

ANTONIO A. SINISI  
 DEP OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE  
 AND SURGERY  
 ENDOCRINOLOGY AND MEDICAL ANDROLOGY UNIT

## TUMORI NEUROENDOCRINI (NET)

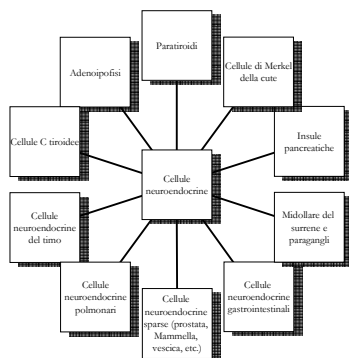
- CARATTERISTICHE GENERALI
- DIAGNOSI
- TERAPIA BIOLOGICA

NEURONI  
 SISTEMA  
 NERVOSO  
 PERIFERICO

IPOFISI PARATIROIDI  
 MIDOLLARE SURRENE

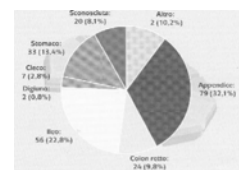
## SISTEMA NEUROENDOCRINO

CELLULE EPITELIALI ENDOCRINE DISSEMINATE  
 NELLA MUCOSA DEL TRATTO GASTROENTERICO,  
 NEI POLMONI, IN VARI ORGANI (tiroide, timo, cute,  
 prostata, vescica, mammella, laringe, rene  
 Pancreas)



## NET

- 1 caso per 100000 abitanti e
- 1-2% neoplasie pancreatiche
- Stessa incidenza M/F.
- Piccole lesioni sono più frequenti in corso di autopsie (1.5%).
- Alcuni di questi tumori possono far parte di sindromi genetiche (MEN-1, MEN-2, malattia di von Hippel-Lindau, Carney complex e più raramente della neurofibromatosi di tipo 1 e della sclerosi tuberosa)



## MEN

- SVILUPPO DI TUMORI IN ALCUNE ghiandole endocrine
- FUNZIONANTI
- NON-FUNZIONANTI

## MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN)

- MEN 1: PARATIROIIDE, PANCREAS, IPOFISI
- MEN2A: CARCINOMA MIDOLLARE TIROIIDE, FEOCROMOCITOMA, IPERPARATIROIDISMO
- MEN2B: CARCINOMA MIDOLLARE TIROIIDE, FEOCROMOCITOMA, NEURINOMI

## ALTRE NEOPLASIE MULTIPLE

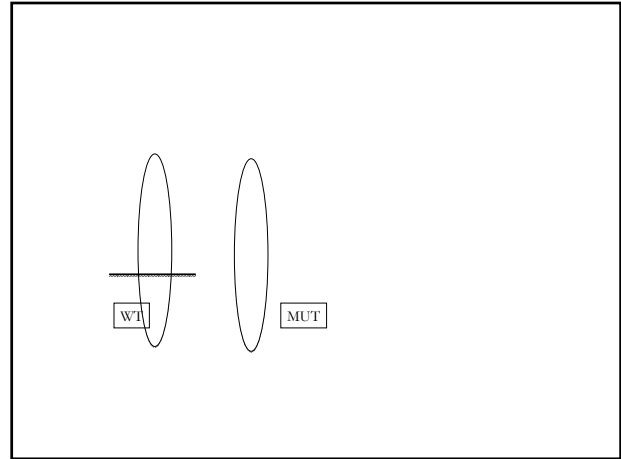
- CARNEY COMPLEX: TUMORI CARDIACI, ENDOCRINI, CUTANEI, NEURONALI
- NEUROFIBROMATOSI TIPO I : SPOT CAFFE-LATTE, NEUROFIBROMI SOTTOCUTANEI, LENTIGINI ASCELLARI E INGUINALI, GLIOMI OTTICO, AMARTOMA IRIDE (NODULI DI LISCH), TUMORI ENDOCRINI
- M. VON HIPPEL-LINDAU : EMANGIOBLASTOMI RETINA E CERVELLETTO, CARCINOMA RENALE, TUMORI ENDOCRINI (FEO, INSULINOMA), CISTI EPIDIDIMO

## MEN1

MANIFESTAZIONI	%
IPERPARATIROIDISMO	95
GEP	30-80
TUMORI IPOFISI	20-25
CARCINOIDI	10-20
ADENOMI SURRENE	25-40
LIPOMI SOTTOCUTANEI	30
ANGIOFIBROMI FACCIALI	85
COLLAGENOMI	70

## MEN1 (SINDROME DI WERMER)

MANIFESTAZIONI	%
IPERPARATIROIDISMO	95 PRIMA MANIFESTAZIONE (2-4% IPERPARA)
GEP	30-80 FUNZIONANTI: GASTRINOMI (S.ZOLLINGER-ELLISON 40-50% GEP ASSOCIATI ALLA MEN1, 25% DELLE ZES SONO IN FAMIGLIE CON MEN1) 20% INSULINOMA; ALTRI TUMORI: GLUCAGONOMA, VIPOMA )
TUMORI IPOFISI	20-25 (PRL, GH,NFT, ACTH-SECR )
CARCINOIDI	10-20 (FOREGUT CARCINOIDS)
ADENOMI SURRENE	25-40 (CORTISOLO SEC-NONSECERNENTI)
LIPOMI SOTTOCUTANEI	30
ANGIOFIBROMI FACCIALI	85
COLLAGENOMI	70



**TABLE 41-2 -- Representative Protocol of Tests and Schedules to Survey for Tumor Emergence in a Carrier of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1**

Tumor	Age to Begin Testing (Yr)	Biochemical Tests Annually	Imaging Tests Every 3-5 Yr
Parathyroid adenoma	8	Calcium, PTH	None
Gastrinoma	20	Gastrin	None
Insulinoma	5	Fasting glucose	None
Other pancreaticoduodenal	15	NA	<sup>111</sup> In-DTPA octreotide[±]; CT or MRI
Anterior pituitary	5	Prolactin; IGF1	MRI
Foregut carcinoid*	20	NA[†]	CT

(Modified from Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:5656-5671.)

## MEN2

- **DOMINANTE AUTOSOMICA**
- **3 SOTTOTIPI CLINICI:**
  - **MEN2A**
    - Ca midollare della tiroide (MTC), feocromocitoma (50-60%)
    - iperplasia delle paratiroidi (20-30%)
  - **MEN2B MTC, feocromocitoma, habitus marfanoid, neurogangliomatosi del tratto intestinale**
  - **FMTC solo MTC**
  - **SPORADICO : MTC nel 10% dei tumori tiroidei**

## MEN2

MANIFESTAZIONI	%
<b>MEN2A</b>	
MTC	80-100
FEO	40
IPTH	25
<b>MEN2B</b>	
MTC	100
FEO	50
MARFAN HABITUS	75
NEURINOMI MUCOSALI	100
GANGLIONEUROMATOSI INTESTIN	>40

## RET

- MUTAZIONI SPECIFICHE DI RET SONO ASSOCIATE CON CIASCUNA DI QUESTE SINDROMI
- RET E' UN PROTOONCOGENE CHE CODIFICA PER UN RECETTORE TIROSIN-CHINASICO DI MEMBRANA, ESPRESSO IN CELLULE DERIVANTI DALLA CRESTA NEURALE
- RET LEGA IL COMPLESSO GDNF -GDNFR
- QUESTI TRE COMPONENTI FORMANO IL COMPLESSO CHE TRASDUCE I SEGNALI MITOGENI

RET EXTRACELL DOMAIN	EX 10 EX 11
TK DOMAIN	EX 13-16

MEN2A	EX 10	CODON 609 611 618 620
	11	630 634
	50%	634 C634R

FMTC	EX 10	CODON 532 533
	13	768 790 791
	14,15,16	

MEN2B	EX 16	CODON 918 95%
	15	883 5%

- L'ANALISI INIZIALE DEL GENE RET DOVREBBE INCLUDERE I SITI DI MUTAZIONE PIÙ FREQUENTI
- ESONE 10 ED 11, QUINDI 13-16
- LA PROGNOSI È PEGGIORE NEI PAZIENTI AL DI SOTTO DEI 40 ANNI

## Carcinoma midollare

- Il carcinoma midollare è una malattia delle cellule C (parafollicolari) derivanti dal corpo ultimo branchiale e secernenti calcitonina, istamina, prostaglandine, serotonina, ed altri peptidi
- Amiloide (Congo Red)
- Più aggressivo
- Metastatizza localmente nei linfonodi, muscoli circostante trachea
- Attraverso i vasi linfatici può invadere polmoni e visceri

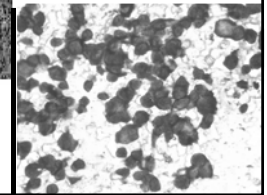
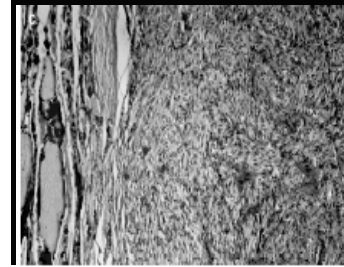
16

## Carcinoma midollare

- Calcitonina e CEA sono i marker per la diagnosi ed il follow up
- 1/3 sono forme familiari
- MEN

17

## Carcinoma midollare



18

## Carcinoma Midollare

- Calcio e fosforo sierico, PTH
  - escrezione urinaria nelle 24h delle catecolamine e metanefrine  
(escludere una MEN)
- Terapia: Chirurgia e radioterapia  
 Follow up: Calcitonina e CEA  
 Valori superiori a 100 pg/ml indice di malattia residua  
 TAC collo, RMN fegato  
 Octreoscan, PET

19

Table 1. Criteria for the classification of neuroendocrine tumors.

Localization	Differentiation	Proliferation	Functionality
Stomach	Well-differentiated tumor	Ki67 < 2%	Functioning
Duodenum	Well-differentiated carcinoma	Ki67 > 3%	Non-functioning
Pancreas	Poorly differentiated carcinoma	Ki67 > 20%	
Jejunum/ileum			
Colon			
Rectum			

FUNZIONANTI 20%

insulinomi, glucagonomi, somatostatiniomi, gastrinomi, VIPomi, altri tumori meno comuni

NON-FUNZIONANTI 80%

### Tumori non funzionanti

- possono produrre ormoni (PP, neurotensina, ghrelina etc.) o proormoni senza dare manifestazioni
- clinicamente apparenti per l'invasione di strutture adiacenti o per la comparsa di metastasi
- Incidentalomi

### SINTOMI

- FLUSHING
- SUDORAZIONE
- CIANOSI
- DIARREA
- TELEANGECTASIE
- PELLAGRA
- LESIONI VALVOLARI CARDIACHE
- BRONCOSPASMO
- ARTRITE
- CRAMPI
- EDEMA PERIFERICO
- GONFIORE
- PALPITAZIONI

### SINTOMI E SEGNI NEI GEP

GASTRITE, GASTRO-DUODENITE, ULCERA

GASTRINOMA, SZE, MEN1, ALTRI TUMORI GASTRINA-SEC

DIARREA CRONICA REFRATTARIA

CARCINOIDE INT. C.BRONCHIALE, CA MIDOLLARE, VIPoma, GASTRINOMA, SOMATOSTATINOMA, ALTRI TUMORI PEPTIDO-SEC

FLUSHING

CARCINOIDE INT. C.GASTRICO, CA INDIFFERENZIATI, VIPoma,

ERITEMA NECROLITICO MIGR

GLUCAGONOMA

IPERGLICEMIA

GLUCAGONOMA

IPOGLICEMIA

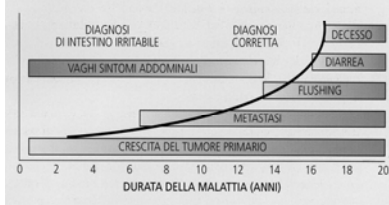
INSULINOMA

TABLE 2. GEP tumors: anatomical, clinical, and biochemical features

Site	Incidence (cases/10 <sup>5</sup> )	Pathology	Peptide/amine	Clinical features	Metastases (%)	MEN 1 (%)
Foregut Esophagi, thymus, stomach, first part of duodenum, pancreas	3-5	Mixed growth pattern, angioepithelioma (+)	5-HTT, histamine, ACTH, CRF, GH, gastrin, 5-HIAA (50%)	Pulmonary obstruction, sigmoid flexion, and hormone syndromes	Liver, LMN, bone	10
Midgut Second duodenum, jejunum, ileum, right colon	4-10	Island growth, angioepithelioma and angioepithelioma (+)	5-HT, tachykinins, prostaglandins, bradykinins and others (70%); 5-HIAA (75%)	Bowel obstruction, typical pinkish flush, "waxier" diarrhea (5%)	Liver (60-80%), LMN metastases	
Midgut Transverse colon to rectum	1.5-2.5	Tubovascular growth, angioepithelioma (+)	Local production SS, peptide YY, glucagon, neurotensin, 5-HTT, and other	Incidental finding, local symptoms	Bone metastases (5-40%)	
Insulinoma	1-2		Insulin, proinsulin	Neuroglycopenia, Whipple's triad	10	5-10
Gastrinoma	1-1.5		Gastrin	SD (peptic ulcer, diarrhea, epigastric pain)	60-90	25
VIPoma	0.1		VIP	Watery diarrhea, hypokalemia, achylasia	50-80	10
Glucagonoma	0.05-0.1		Glucagon	NMPE, DM, rickets	80-90	5-17
Somatostatinoma	<0.1		SS	Choleraemia, DM	60-70	5-10
Nonfunctioning tumors	1-2		PP	steatorrhea, achylasia (symptoms related to mass effect)	60-80	20-30
CRFoma	<0.1		CRF	hypotension	60-70	20
ACTHoma	<0.1		ACTH	Cushing's syndrome	85	20

Abbreviations: (+), Proliferation of cancer cells in the absence of reducing agent; "angioepithelioma" = tumor characterized by the presence of reducing agent; LMN, lymph node; DM, diabetes mellitus; CRF, CRF-releasing factor (equivalent to CRF); (Derived from Arnold et al., 1996; Mignon 1996; Sugi and colleagues 1998, 2003; Varrault et al., 2017); Melin and Sander 1996.]

**Figura 1.** Decorso della progressione della malattia. I tumori GEP hanno una crescita lenta e possono essere presenti per anni senza una sintomatologia manifesta. Nei primi stadi la comparsa di vaghi sintomi addominali può non essere diagnosticata ed è spesso attribuita alla sindrome da intestino irritabile.



### IPERGASTRINEMIA

GASTRINOMA	+++	>1000 pg/MI
GASTRITE ATROFICA	+++	
IPERPLASIA G	+++	>150 pg/mL
ANEMIA PERNICIOSA	+++	
MALATTIA PEPTICA U	+++	
CA GASTRICO	+++	
IATROGENA (vagotomia Resezione piccolo intest)	+++	
ARTRITE REUMATOIDE	++	
DIABETE MELLITO	+	
I. RENALE CRONICA	+	
FEOCROMOCITOMA	+	

### DIARREA CRONICA REFRATTARIA

- INSUFFICIENZA PANCREATICA
- EPATOPATIA CRONICA
- SCLEROSI SISTEMICA
- DIABETE MELLITO
- COLON IRRITABILE
- INFEZIONI INTESTINALI
- MORBO DI CROHN
- MORBO CELIACO
- IATROGENA
- AIDS
- GEPT

### IPOGLICEMIA

- PANCREATITI ACUTE E CRONICHE
- NEO EXTRAPANCREATICHE (SARCOMI RETROPERITONEALI)
- MALATTIE EMOPROLIFERATIVE
- IPERTONO VAGALE, TACHIALIMENTAZIONE, DIABETE LATENTE
- IATROGENA
- DISORDINI IMMUNITARI
- ASSENZA CONGENITA DI GLUCAGONE
- IPOPIUITARISMO
- INSUFFICIENZA SURRENALICA
- INSUFFICIENZA EPATICA
- SOSTANZE TOSSICHE (ALCOOL FUNGHI)
- DENUTRIZIONE, MALASSORBIMENTO

### Istopatologia e comportamento biologico

- Volume generalmente compreso tra 1 e 5 cm.
- Assenza di correlazione tra volume della lesione e entità dei sintomi. Multiple lesioni nella MEN 1.
- Citoarchitettura variabile: solida, acinare o trabecolare.
- Immunohistochimica positiva per CgA, sinaptofisina, NSE, PGP 9.5.
- Necessità di ottenere almeno un campione biotico per stabilire il comportamento biologico della lesione tumorale.

### Fattori prognostici negativi

- Diametro del tumore > 2 cm
- KI-67 > 2%
- Mitosi >2 per 10 HPF
- Necrosi
- Angioinvasione
- Invasione degli organi adiacenti
- Invasione perineurale
- Metastasi

### Classificazione WHO dei net del pancreas

Tumore endocrino ben differenziato (confinato al pancreas)		
	Comportamento benigno	Comportamento incerto
Dimensioni (cm)	< 2	> 2
Ki67	< 2%	> 2%
Mitosi	< 2 * 10 HPF	> 2 * 10 HPF
<p>Carcinoma endocrino ben differenziato (invasione locale e/o metastasi)</p> <p>Carcinoma endocrino scarsamente differenziato (alto grado di malignità a cellule piccole, intermedie o grandi)</p>		

### Diagnosi biochimica

- **Markers specifici:** insulina, glucagone, gastrina somatostatina, VIP etc.
- **Markers generali:** cromogranina A (CgA), polipeptide pancreatico (PP) e a-hCG.

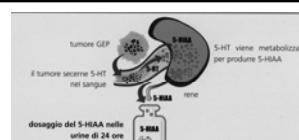


## CROMOGRANINA A (2-20 ug/l)



VANTAGGI	SVANTAGGI
UTILE IN TUTTI I PRINCIPALI NET	ALTRI TEST PER LA DIAGNOSI
FACILE ESECUZIONE	
RISULTATI RAPIDI E SICURI	
CORRELATO MASSA TUMORE	
PROGNOSTICO DI SOPRAVVIVENZA SE >5000 ug/L	

## 5-HIAA (3-15 mg/24 h)



VANTAGGI	SVANTAGGI
UTILE NEI CARCINOIDI SINDROMICI, NON ELEVATO NEGLI ALTRI TIPI	
FACILE E RAPIDA ESECUZIONE	NECESSARIO CONTROLLARE I FARMACI E GLI ALIMENTI
RISULTATI RAPIDI E SICURI	
CORRELATO ESTENSIONE E SOPRAVVIVENZA	
PROGNOSTICO DI SOPRAVVIVENZA SE > 150 mg/24 h	

## Insulinoma

- Incidenza 2-4 pazienti per milione/anno
- Il 98 % sono in sede pancreatica, generalmente singoli e nei casi di multiple formazioni il 50% sono ascrivibili a una MEN 1.
- Circa l'8% degli insulinomi sono maligni.
- Sintomi: ipoglicemia a digiuno, sintomi di neuroglicopenia e a volte di attivazione adrenergica.
- Triade di Whipple: sintomi da ipoglicemia, glucosio plasmatico < 55 mg/dL, pronta remissione con l'assunzione di zuccheri.

## Diagnosi

- Dosaggio simultaneo di insulina, (proinsulina), C-peptide e glicemia in corso di sintomi di ipoglicemia.
- Test del digiuno fino a 72h.
- Diagnosi differenziale:
  1. deficit di GH e/o cortisolo
  2. Insufficienza epatica
  3. Ipeinsulinismo esogeno, farmaci ipoglicemizzanti o deficit enzimatici congeniti del metabolismo del glucosio.
  4. Nesidioblastosi
  5. Anticorpi anti-insulina nel mieloma multiplo e LES.

### Gastrinoma

- $\frac{1}{4}$  dei gastrinomi origina nel pancreas. Un altro 50% circa nel duodeno.
- La testa del pancreas, la porzione superiore e discendente del duodeno e i linfonodi peri-duodenali e peri pancreatici costituiscono il "triangolo del gastrinoma".
- Al momento della diagnosi il 55% di questi tumori è maligno. Una prognosi peggiore hanno i tumori a sede pancreaticata.

### Sintomi, segni e diagnosi.

- **Sindrome di Zollinger-Ellison:** ulcera peptica, diarrea, malassorbimento e steatorrea, reflusso gastro-esofageo.
- Livelli sierici di gastrina  $> 1000$  pg/mL (v.n.  $< 100$  pg/mL) e pH gastrico  $< 2.5$  confermano la diagnosi. Nei casi dubbi test di stimolo con secretina: diagnostico un aumento di 200 pg/mL rispetto al valore basale.

### VIPomi

- I tumori secernenti VIP caratterizzano la sindrome di Verner –Morrison (diarrea acquosa, ipokaliemia, acloridria).
- Sono piuttosto rari (3-8% dei NET del pancreas) ma costituiscono l'80% delle sindromi diarroiche legate a tumori.
- Frequentemente ganglioneuromi, ganglioneuroblastomi e neuroblastomi secernono grandi quantità di VIP.
- Circa l'80% dei VIPomi si riscontra in sede pancreaticata (coda), e il 50% di essi è invasivo al momento della diagnosi.

### Segni clinici, sintomi e diagnosi.

- Diarrea 0.5-15 L/24h con perdita di potassio bicarbonati e conseguente acidosi metabolica e disidratazione.
- Ipercalcemia.
- Iperglicemia.
- Flushing al volto e al torace.
- Livelli sierici di VIP  $> 60$  pg/mL.

### Glucagonoma

- Costituiscono il 5% dei tumori endocrini del pancreas.
- La quasi totalità dei glucagonomi origina nella coda del pancreas.
- Al momento della diagnosi il 60-70% di questi tumori è maligno. Anche quelli di piccole dimensioni hanno un comportamento incerto.

### Segni clinici, sintomi e diagnosi.

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Eritema necrolitico migrante (perineo e arti inferiori).</li><li>■ Glossite, cheilite, onicolisi, uretrite.</li><li>■ Iperglicemia.</li><li>■ Anemia normocitica.</li><li>■ Perdita di peso.</li><li>■ Trombosi venose.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Livelli di glucagone &gt; 150 pg/mL sono suggestivi per la diagnosi.</li><li>■ Frequente ↑ dei livelli di gastrina.</li></ul> |
|---|---|

### Somatostatinoma

- Costituiscono i tumori endocrini del pancreas più rari.
- La quasi totalità dei somatostatinomi origina nella testa del pancreas presso la papilla del Vater.
- Al momento della diagnosi più del 70% di questi tumori mostra estensione epatica con diametro medio di 5.1 cm.

### Segni clinici, sintomi e diagnosi.

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>■ Colelitiasi.</li><li>■ Diarrea e steatorrea.</li><li>■ Iperglicemia.</li><li>■ Anemia normocitica.</li><li>■ Perdita di peso.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>■ Livelli di somatostatina al di sopra dei valori normali sono suggestivi per la diagnosi.</li><li>■ Frequente dei livelli di gastrina e di insulina.</li></ul> |
|---|---|

### Tumori funzionanti rari

- ACTH (n 110).
- GHRH (n. 50).
- Neurotensina (n. 50).
- PTH (n.35).
- Enteroglucagone, ghrelina, CCK, GIP.

### Tumori non funzionanti

- 40-50% dei NET del pancreas.
- Assente una sindrome clinica specifica. Frequenti diarrea, dolore addominale, ittero ostruttivo, emorragie addominali, pancreatiti ricorrenti.
- Frequente aumento di livelli sierici di cromogranina, PP, neurotensina, ghrelina subunità dell'Hcg.
- In alternativa gli ormoni sono presenti nei granuli secretori ma non vengono liberati in circolo.
- Sono spesso di grosse dimensioni e unifocali ad eccezione della MEN 1. Manca l'ipervascolarizzazione e sono evidenziabili all'octreoscan.

### Localizzazione del tumore

- Ecografia trans-addominale e endoscopica.
- Scintigrafia.
- TC e TC spirale
- RMN
- PET
- Endoscopia intraoperatoria

### SRS

VANTAGGI	SVANTAGGI
ALTAMENTE ACCURATO	10% NON ESPRIMONO I TRECETTORI SST2
RISPOSTA CORRELATA ALLA SENSIBILITA' ALLANALOGO	

## **TERAPIA BIOLOGICA**

- **ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA**
- **INTERFERONE**
- **COMBINATA**
- **RADIORECCETTORIALE**