

I Tumori Neuroendocrini Gastro-entero-pancreatici

www.fisiokinesiterapia.biz

I TUMORI NEUROENDOCRINI PANCREATICI

I tumori che originano dalle cellule neuroendocrine dell'apparato gastrointestinale e del pancreas presentano particolari caratteristiche diagnostiche e terapeutiche.

A differenza di altre neoplasie gastrointestinali, questi tumori possono causare sintomi dovuti ad un'eccessiva secrezione ormonale, piuttosto che a crescita invasione o effetti anatomici locali.

I TUMORI NEUROENDOCRINI

Una caratteristica importante dei tumori neuroendocrini è la preservazione di funzioni cellulari altamente differenziate; le cellule tumorali contengono granuli secretori e mantengono la capacità di captare e decarbossilare precursori aminici (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, APUD*), un processo essenziale per la produzione di neurotrasmettitori monoaminici come la serotonina, la dopamina e l'istamina.

I TUMORI NEUROENDOCRINI

Sono rari ma la loro incidenza è sovente sottostimata

**La diagnosi è spesso complicata nei casi asintomatici
ed in molti casi ritardata**

La presenza di metastasi spesso anticipa i sintomi

La crescita è caratteristicamente lenta

Distribuzione dei tumori APUD

- Tratto gastroenterico

Carcinoide

- Pancreas

Insulinoma

Glucagonoma

Gastrinoma

VIPoma

Somatostatinoma

- SNC

Ganglioneuroblastoma

Neuroblastoma

Paraganglioma

- Tiroide

Carcinoma midollare

- Cute

Melanoma-

- Midollare del surrena

Feocromocitoma

- Polmone

Carcinoide

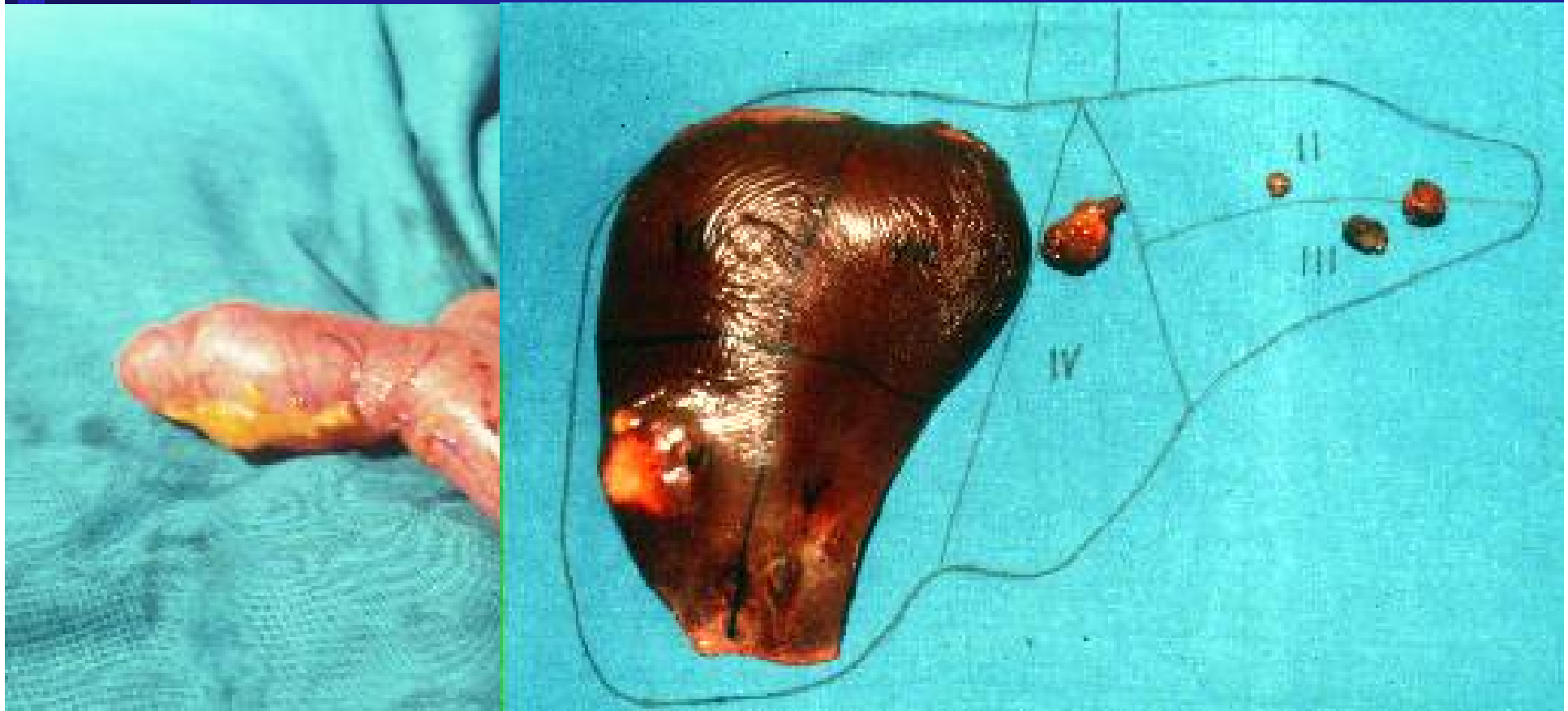
Ca a piccole cellule

Epidemiologia dei T. neuroendocrini

<u>Tipo di tumore</u>	<u>Incidenza /mil.</u>	<u>Local. pancreatica</u>
➤ Carcinoide	15	0,5%
➤ Insulinoma	1	90%
➤ Glucagonoma	< 1	99%
➤ Gastrinoma	< 1	72%
➤ VIPoma	< 1	84%
➤ Somatostatinoma	< 1	48%

I TUMORI NEUROENDOCRINI

**T.carcinoide di diverticolo di Mekel
con metastasi epatiche multiple**



Tumori Neuroendocrini del pancreas

Sono lo 0,5 – 1,5 dei tumori del pancreas con una incidenza di circa 10 casi/anno/milione



Manifestazioni cliniche dei T. neuroendocrini

<u>Tumore</u>	<u>Peptidi secernenti</u>	<u>Sintomatologia</u>
Carcinoide tipico	Serotonina, SP Tachichinine, PG	Flush + diarrea
Insulinoma	Insulina, PP, VIP	Convulsioni, Ipoglicemia, Obesità
Glucagonoma	Glucagone, PP Calcitonina	Eritema necrolitico + diabete
Gastrinoma	Gastrina, VIP, PP Neurotensina	Ulcera peptica + diarrea
VIPoma	VIP, PHM-42 PHV-42	Diarrea + ipocloridria
Somatostatinoma	Somatostatina, PP	Litiasi colecisti + diabete

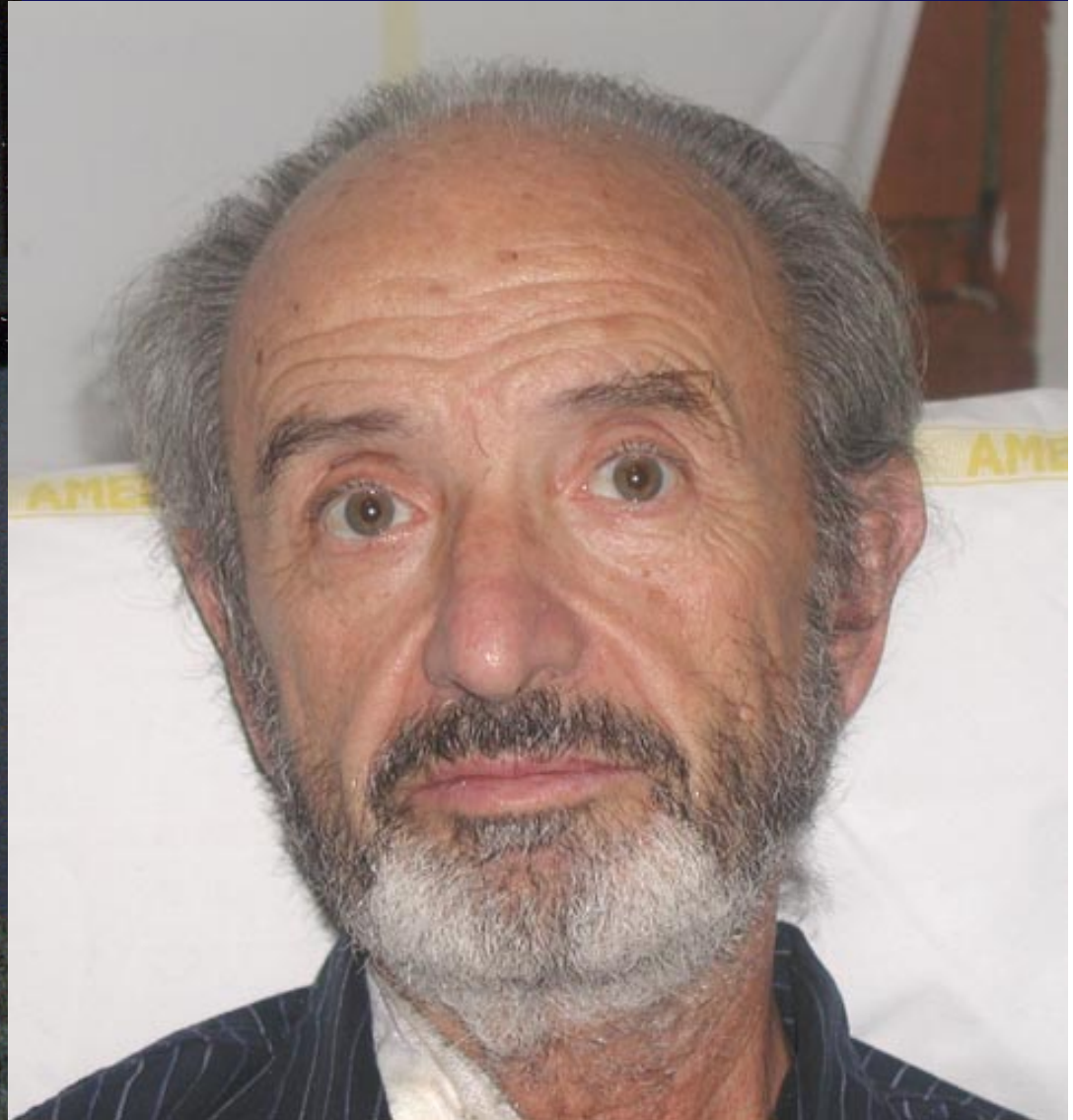
Classificazione e caratteristiche dei T. neuroendocrini del pancreas

- 1) **Insulinoma:** T. secernente insulina, si manifesta con ipoglicemia a digiuno, nell'1% dei casi ha localizzazione extra-pancreatica (stomaco, D. di meckel).
- 2) **Gastrinoma:** T. secernente gastrina, si manifesta con ulcere ricorrenti, steatorrea, sindrome di Zollinger Ellison, in oltre il 90% dei casi è maligno.
- 3) **VIPoma:** T. secernente ormone VIP, si manifesta con diarrea acquosa ipopotassiemia, iposecrezione gastrica.
- 4) **Glucagonoma:** T. secernente glucagone, si manifesta con eritema necrolitico migrante, diabete mellito, anemia.
- 5) **Somostatinoma:** T. secernente somatostatina, si manifesta con diabete, steatorrea, colelitiasi, iposecrezione gastrica.

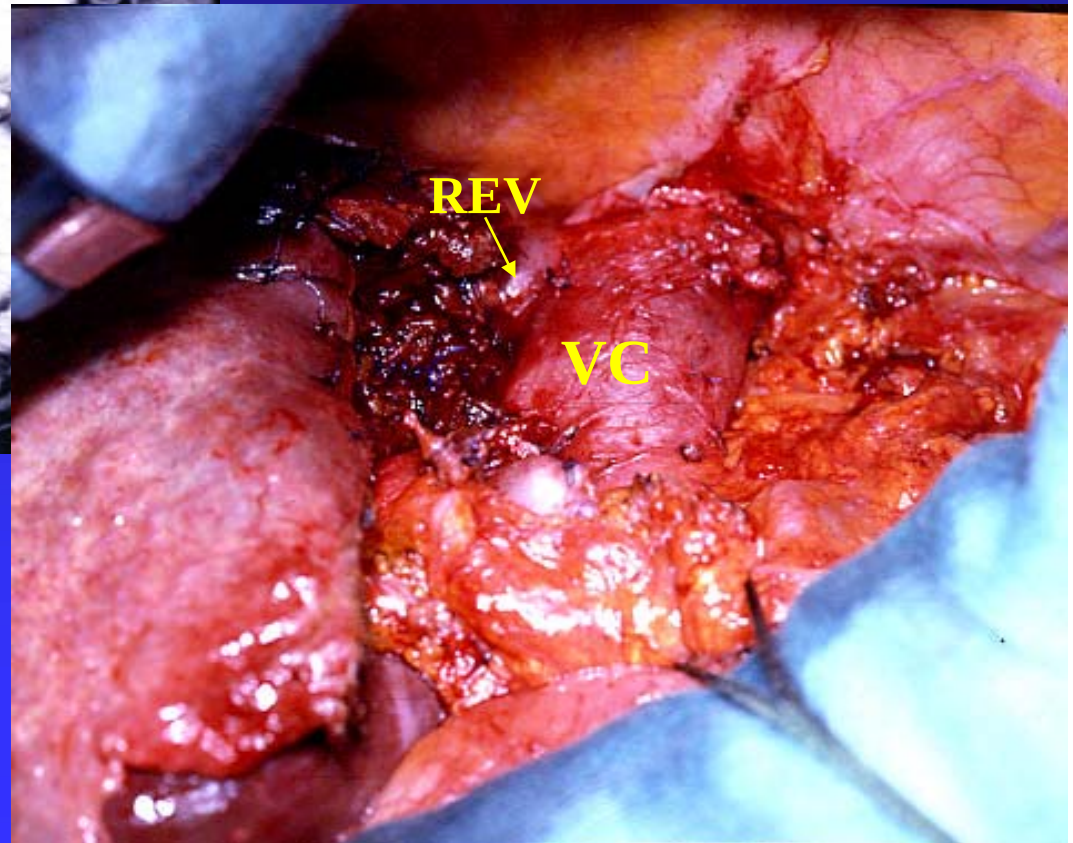
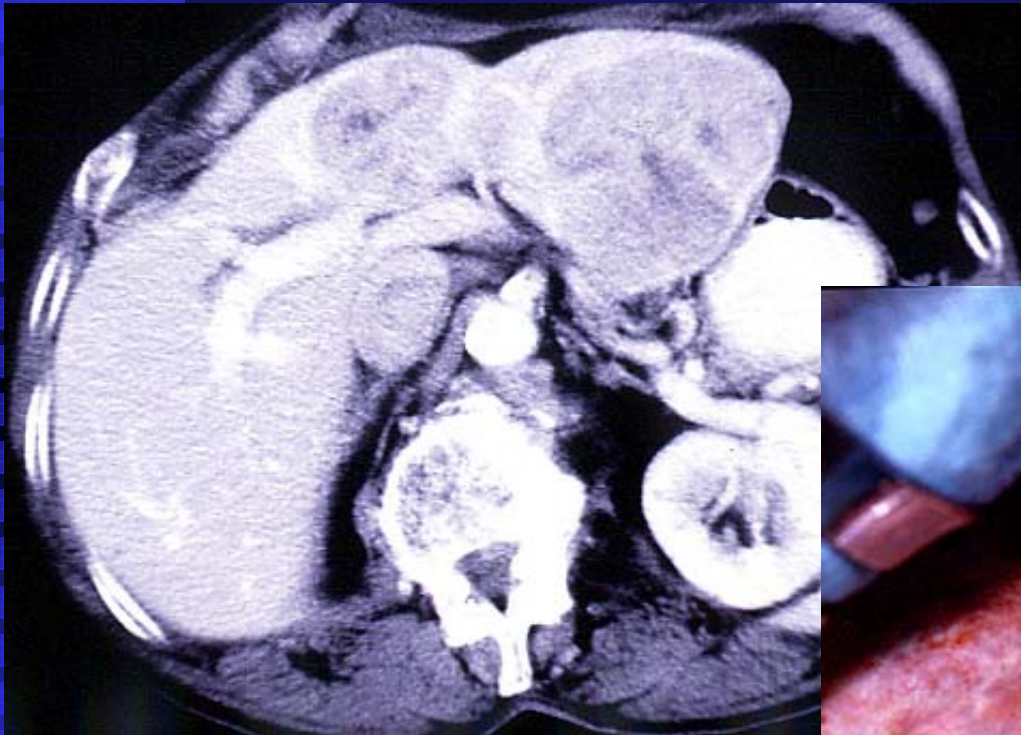
Metastasi epatiche da carcinoma del pancreas

Pre-op.

Post-op.



Emiepatectomia Sn. allargata per metastasi da carcinioide del pancreas



Tumori Neuroendocrini del pancreas

Insulinoma

1067 casi di insulinomi della letteratura

92% dei casi : sintomi neurologici

**Stefanini P et al.
Surgery, 1974**

**10% dei casi : degenerazione maligna, con metastasi
ai linfonodi e al fegato**

10% dei casi : multiplo

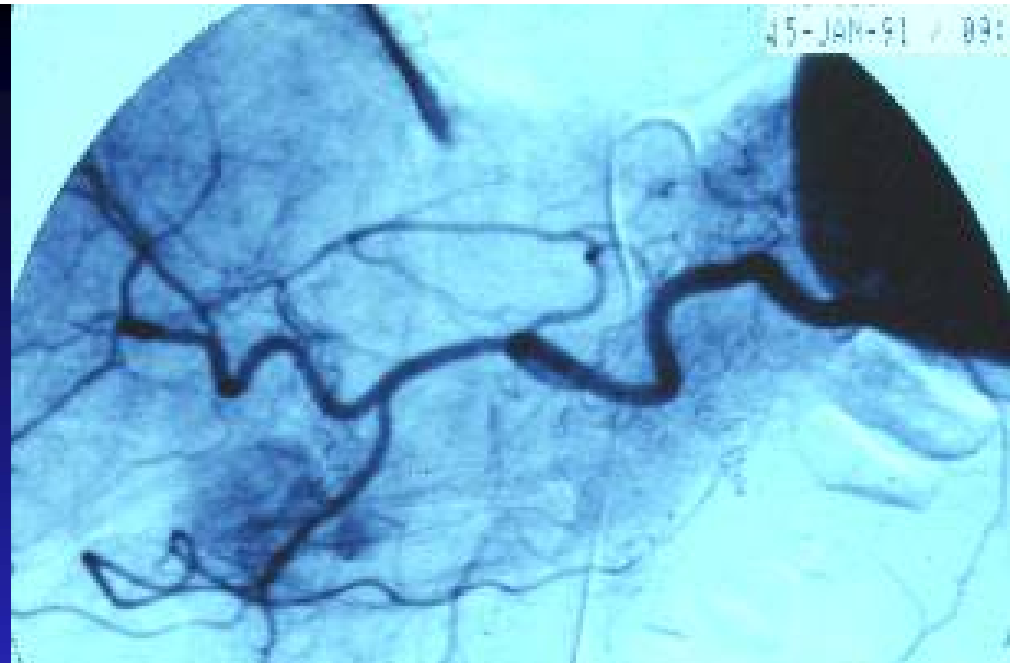
10% dei casi : associato con la sindrome MEN I

Tumori Neuroendocrini del pancreas

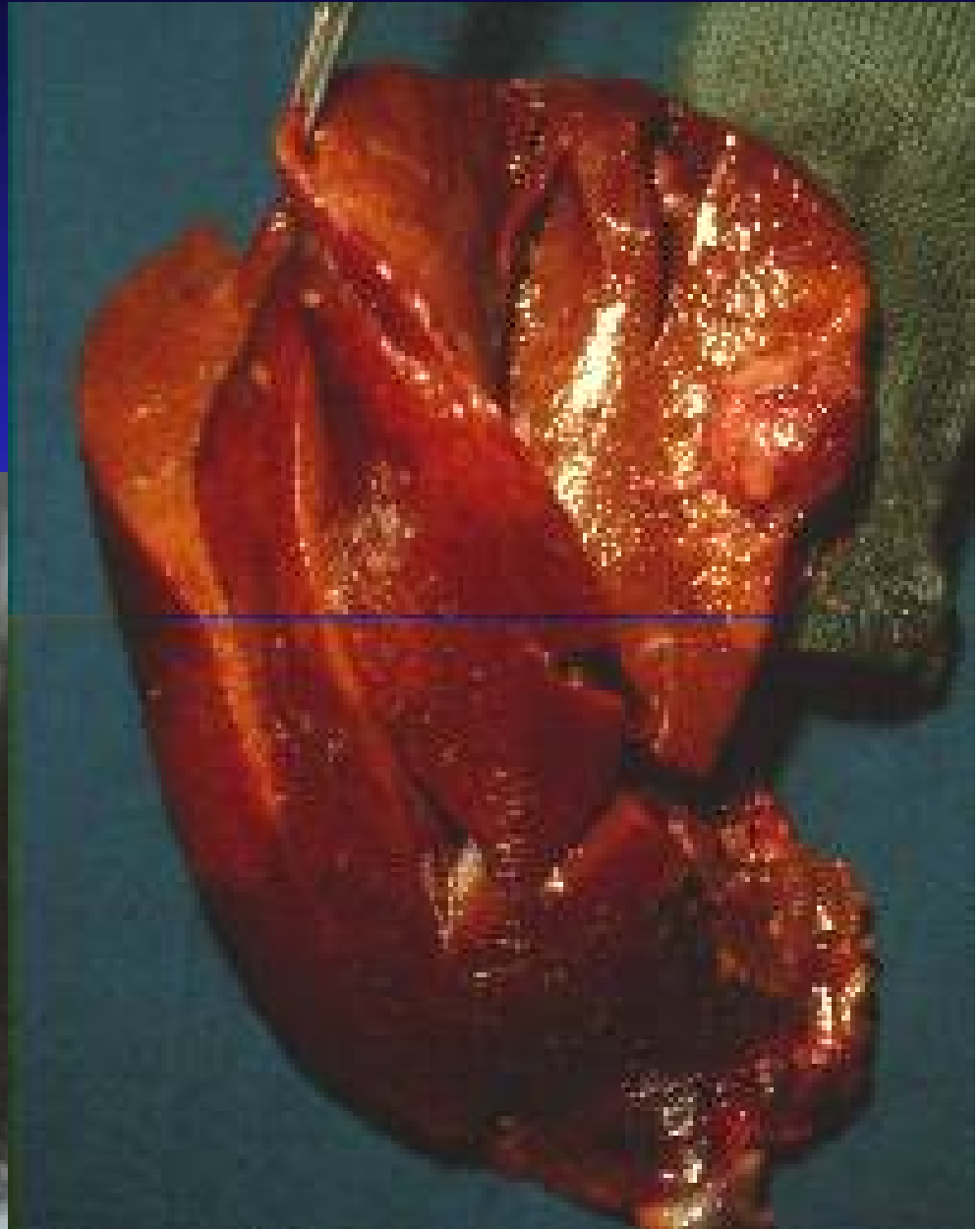
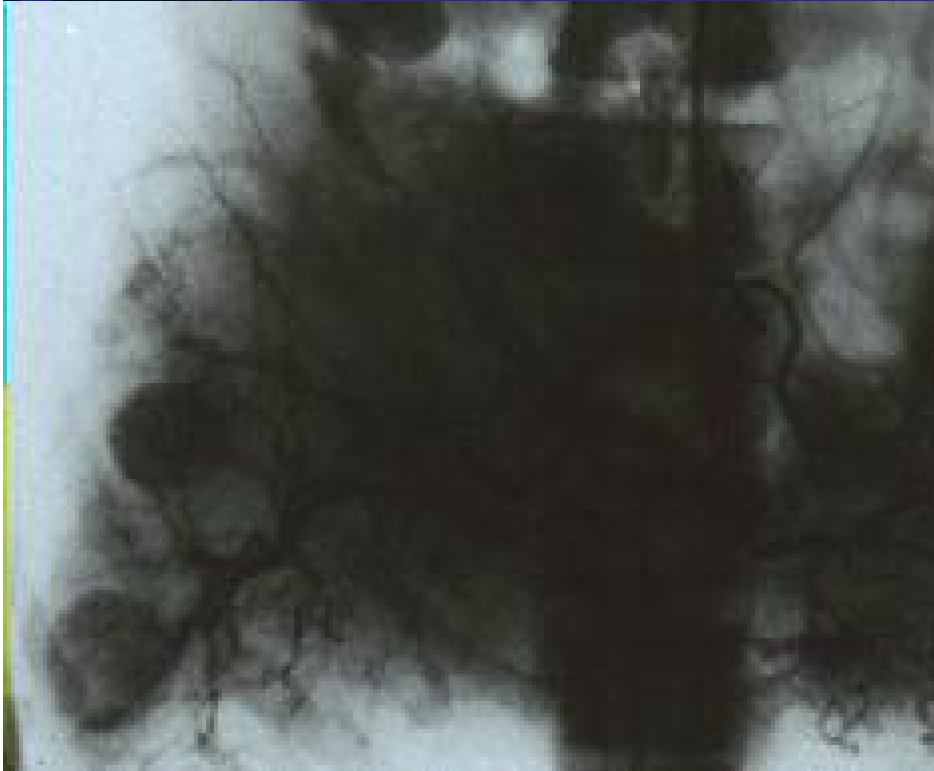
SINDROME D'IPERSECREZIONE INSULINICA (TRIADE DI WIPPLE)

- 1) Insorgenza di disturbi neuropsichici a digiuno**
- 2) Glicemia basale nettamente inferiore ai valori normali**
- 3) Pronta risoluzione dopo somministrazione di glucosio per os o e.v.**

Insulinoma **Cefalopancreatico**



Emiepatectomia desta per metastasi da insulinoma



Tumori Neuroendocrini del pancreas

MANIFESTAZIONI CLINICHE DEI GLUCAGONOMI

- **Manifestazioni cutanee (reg. inguinali, glutei, arti inferiori)**
- **"Eritema migratorio necrolitico"**
- **Diabete (nella maggioranza dei casi)**
- **Glossite (in 1/3 dei casi)**

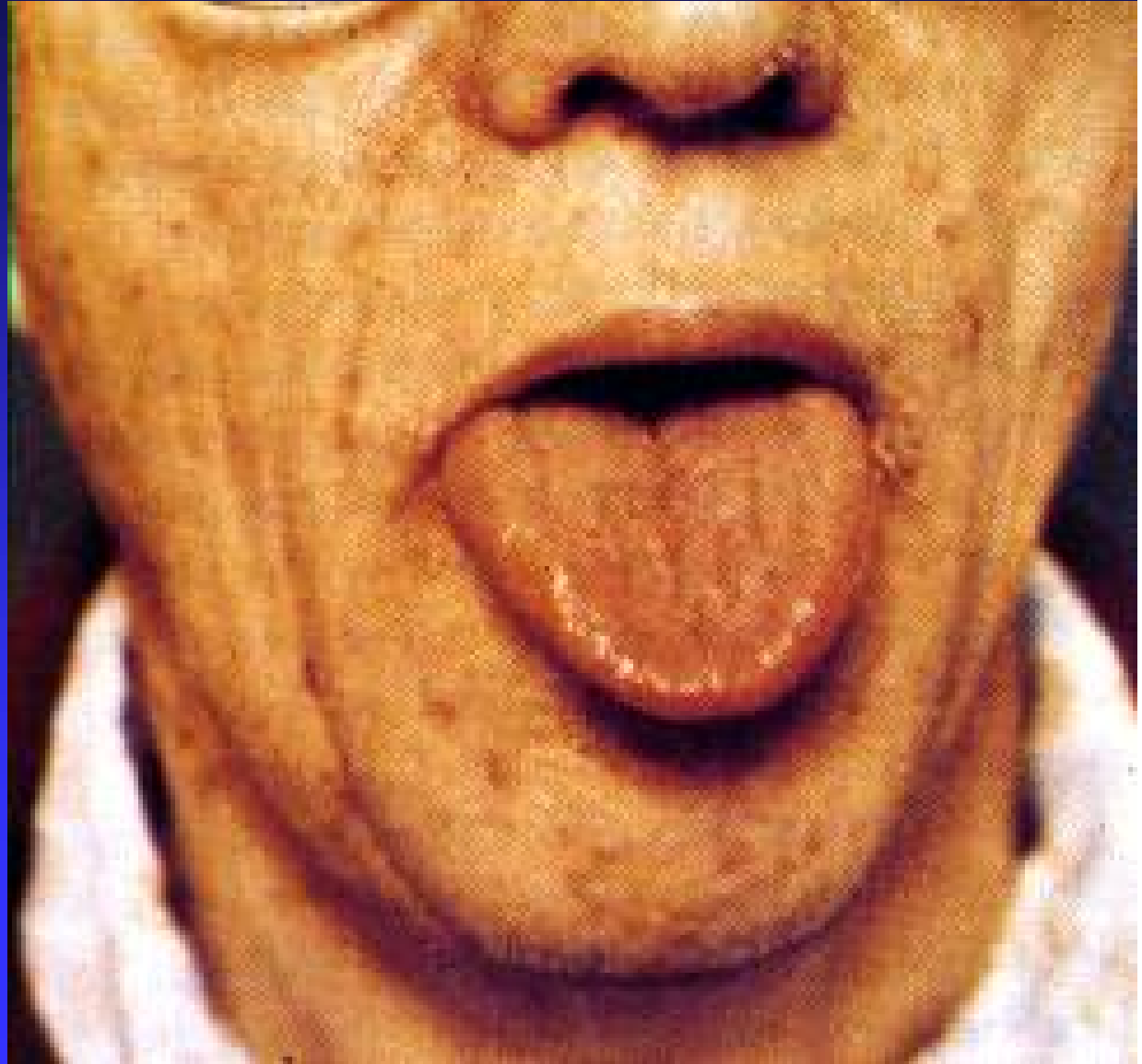
Tumori Neuroendocrini del pancreas

Eritema migratorio necrolitico in glucagonoma pancreatico



Tumori Neuroendocrini del pancreas

**Manifestazioni
cutanee e glossite in
Glucagonoma**



Tumori Neuroendocrini del pancreas

SINDROME DA IPERGASTRINISMO (Sindrome di Zollinger-Ellison)

- 1) Ipersecrezione acida dello stomaco**
- 2) Formazione di ulcere peptiche nello stomaco, nel duodeno e nel digiuno, con tendenza alla perforazione**

Tumori Neuroendocrini del pancreas

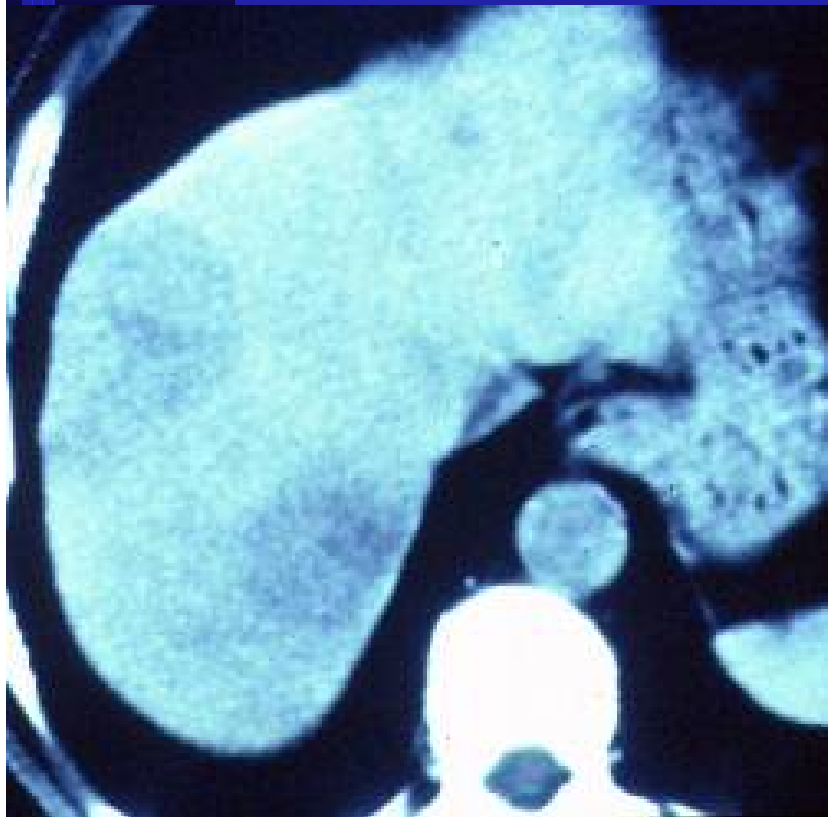
VIPoma

SINDROME DI VERNER-MORRISON (W.D.H.A)

- Diarrea acquosa (Watery Diarrhea)**
- Ipokaliemia (Hypokaliemia)**
- Acloridria (Achloridria)**

Tumori Neuroendocrini del pancreas

Emiepatectomia Dx allargata per VIPoma pancreatico



Resezione Curativa di Metastasi Neuroendocrine:

Emiepatectomia
allargata

3

Segmentectomia

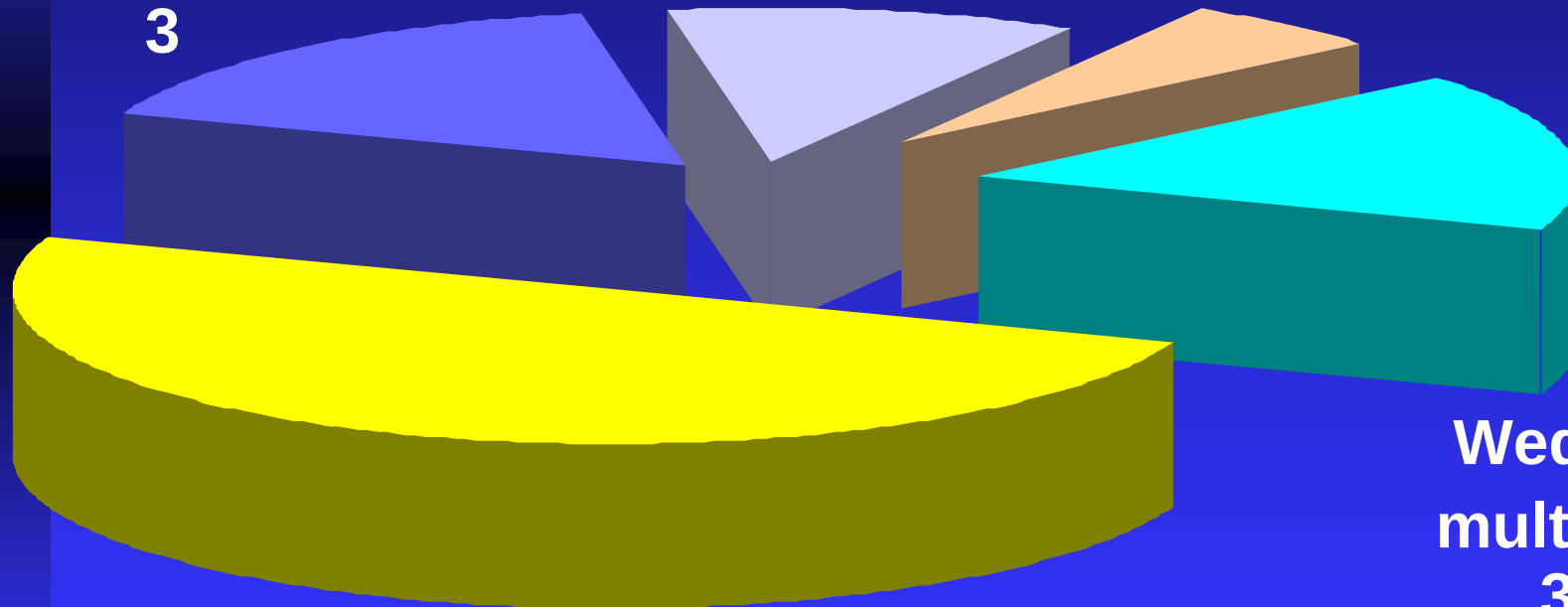
2

Wedge
1

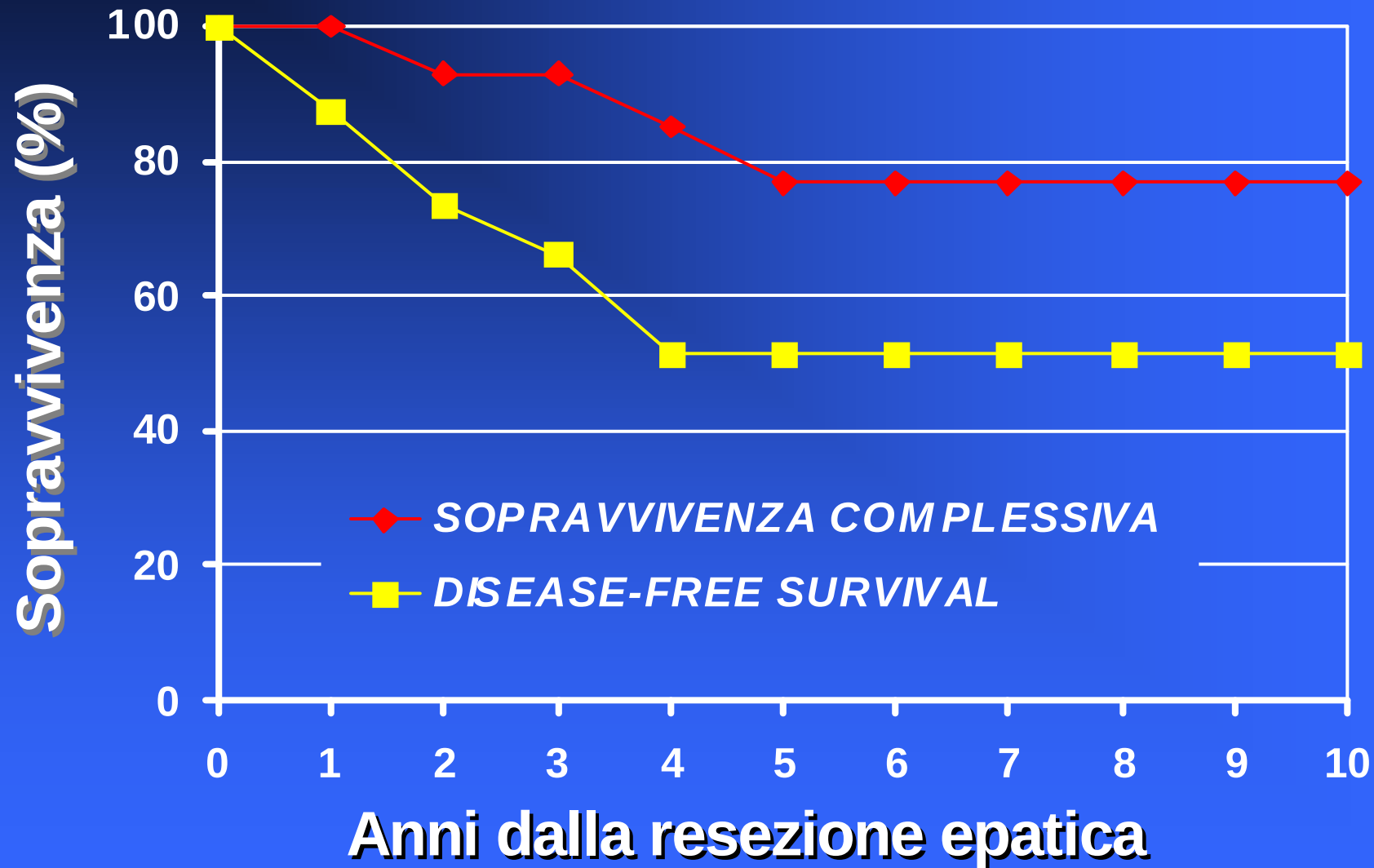
Wedge
multiple
3

Emiepatectomia

9



RESEZIONI CURATIVE DI METASTASI EPATICHE DA TUMORE NEUROENDOCRINO



Don Pietro T. (1°)

An.Pat.Remota: a 8 anni focolaio broncopneumonico

a 10 anni tonsillectomia

a 45 anni focolaio broncopneumonico e diagnosi di cisti
broncogena

a 60 anni comparsa di alvo diarroico con scariche post-
prandiali imputato a colon irritabile

An.Pat.Recente: a 62 anni comparsa di febbre, rash cutanei e diarrea

Esegue Rx Torace che mostra al campo medio dx una opacità omogenea di 5cm., senza calcificazioni, a contorni netti → esegue TC Toracica che conferma la presenza di neof. solida di 5 cm. in corrispondenza del territorio di proiezione del segmento laterale del lobo medio + TAC Add. Che evidenzia la presenza di vaste aree a densità mista, solida e in parte pseudocistica localizzata al lobo epatico dx.

Eco Epatica: conferma la presenza di formazioni cistiche e pseudocistiche al lobo epatico dx.

Don Pietro T. (2°)

A 63 anni ricovero ospedaliero dove esegue broncoscopia → neof. vegetante ostruente il ramo subsegmentario del ramo laterale del bronco lobo medio → agoaspirato: quadro compatibile con carcinoide a struttura microghiandolare

α fetoproteina	12,7 ng/ml	(v.n. 0-10)
-----------------------	------------	-------------

Serotonina Urinaria	46 mg/dl	(v.n. < 5)
---------------------	----------	------------

5 HIAA Urinario	75 mg/dl	(v.n. 2-10)
-----------------	----------	-------------

INTERVENTO: lobectomia polmonare media

Dopo 1 mese dall'intervento ricomparsa della sintomatologia (febbricola, rush e diarrea).

Don Pietro T. (3°)

A 64 anni secondo ricovero ospedaliero → esegue ristadiatione della lesione con TAC Add. che conferma l'interessamento del lobo epatico dx e di due piccole aree superficiali al lobo sx.

Intevento: epatectomia dx allargata con diagnosi estemporanea di metastasi epatiche multiple da carcinoide con interessamento vascolare.

Fino a 67 anni i livelli sierici ed urinari di serotonina sono nella norma; al successivo controllo (Settembre '94) si reperta invece:

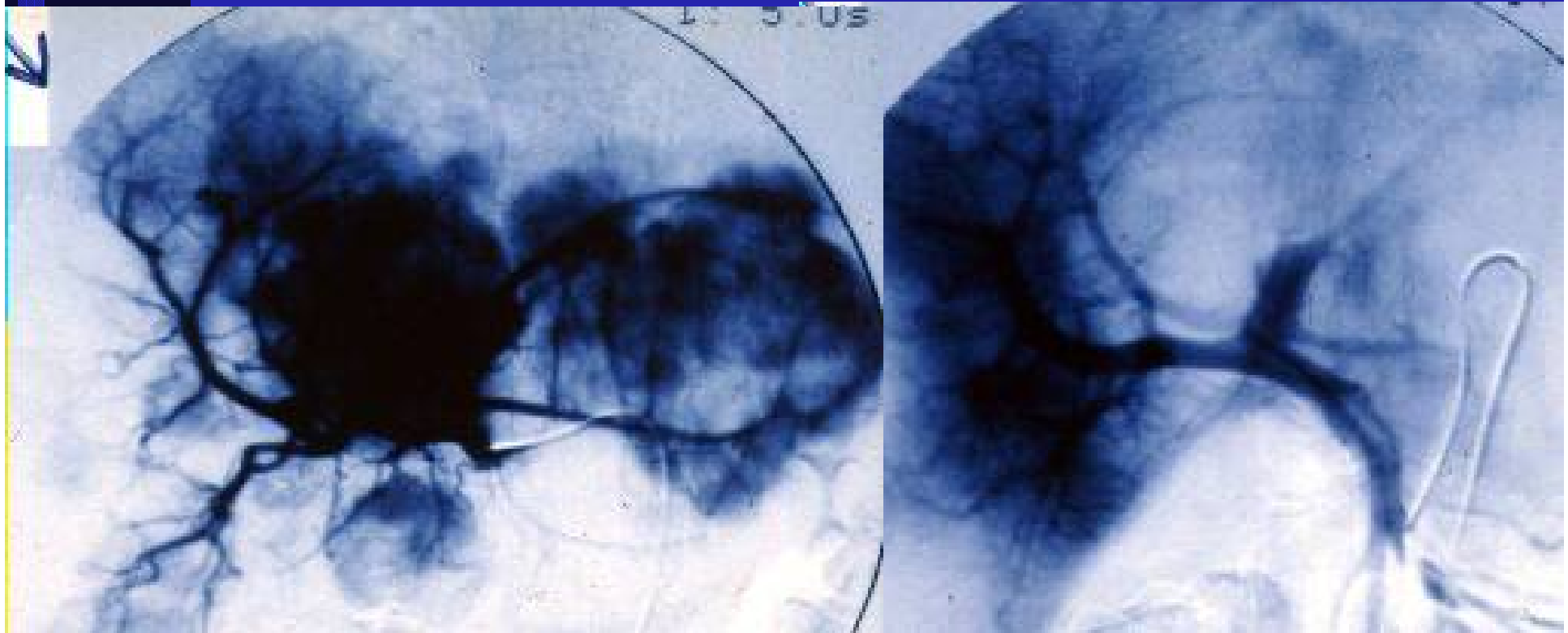
Serotonina plasmatica:	35.5 ng/ml	(v.n. 1.5-4.1)
“ piastrinica:	371,3 ng/100 milioni	(v.n. 48-86)
Acido 5 Idrossindol:	10.3 mg/24 h	(v.n. 2-8)

Don Pietro T. (4°)

A 68 anni nuovo ricovero : esegue TAC Epatica che evidenzia metastasi multiple al lobo epatico sx → esegue Arteriografia epatica che mostra lesioni focali ipercaptanti riferibili a lesioni secondarie → viene effettuata chemioembolizzazione con farmaco antitumorale: A fine trattamento le metastasi appaiono escluse dalla vascolarizzazione. La TAC Epatica di controllo (dopo II ciclo chemioembolizzazione) → area ipodensa-necrotica a carico del II seg. Per pregressa chemioembolizzazione + nuove piccole opacità multiple da monitorare nel tempo.

I TUMORI NEUROENDOCRINI

Chemio embolizzazione di metastasi epatiche diffuse da carcinoide polmonare

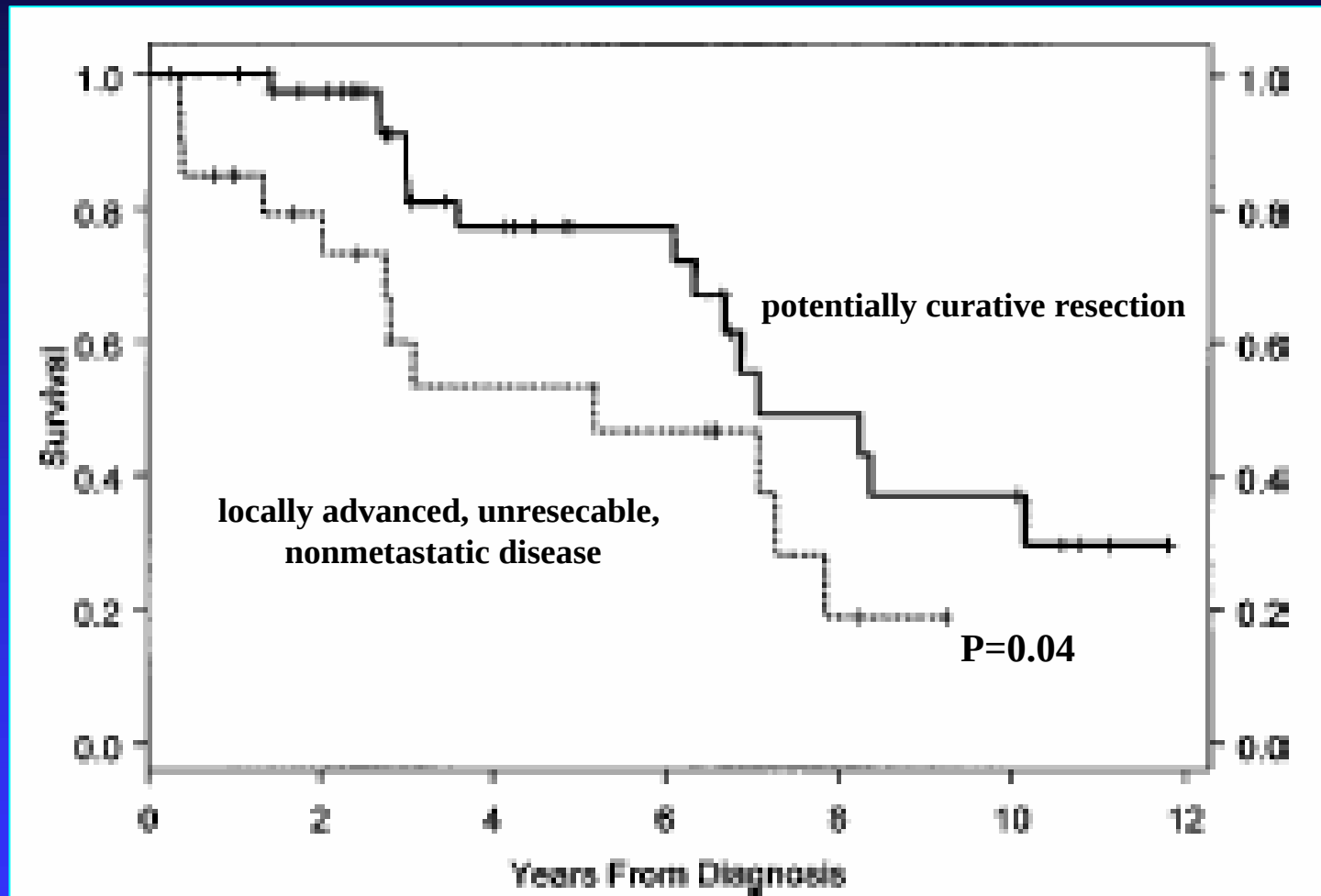


Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas

Factors	n	Median survival	5-year survival	P value
Treatment of primary tumor:				
Resection of Primary tumor	21	_a	63%	<.0001
Non resection of primary tumor	29	25	22%	
Status of Liver				
Presence of liver metastases	39	37	31%	.05
Absence of liver metastasis	11	_a	_a	
Treatment of liver metastases				
Aggressive liver treatment	9	66	63%	.013
Nonaggressive liver metastases	30	34	24%	
Timing of liver metastases				
Metachronous liver lesion	10	86	60%	.0042
Synchronous liver lesion	29	35	24%	
Sex				
Male	28	58	48%	.22
Female	22	42	23%	
Location of primary tumor				
Head of pancreas	23	37	29%	.067
Body/tail of pancreas	26	83	57%	
Tumor functional status				
Functional tumor	21	49	48%	.27
Nonfunctional tumor	29	34	30%	

a: Has not been reached

163 pts with non-functional islet cell carcinoma of the pancreas



Extent of Surgery for malignant Neuroendocrine Tumors in 20 patients

Procedure	No. (%)
Pancreatoduodenectomy	8 (40%)
Distal pancreatectomy with splenectomy	9 (45%)
Total pancreatectomy with splenectomy	3 (15%)
Enucleation from pancreatic head	3 (15%)
Liver resection	6 (30%)
Radiofrequency ablation for liver metastases	2 (10%)
Superior mesenteric vein reconstruction	3 (15%)
Nephrectomy	2 (10%)
Extensive nodal dissection	1 (5%)
Transverse colectomy	2 (10%)
Partial gastrectomy	1 (5%)

90% **Overall survival**
60% Disease free survival

Follow up 19 months

Extent of Surgery for malignant Neuroendocrine Tumors in 20 patients

Morbidity and postoperative hospital stay

Complications of surgery for malignant neuroendocrine tumors

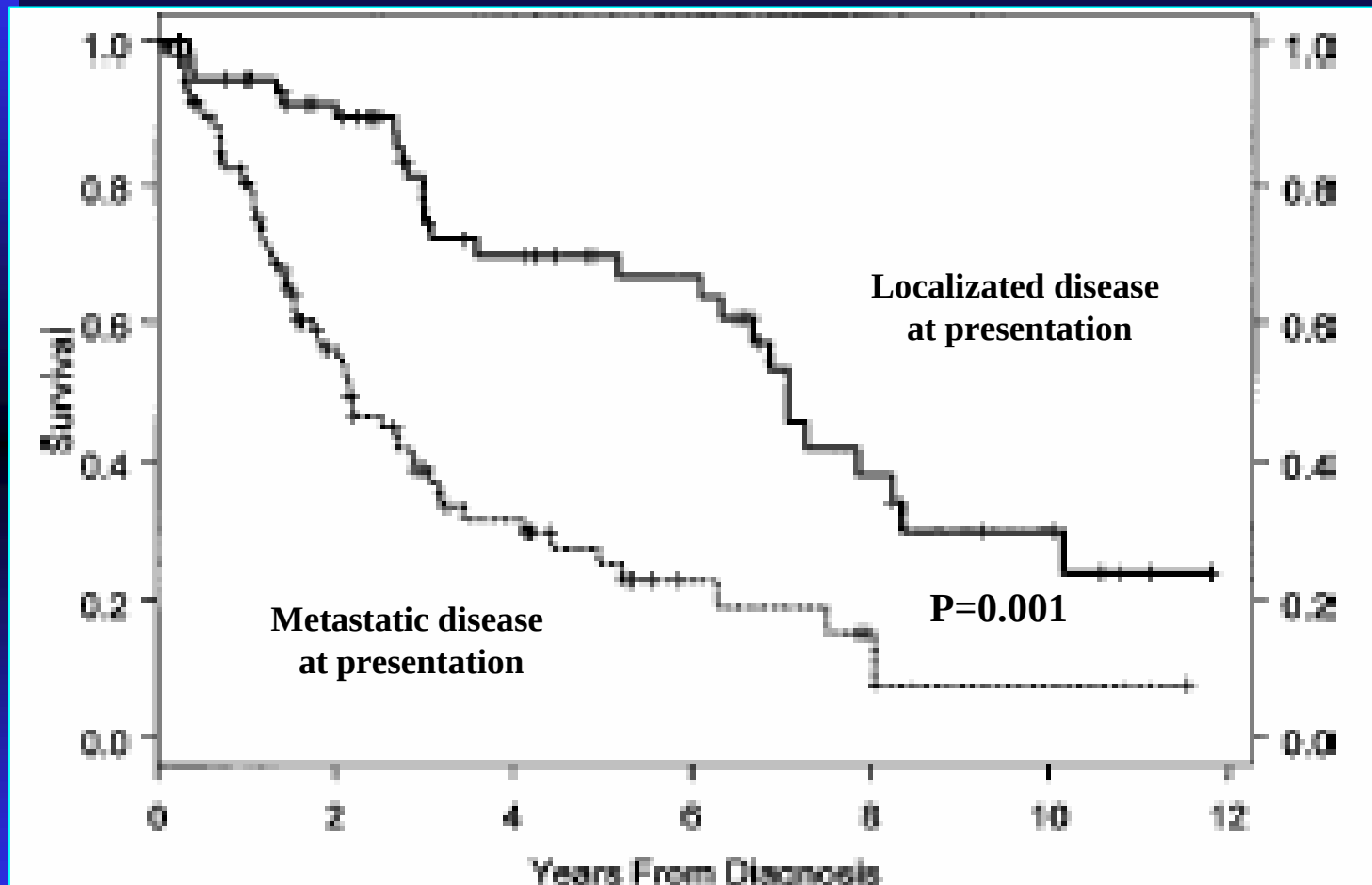
	Sample Size	Hospital Stay Mean	Morbidity, No (%)	
			Pancreatic Fistula	Abscesses
All	20	11.5	4 (20)	2 (20)
Proximal pancreatectomy	8	14.3	1 (13)	1 (13)
Distal pancreatectomy + splenectomy	9	10	1 (13)	0
Total pancreatectomy	3	9	0	0
Enucleation from pancreatic head	3	15	3 (100)	0
Superior mesenteric vein reconstruction	3	15	1 (33)	0

Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas

Factors	n	Median survival	5-year survival	P value
Treatment of primary tumor:				
Resection of Primary tumor	21	_a	63%	<.0001
Non resection of primary tumor	29	25	22%	
Status of Liver				
Presence of liver metastases	39	37	31%	.05
Absence of liver metastasis	11	_a	_a	
Treatment of liver metastases				
Aggressive liver treatment	9	66	63%	.013
Nonaggressive liver metastases	30	34	24%	
Timing of liver metastases				
Metachronous liver lesion	10	86	60%	.0042
Synchronous liver lesion	29	35	24%	
Sex				
Male	28	58	48%	.22
Female	22	42	23%	
Location of primary tumor				
Head of pancreas	23	37	29%	.067
Body/tail of pancreas	26	83	57%	
Tumor functional status				
Functional tumor	21	49	48%	.27
Nonfunctional tumor	29	34	30%	

a: Has not been reached

163 pts with non functional islet cell carcinoma of the pancreas



Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas

Factors	n	Median survival	5-year survival	P value
Treatment of primary tumor:				
Resection of Primary tumor	21	_a	63%	<.0001
Non resection of primary tumor	29	25	22%	
Status of Liver				
Presence of liver metastases	39	37	31%	.05
Absence of liver metastasis	11	_a	_a	
Treatment of liver metastases				
Aggressive liver treatment	9	66	63%	.013
Nonaggressive liver metastases	30	34	24%	
Timing of liver metastases				
Metachronous liver lesion	10	86	60%	.0042
Synchronous liver lesion	29	35	24%	
Sex				
Male	28	58	48%	.22
Female	22	42	23%	
Location of primary tumor				
Head of pancreas	23	37	29%	.067
Body/tail of pancreas	26	83	57%	
Tumor functional status				
Functional tumor	21	49	48%	.27
Nonfunctional tumor	29	34	30%	

a: Has not been reached

Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Premessa

- 10% delle metastasi epatiche hanno origine neuroendocrina
- 90% di tali metastasi sono multifocali e bilobari
- 30-32% sopravvivenza a 5 anni nei casi non trattati
- Sintomi e cattiva qualità di vita

1. Moertel CG, J Clin Oncol: 1987
2. Soreide O, Surgery: 1992

Problemi

- Tumore poco frequente
- Caratteristiche patologiche non ben definite
- Storia naturale con lenta evoluzione
- Pochi studi riguardo al ruolo del trattamento chirurgico (Procedure chirurgiche maggiori)

Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Ruolo della Chirurgia

Resezione curativa

Palliazione

Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Differenti trattamenti modificano la sopravvivenza?

Review of the Literature

Lead author	Year	n	Histology	Extent of surgery (n)		Operative mortality (%)	Symptom relief (%)	Median survival
				Curative	Palliative			
Martin ¹⁹	1983	5	Carcinoid	4	1	0	100	46 mo
Danforth ²⁰	1984	1	Insulinoma	1	0	0	100	AWD, 11.2 y
Norton ²¹	1986	5	Gastrinoma	4	1	0	80	80% (30 mo)
Makridis ²²	1990	6	Carcinoid	0	6	0	N/A	2.5 y (mean)
McEntee et al ³	1990	37	All	17	20	2.7	70	N/A
Soreide ⁴	1992	4	Carcinoid	0	4	N/A	N/A	139 mo
Ahlman ²³	1996	4	Carcinoid	4	0	0	100	N/A
Que ⁵	1995	74	All	28	46	2.7	90	73% at 4 y
Douset ¹⁴	1996	17	All	12	5	5.9	88	46% at 4 y
Chen ²⁴	1998	15	Islet	15	0	0	N/A	73% at 5 y
Miller and Ellison ⁹	1998	7	All	N/A	N/A	N/A	100	100% at 5 y
Current series	1999	34	All	15	19	6	86–100	76% at 5 y

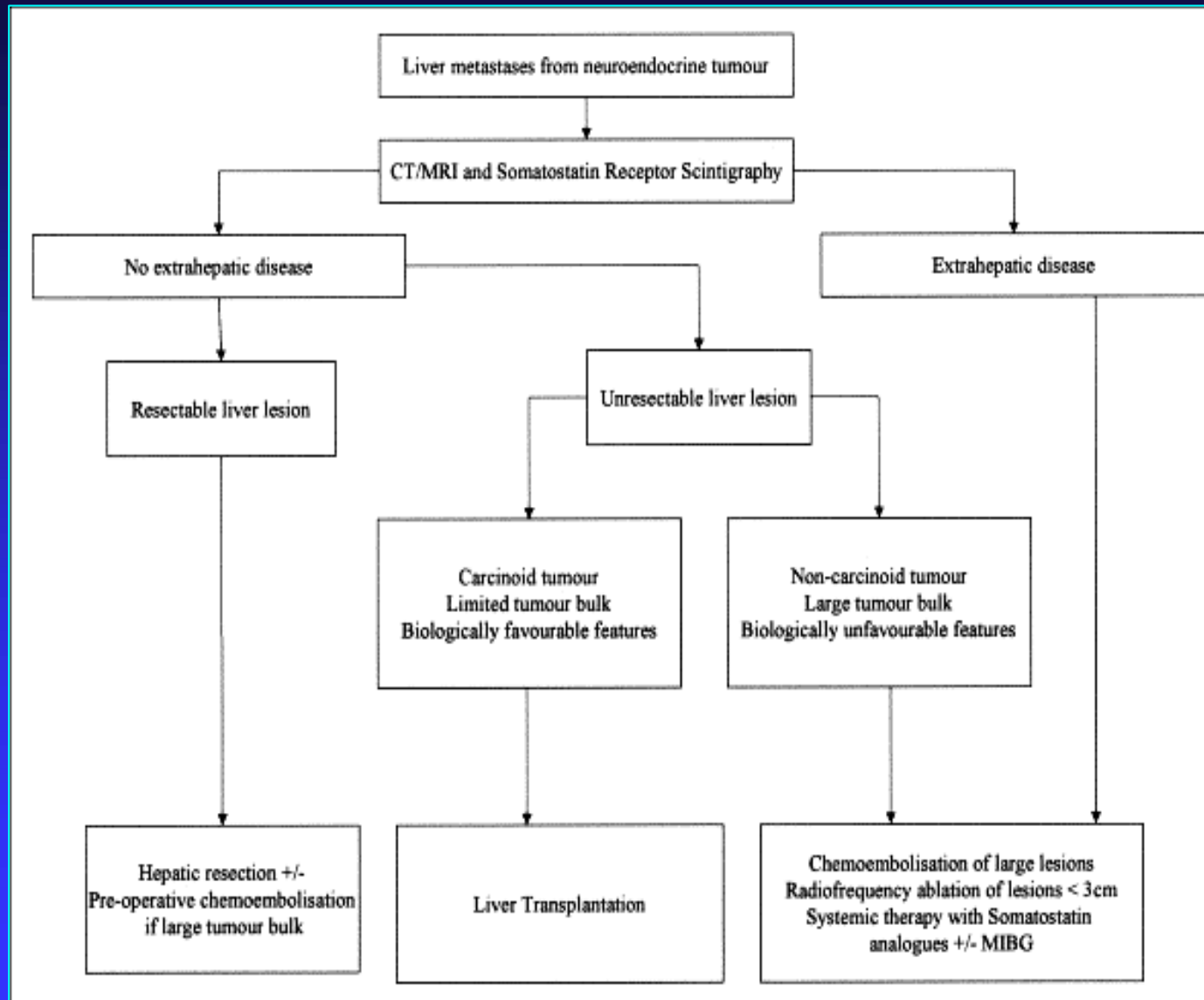
AWD, alive with disease; N/A, not available.

“Hepatic metastases from neuroendocrine tumors are best managed with a multidisciplinary approach. Both HAE and surgical resection provide excellent palliation of hormonal and pain symptoms. In select patients, surgical resection of hepatic metastases may prolong survival, but is rarely curative”.

Chamberlain RS, J Am Coll Surg: 2000

Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Management of neuroendocrine liver metastases



Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Does Aggressive management improve survival?

	All Neuroendocrine Patients	Malignant Neuroendocrine Patients	Hepatic Metastases Patients
Number	153	84	60
Mean age, y	55 ± 1	58* ± 1	56 ± 2
% Female	52	54	58
Tumor type			
Carcinoid % (n = 84)	55	58	60
Small bowel %	19	25	22
Colorectal % [†]	18	13	17
Other %	18	20	21
Pancreatic % (n = 69)	45	42	40
Nonfunctioning %	24	27 [‡]	33 [§]
Functioning %	21	14	7
Benign %	45	N/A	N/A
Malignant %	55	100	100
Lymph node only %	12	21	N/A
Liver mets %	39	71	100
Other mets %	4	8	50

Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Does Aggressive management improve survival?

TABLE 2. Hepatic Metastases Patients

	Nonaggressive	Resection/ Ablation	TACE ± Resection/ Ablation
Number	23	19	18
Mean age, y	59 ± 3	58 ± 3	52 ± 3
Female %	57	63	56
Tumor type			5
Carcinoid %	52	74	56
Small bowel %	13	42	11
Colorectal %	26	11	17
Other %	13	21	28
Pancreatic %	48	26	44
Nonfunctioning %	39	21	39
Functioning %	9	5	5
Liver disease			
>50% Involved %	30	16	17
Bilobar %	65	63	78
Mean tumor size, cm	4.7 ± 1.0	5.2 ± 1.1	5.6 ± 1.7
Mean tumor number	8.8 ± 1.7	6.5 ± 1.6	6.8 ± 1.4
Metastases			
Synchronous %	74	79	78
Nonliver* %	57	47	44
Symptomatic %	78	74	78
Radiology			17
CT scan %	100	100	100
Octreotide scan %	9	21	17
Bone scan %	17	0	17

Metastasi epatiche da tumore neuroendocrino

Does Aggressive management improve survival?

TABLE 4. Tumor Response

	Nonaggressive (<i>n</i> = 23)	Resection/ Ablation (<i>n</i> = 19)	TACE ± Resection/ Ablation (<i>n</i> = 18)
Morbidity %	25	42	28
30-Day mortality %	8.7	5.3	5.6
Symptomatic improvement %	42	95*	88*
Survival			
Mean, mo	30.4 ± 5.7	114.6 ± 15.1*	54.7 ± 7.3*
Median, mo	20	>96*	50*
5-y %	25	72*	50*

**P* < 0.05 versus nonaggressive.

“The combination of surgery, ablation and chemoembolization of hepatic metastases expands patients eligible for aggressive management and results in symptom relief, as well as improved survival”

Touzios, Ann Surg. 2005