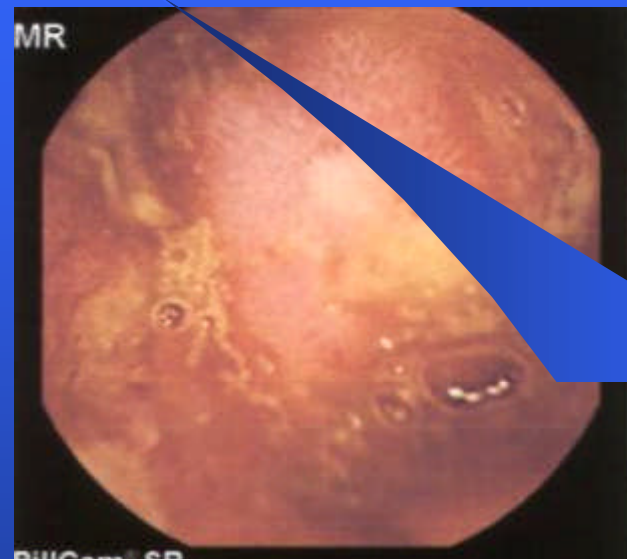
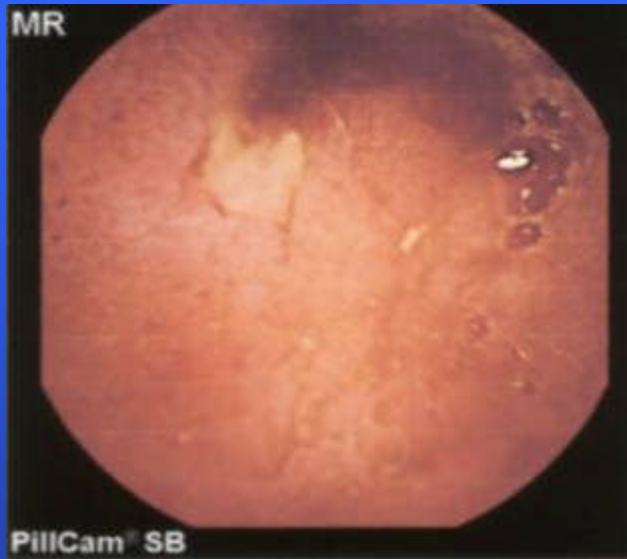
VCE Given Imaging M2A



Massa sottomucosa

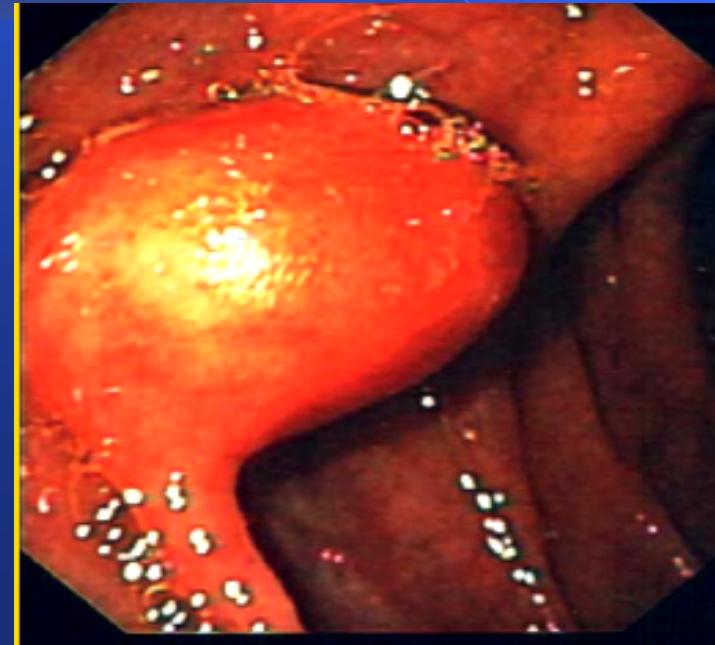
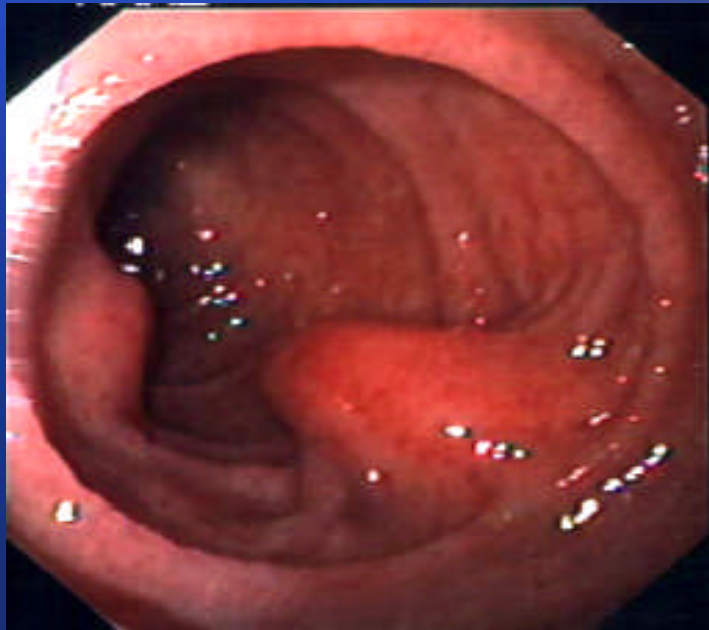
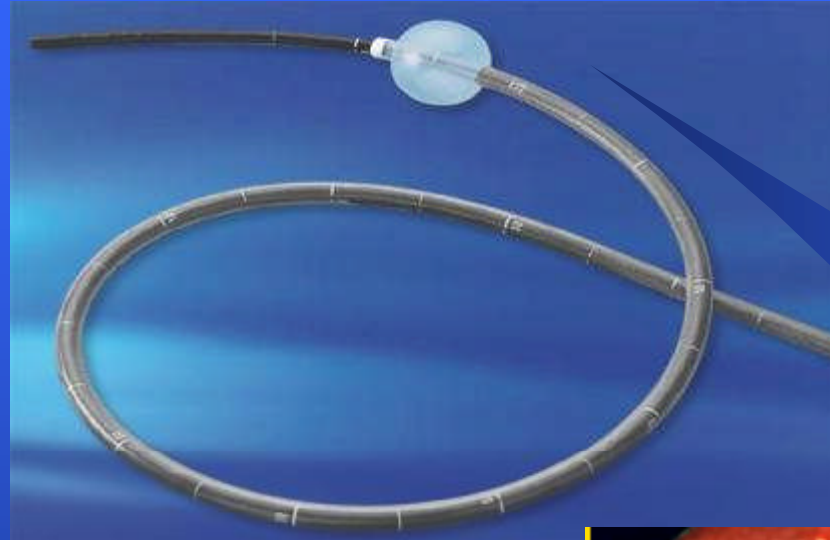
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

VCE Given Imaging M2A



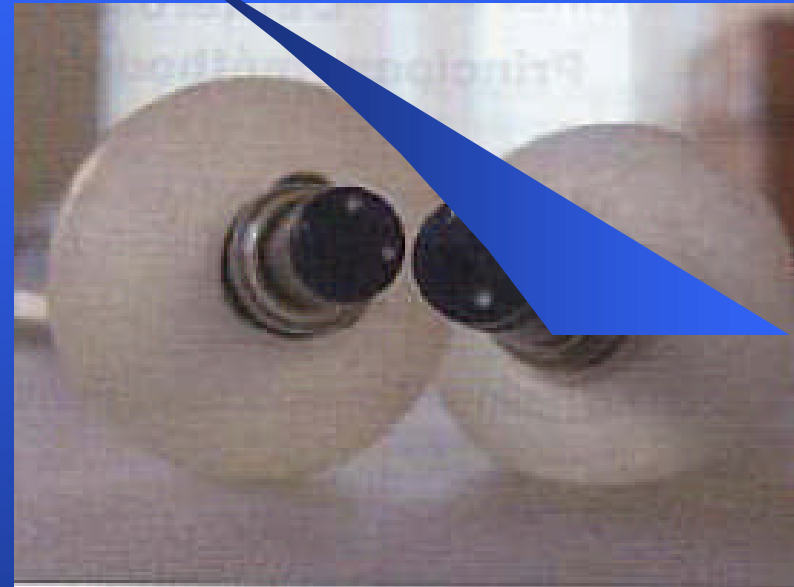
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

ENTEROSCOPIO SINGLE-BALLOON



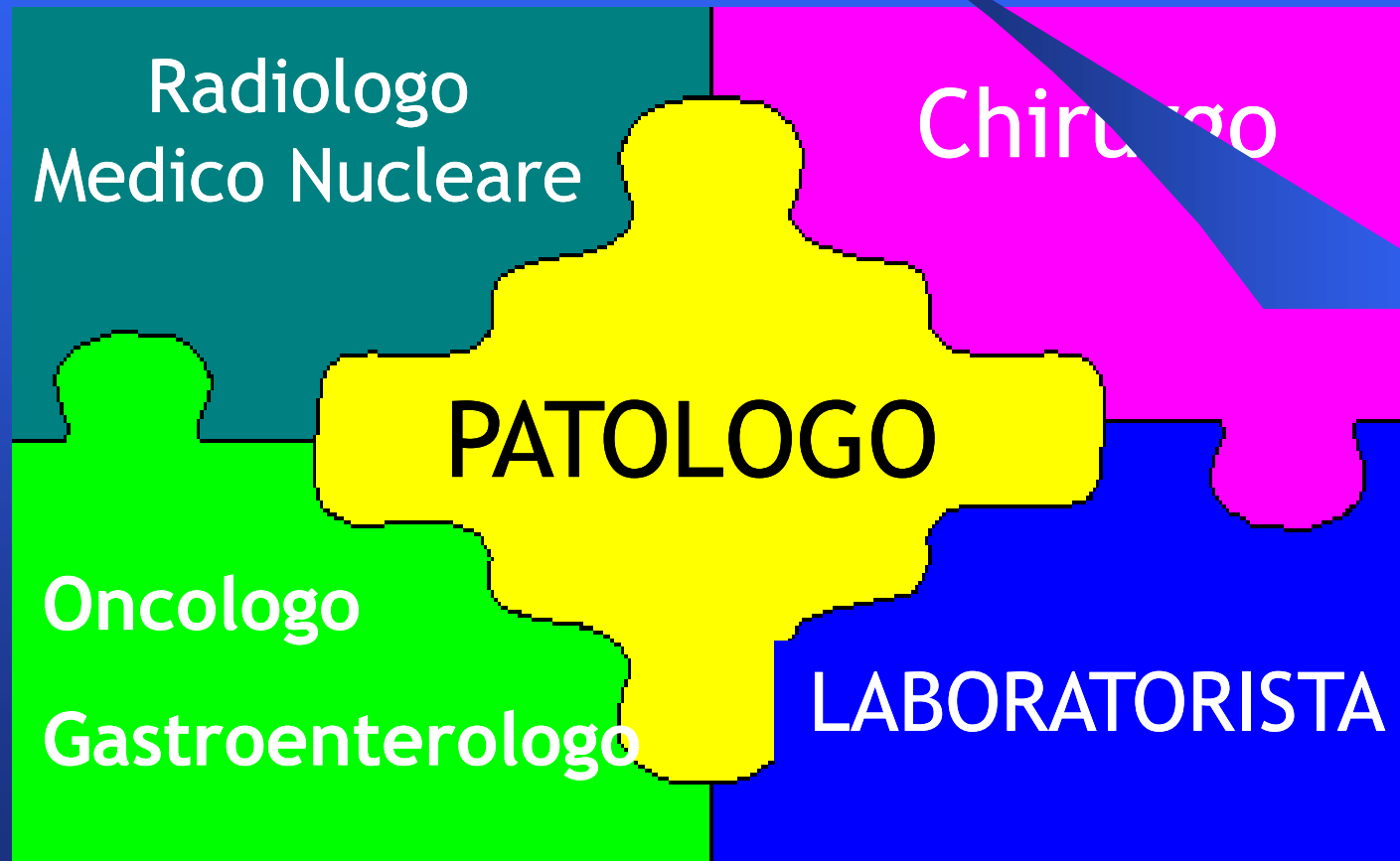
TUMORI NEUROENDOCRINI GASTROINTESTINALI

ENTEROSCOPIO DOUBLE-BALLOON



DBE seems to enrich the diagnostic possibilities for the diagnosis of small bowel-NET, at the present time DBE should only be performed in selected cases, possibly based on a positive previous work-up.

Tumori Neuroendocrini Gastrointestinali





you won't look for them ... !



GRAZIE per L'ATTENZIONE !