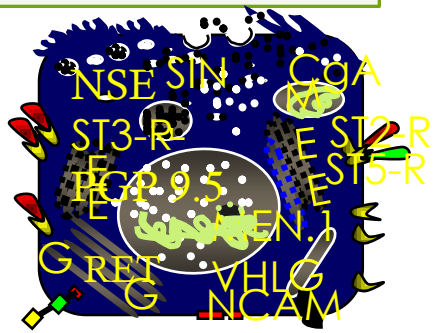
LA GESTIONE CLINICA INTEGRATA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI (NET)

Benevento, 05.10.2012

LA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Nicola Rosario Forte
Medicina di Laboratorio
Anatomia Patologica
Direttore: Dott. Domenico Parente
Ospedale Fatebenefratelli di Benevento

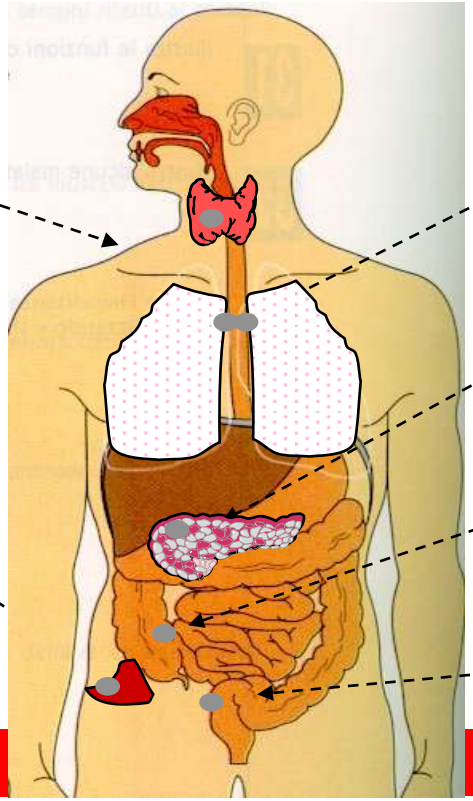
Sistema neuroendocrino diffuso



Cellule C della tiroide

Surreni

Paragangli



Timo Bronchi Laringe

Stomaco Duodeno Pancreas

Foregut

Ileo Appendice

Midgut

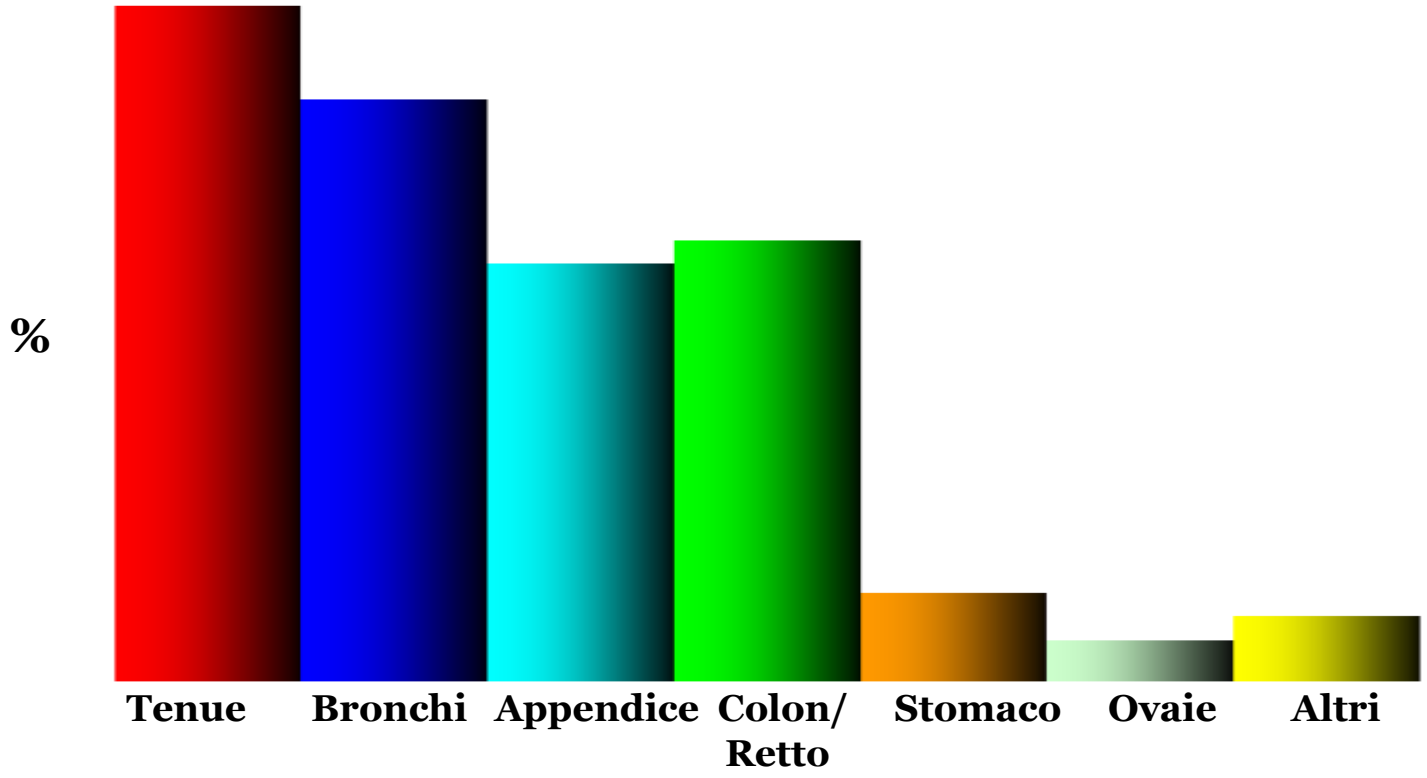
Colon/Retto

Hindgut

Origine Neuroectodermica

Origine Endodermica

Frequenza relativa



A. Faggiano, Federico II, Napoli

Modlin et al. Cancer 1997

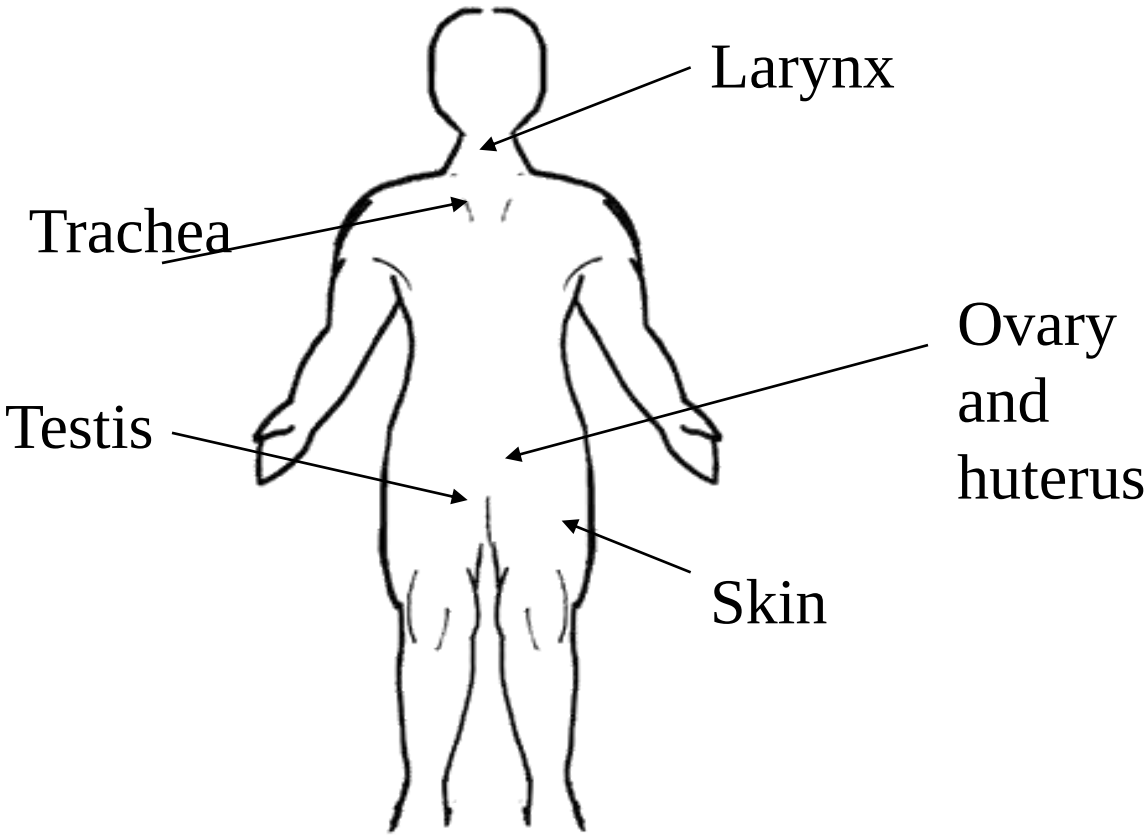
NET rari

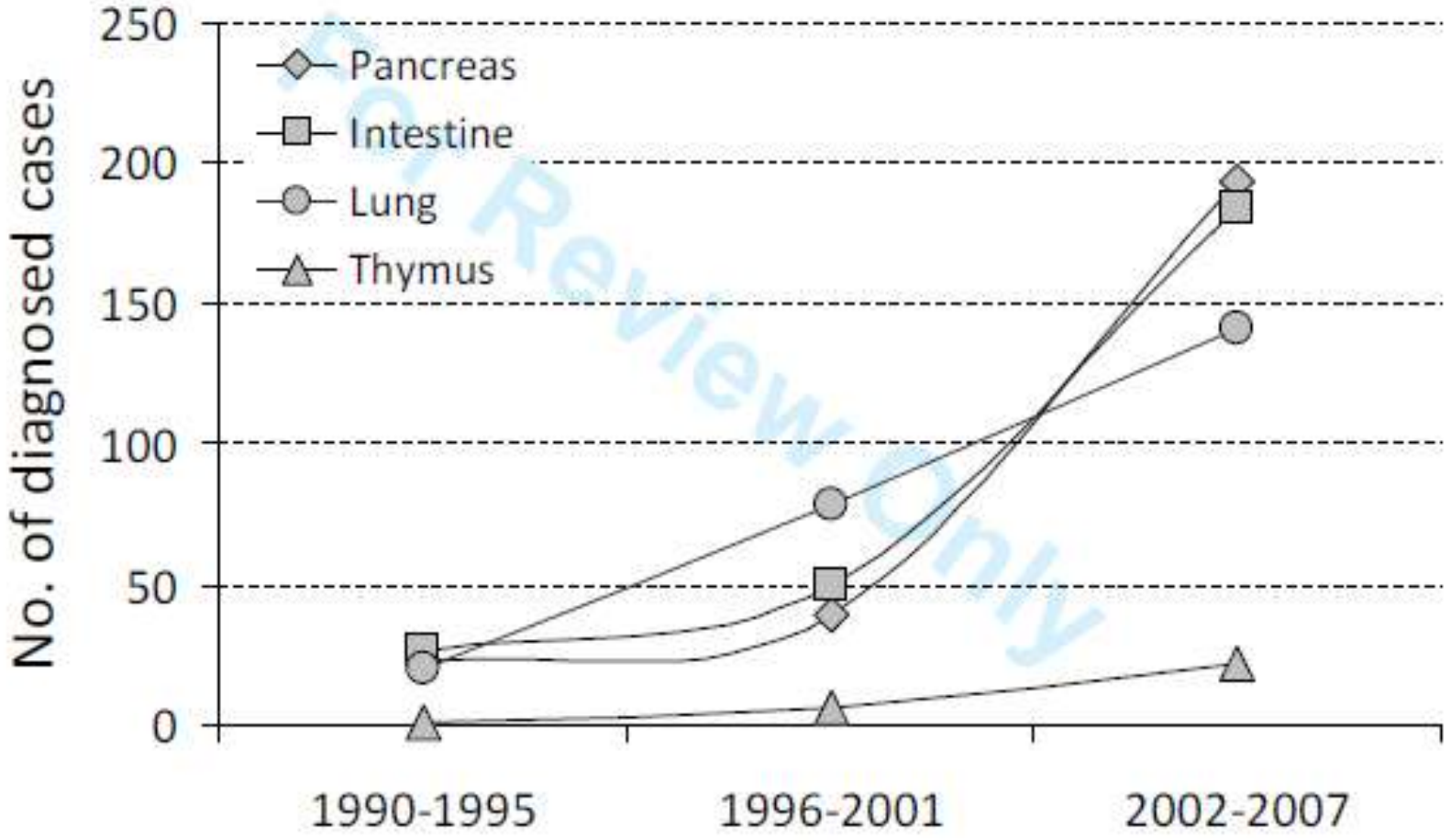
Clinical Endocrinology (2007) 66, 1–6

REVIEW ARTICLE

Epidemiology of non-gastroenteropancreatic (neuro)endocrine tumours

P. Ferolla*, A. Faggiano‡, N. Aveniat, F. Milone‡, S. Masone§, F. Giampaglia¶, F. Pumat, G. Daddit, G. Angeletti*, G. Lombardi‡, F. Santeusanio* and A. Colao‡

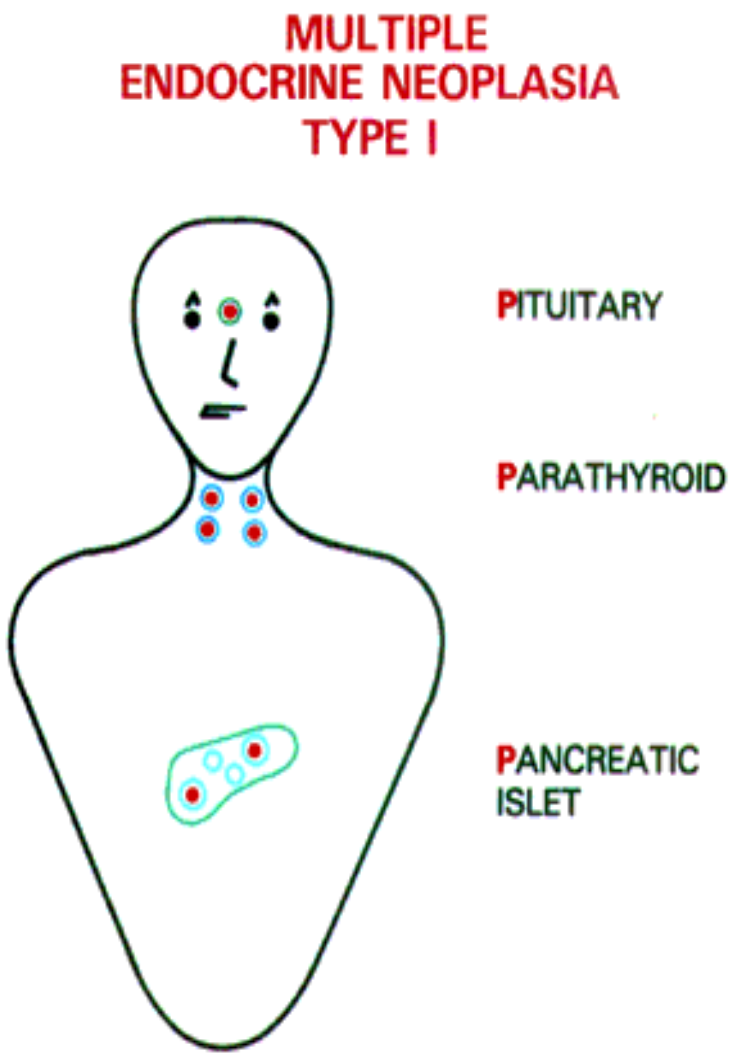




For Review Only

Faggiano A et al. JEI,2011

- La MEN1 è una sindrome complessa con trasmissione di tipo autosomico dominante, con alta penetranza (100% entro i 50 anni d'età).
- si presenta come una combinazione di oltre 20 tipi di tumori endocrini e non endocrini.
- Il gene responsabile della sindrome è localizzato nella regione cromosomica 11q13 e codifica per una proteina di 610 aminoacidi chiamata menina.
- La prevalenza è stimata nel 0.02-0.2/1000



Espressione della MEN1

Fenotipi endocrini	***Fenotipi nonendocrini***
Adenoma delle Paratiroidi	**Lipomi**
Gastrinoma	**Angiofibromi**
Insulinoma,	**Collagenomi**
glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma	**ependimoma**
Carcinoidi	
Adenomi ipofisari (Prolattinoma)	
Tumori surrenalici	Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 M.L Brandi et al, JCEM 2001, 86(12)5658-5671

Criteri della classificazione OMS

A) Nomenclatura

Abbandono del termine carcinoide in favore di tumore o carcinoma

B) Utilizzo combinato di dati anatomoclinici

(sede, volume, documentata presenza di metastasi, presenza di angioinvasioni)

e funzionali

(in particolare il tipo di secrezione ormonale e la presenza o meno di una sindrome clinica associata)

C) Suddivisione per sede

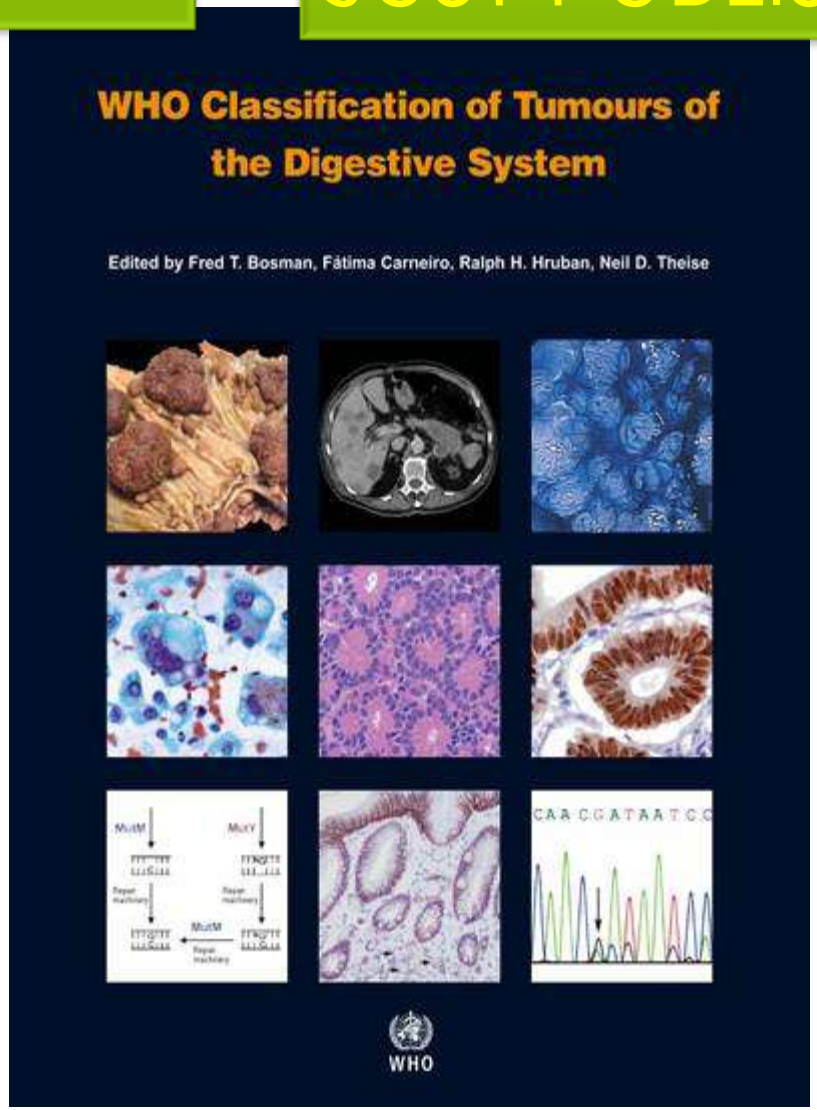
Stomaco, pancreas, duodeno, digiuno-ileo, appendice e colon retto

D) Schema classificativo uniforme per tutte le sedi

1) Tumori endocrini ben differenziati: a) A comportamento benigno;
b) Indefiniti, a comportamento benigno o potenzialmente maligni
2) Carcinomi endocrini ben differenziati (a basso grado di malignità)
3) Carcinomi endocrini scarsamente differenziati (ad alto grado di malignità)

2010

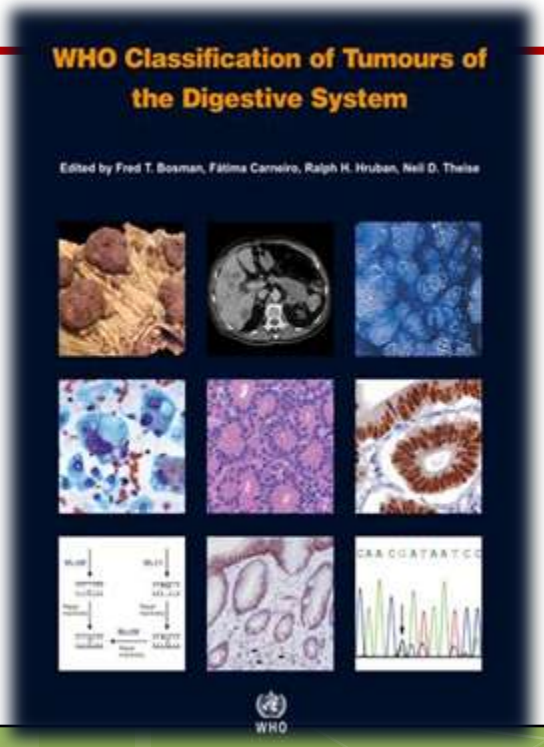
JUST PUBLISHED!

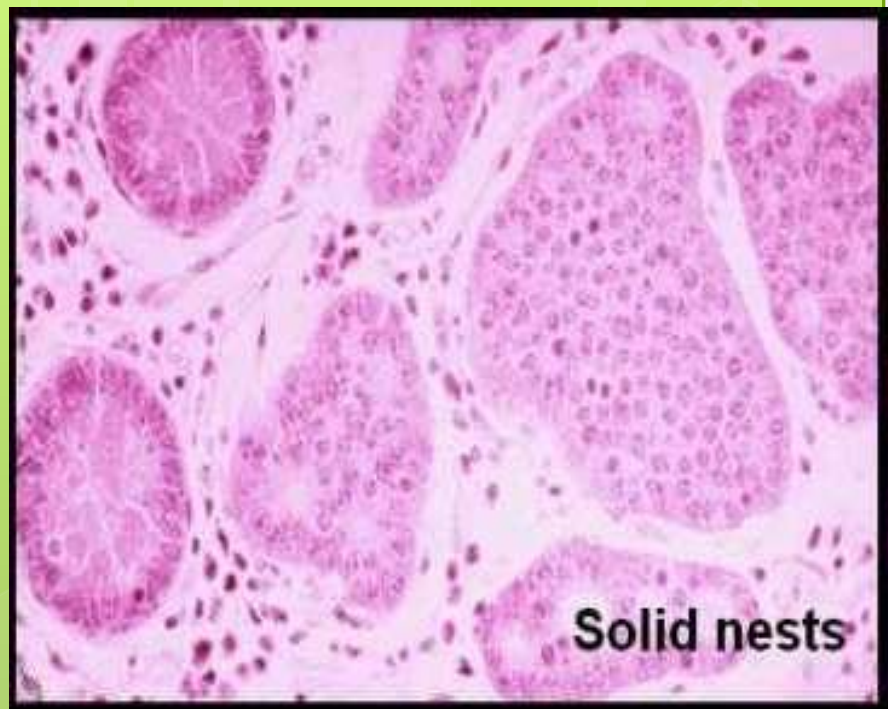


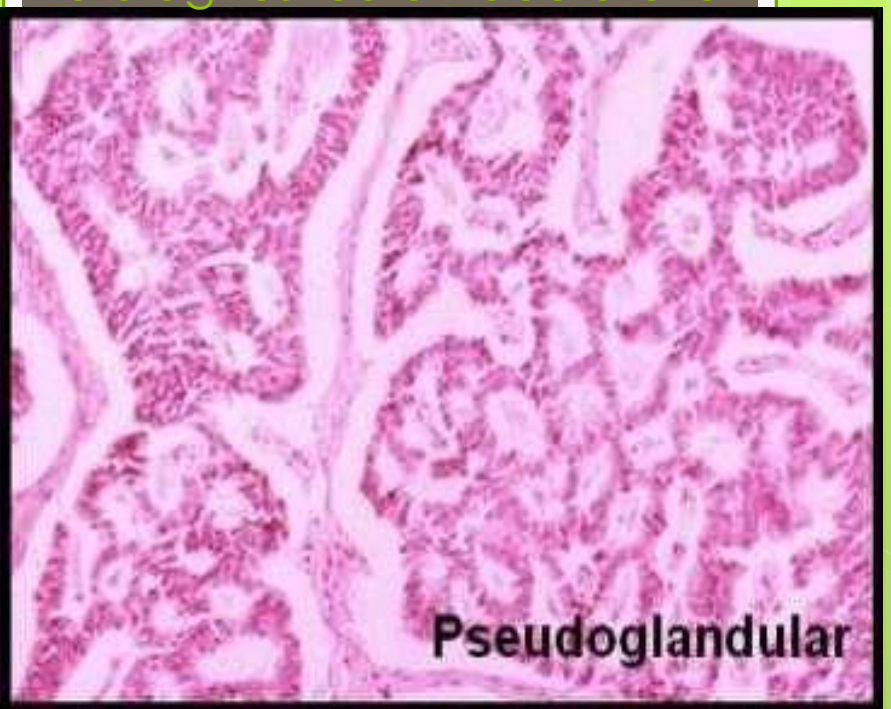
Differenziazione	Ben differenziato	Moderatamente differenzato	Scarsamente differenziato
<1999	Carcinoide	Carcinoide maligno	K piccole cell.
2000	NET ben differenziato	NEC ben differenziato	NEC scarsamente diff. (piccole o grandi cellule)
2010	NET G1	NET G2	NEC piccole grandi cell (G3)

TABLE 4. Grading Systems for Neuroendocrine Tumors

Grade	Lung and Thymus (WHO)[34]	GEP-NETs (ENETS, WHO)[3,28,29]
Low grade	<2 mitoses / 10 hpf AND no necrosis	<2 mitoses / 10 hpf AND <3% Ki67 index
Intermediate grade	2–10 mitoses / 10 hpf OR foci of necrosis	2–20 mitoses / 10 hpf OR 3%–20% Ki67 index
High grade	>10 mitoses / 10 hpf	>20 mitoses / 10 hpf OR >20% Ki67 index







Well differentiated tumors

-

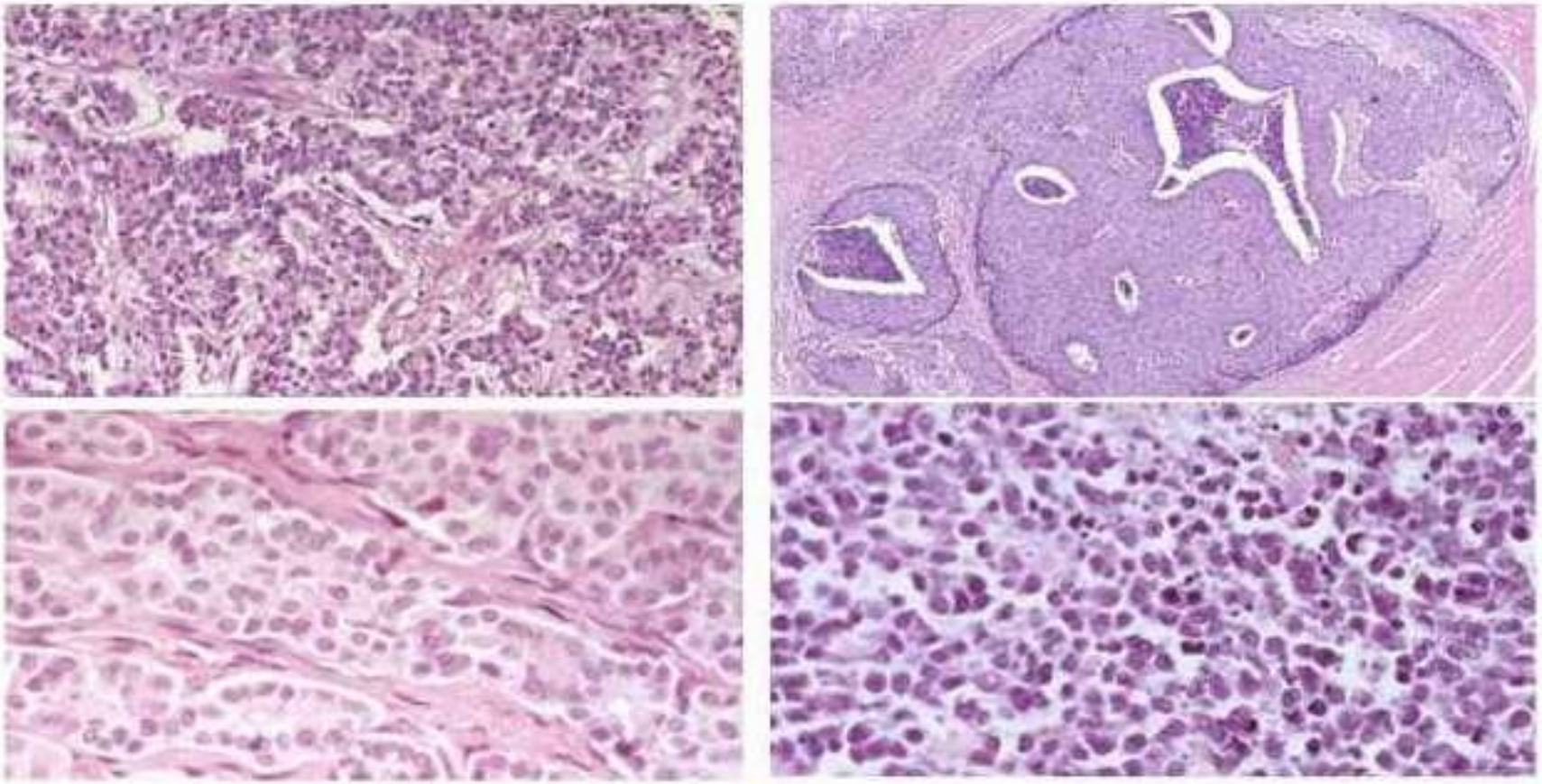
Structural patterns



ENDOCRINE TUMORS

histology

well differentiated ***poorly differentiated***

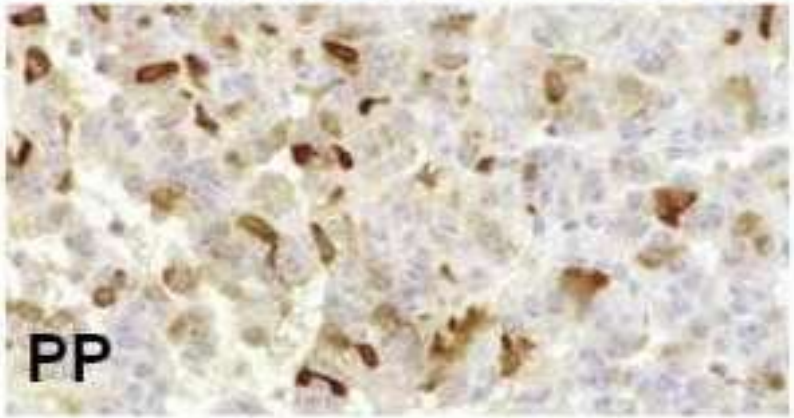


ENDOCRINE TUMORS

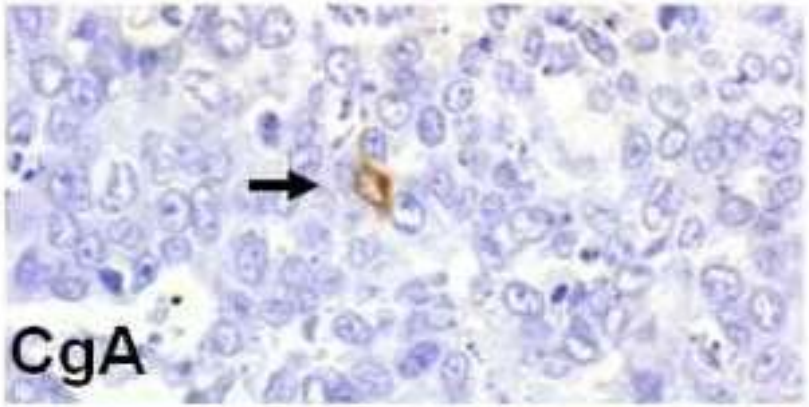
NE markers expression

well differentiated

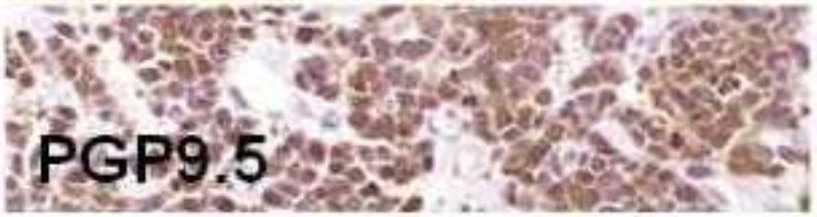




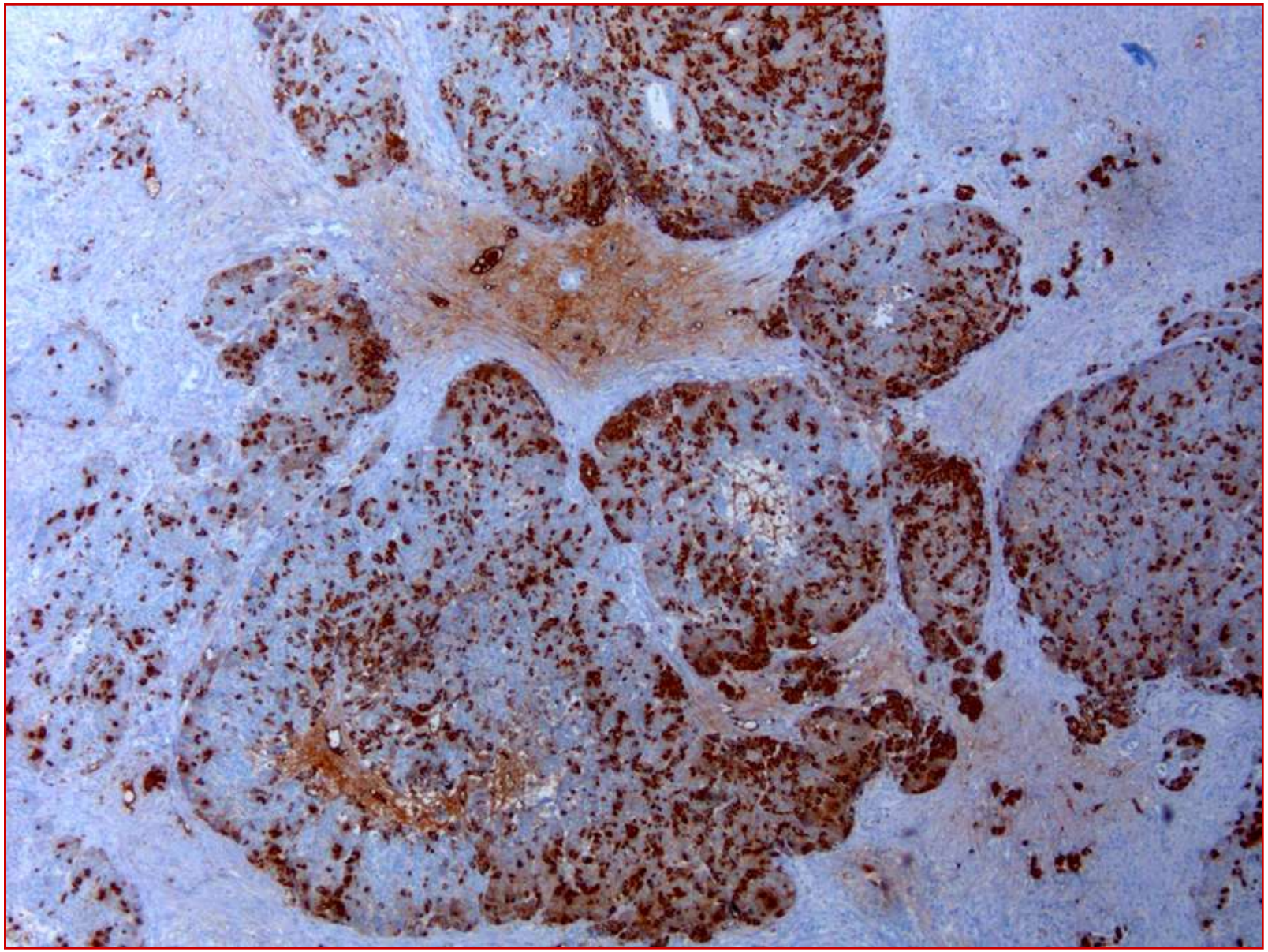
poorly differentiated



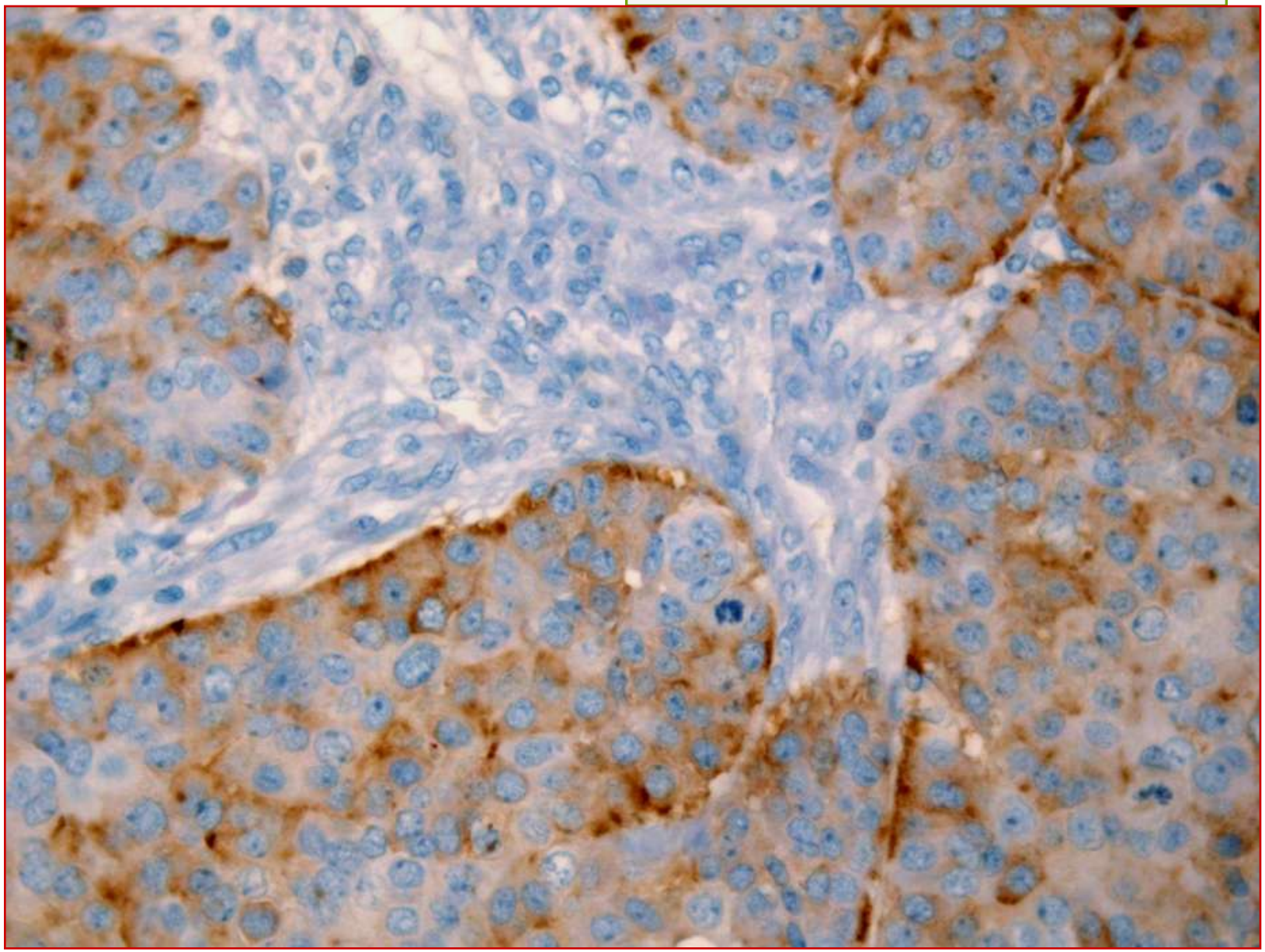




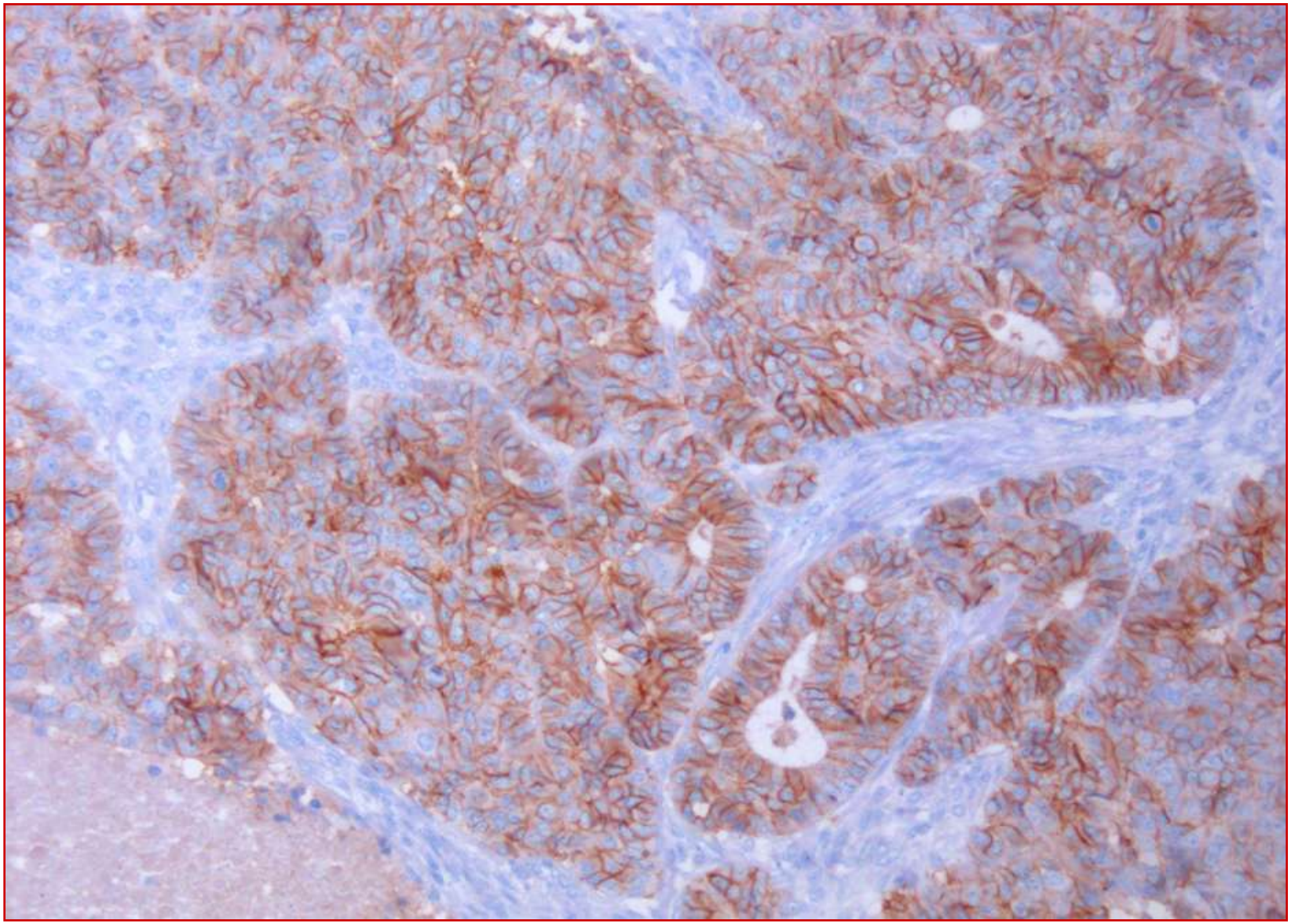
CROMOGRANINA



SINAPTOFISINA

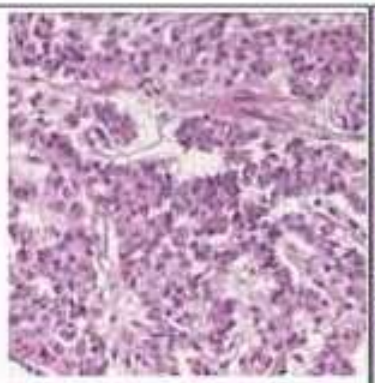
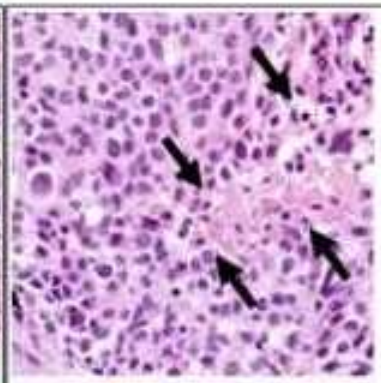
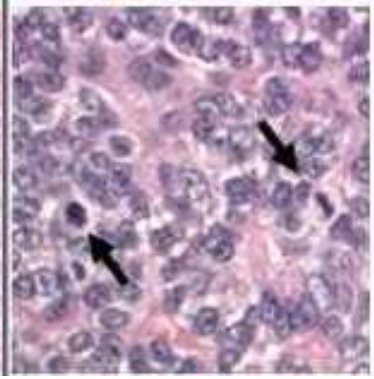


CD56



ENDOCRINE TUMORS

histology of well differentiated

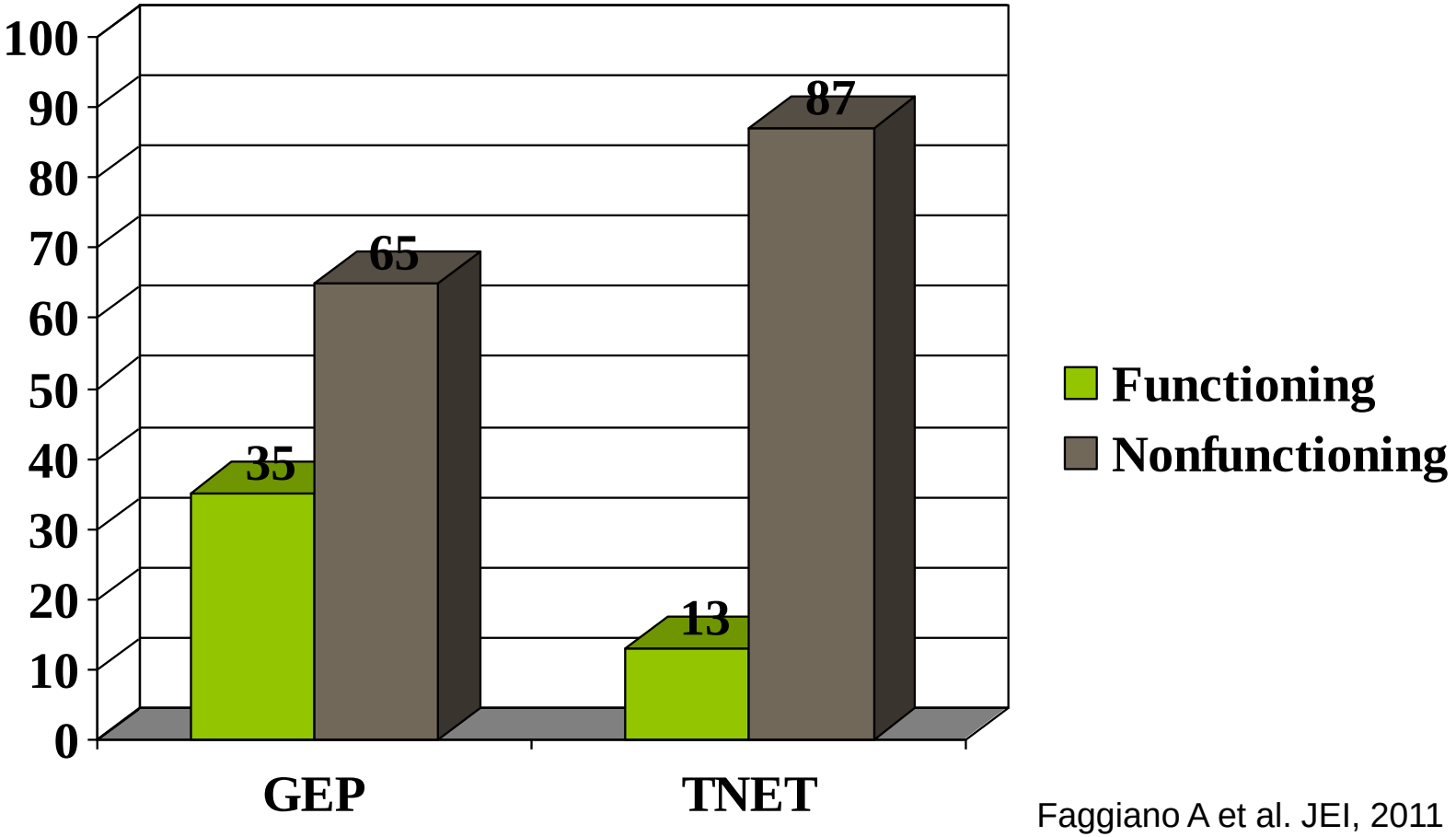
G1		G2
• Structure – Solid islets – Trabecular – Glandular/acinar – Mixed		 • Structure – More solid – Focal necrosis
• Cytology – Monomorph – Low atypia – Rare if any mitosis	 H&E	 • Cytology – Moderate atypia – Few mitosis

Classificazione Clinico-Biologica dei NET

Basata su:

- **Sostanze ormonali, marcatori non ormonali presenti nei tessuti neoplastici e/o nel sangue periferico**
- **Comportamento biologico**
- **Criteri biologici della crescita tumorale**

Funzionanti vs non Funzionanti



Faggiano A et al. JEI, 2011

MARCATORI BIOUMORALI

- Specifici
- Generici

Tumori neuroendocrini digestivi
Manifestazioni Cliniche

Tipo di tumore	Frequenza (%)	Presentazione clinica
Carcinoide	40	Flushing, diarrea, broncospasmo
Insulinoma	20	Ipoglicemia, attivazione adrenergica
Gastrinoma	10	Ulcera peptica recidivante, diarrea
VIPoma	1	Diarrea acquosa
Glucagonoma	2	Diabete, eritema necrolitico migrante
Somatostatinoma	1	Steatorrea, colelitiasi
Tumore non funzionante	~30	Sintomi di massa

Sindrome da Carcinoide

Tipica 95%	Atipica 5%
• Arrossamenti	• Arrossamenti
• Diarrea	• Cefalea
• Dispnea sibilante	• Lacrimazione
• Fibrosi cardiaca	• Broncocostrizione

Marcatori Bioumorali specifici

Tumore	Marker	Test di stimolo
Carcinoide	5-HIAA Urine 24 h	Test con pentagastrina
Insulinoma	Insulina C peptide	Test del digiuno
Gastrinoma	Gastrina	Test con secretina
VIPoma	VIP	-
Glucagonoma	Glucagone	-
Somatostatinoma	Somatostatina	-

Tumori neuroendocrini digestivi
Tumori non funzionanti

Fase iniziale	Malattia avanzata
■ Clinicamente silente	■ Dolore addominale ■ Astenia - Ittero ■ Calo ponderale

Markers generici elevati

Peptidi biologicamente inattivi

Associato a MEN1

Marcatori bioumorali generali

Non selettivi ma indicativi di proliferazione tumorale neuroendocrina

	Intestino	Pancreas
Cromogranina A (CgA)	+++	+++
Enolasi neurono specifica (NSE)	+/-	+/-
Polipeptide pancreatico (PP)	+/-	++

GRANINE

1) Cromogranina A (CgA)

2) Cromogranina B (secretogranina I)

3) Cromogranina C (secretogranina II)

Cromogranina A (CgA)

SENSIBILITA' : 70-90%

SPECIFICITA' : 70-80%

Maggiore accuratezza diagnostica

FALSI POSITIVI

1) I.R.C.

2) Insufficienza epatica

3) Ipertensione arteriosa

4) Assunzione di inibitori della pompa protonica (omeprazolo)

5) Stress psicofisico

NSE : enolasi neurone-specifica

Diagnosi TEN del tratto GEP

SENSIBILITA': 40-70%

…..più elevata nel microcitoma,

Ca midolare della tiroide,

neuroblastoma.

PP: polipeptide pancreatico

Il polipeptide pancreatico viene ipersecreto da circa il 70% dei tumori GEP biologicamente attivi.

Tuttavia elevate concentrazioni si possono riscontrare anche in condizioni non neoplastiche (diabete, I.R.C., infiammazioni croniche, alcolismo, età avanzata). La somministrazione di secretina induce nei soggetti portatori di tumore, un rilascio di PP superiore a quello osservabile in individui normali.

ALTRI MARCATORI

CEA, beta- HCG, alfa- HCG, alfafetoproteina, citocheratine circolanti (TPA, TPS, Cyfra 21-1), proteina S 100.

Shah et al, Br J Cancer 2008:

…..casistica di 360pazienti affetti da TNE, hanno mostrato una relazione significativa tra incremento di B-HCG e peggiore prognosi.

Iter diagnostico per i tumori neuroendocrini <u>funzionanti</u>



Iter diagnostico per i tumori neuroendocrini <u>non funzionanti</u>

