LA GESTIONE CLINICA INTEGRATA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI
5 OTTOBRE 2012

SALA CONFERENZE - IL BORGO DEGLI ANGELI
San Nicola Manfredi - Benevento

Epidemiologia ed inquadramento clinico

ROBERTO MABILIA
U.O. ONCOLOGIA
ISOLA D'ISCHIA

I tumori neuroendocrni
Impariamo a conoscerli

Le prime descrizioni appaiono in un papiro medico egiziano del 1552 A,C. noto come “Papiro Ebers”

La prima descrizione grezza si deve a Langherans

Il termine Carcinode (dal tedesco Karzinoid) appartiene ad Oberndorfer nel 1907 per identificare alcuni tumori gastrointestinali a prognosi e storia migliori dell’adenocarcinoma

1914Gosset e Masson fecero l’ipotesi che derivassero da cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale

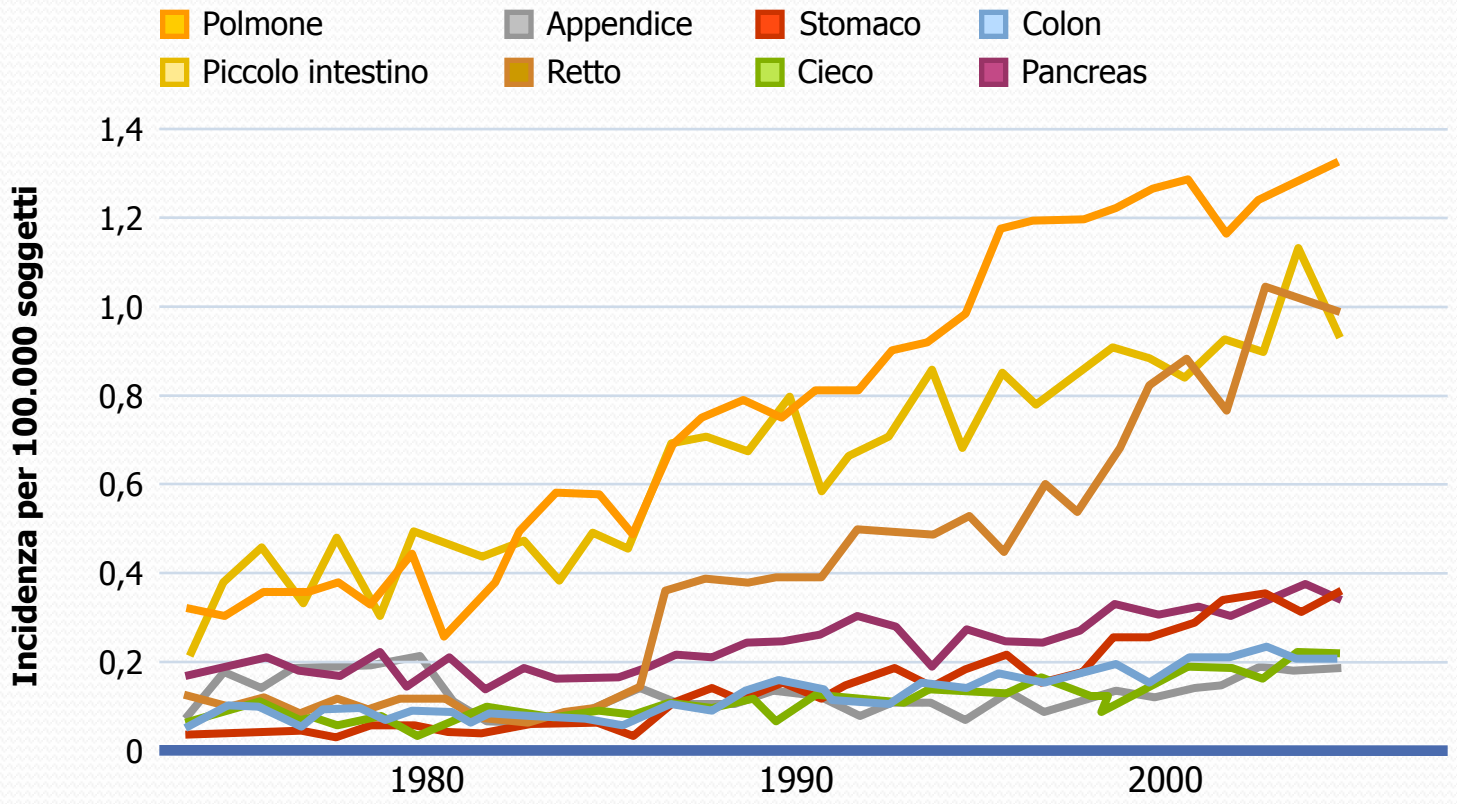
Succesivamente Heidenhain,Kultischitzky e Feyrter dimostrarono che cellule EC erano presenti in molti altri distretti anatomici

1952 Erspamer e Masson identicarono la serotonina quale principale ormone prodotto e associato al tumore carcinoide e poi fu scoperto il suo metabolita 5-HIAA

- I TNE sono neoplasie a bassa incidenza rispetto ai carcinomi della mammella, del polmone o del colon-retto, tuttavia i casi diagnosticati sono sicuramente in difetto rispetto alla reale incidenza.
- Le cause di questo sono da ricercarsi soprattutto nella difficoltà di fare una diagnosi differenziale tra TNE ed affezioni di altra natura, oppure di distinguere i TNE dagli altri tumori, oppure, infine, sono da imputarsi alla frequente indolenza clinica di questi tumori, che determina un notevole ritardo diagnostico.

NETs: A Not-So-Rare Disease

I dati del registro epidemiologico USA SEER mostrano un incremento di 5 volte negli ultimi 30 anni

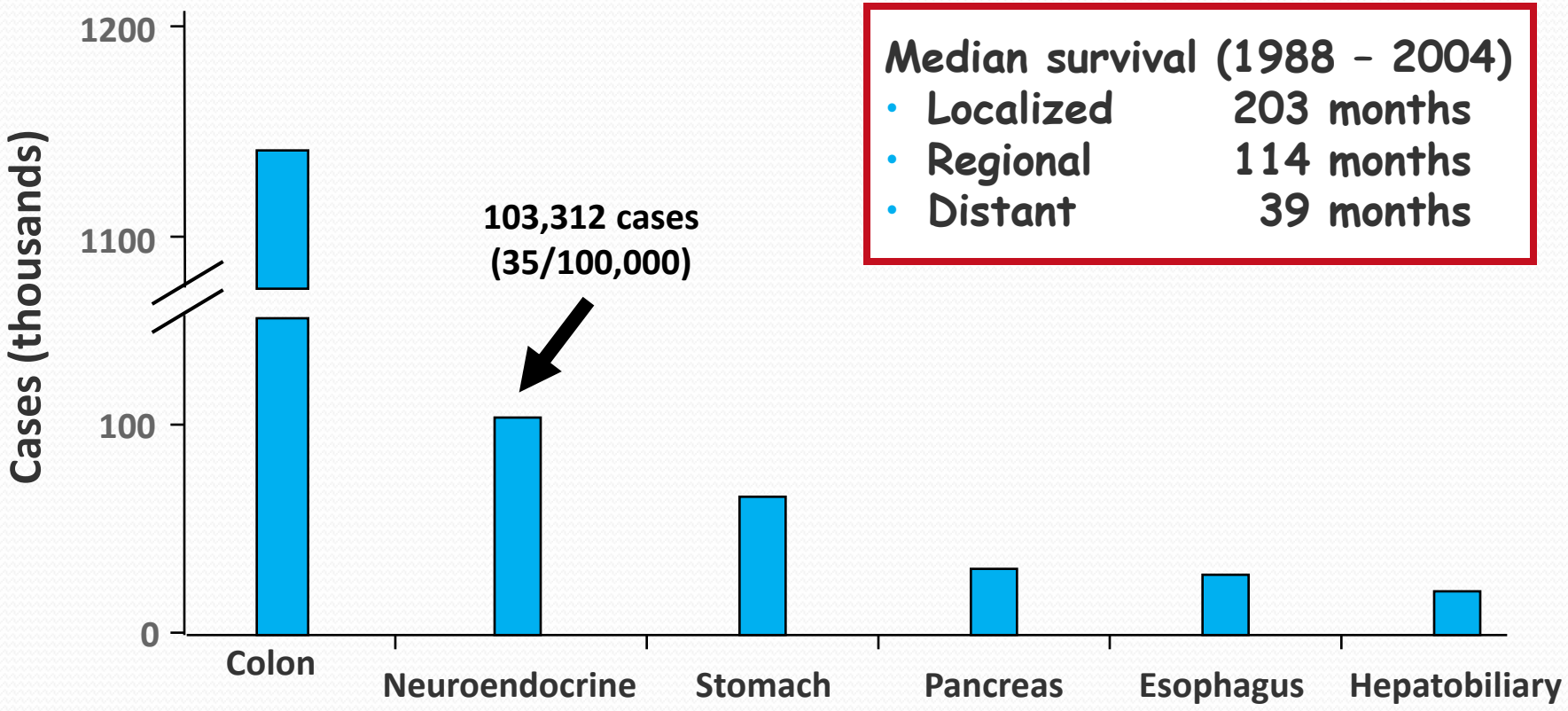


SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results.

Adattato da Yao JC, et al. J Clin Oncol 2008; 26(18): 3063-3072.

NETs Are Second Most Prevalent Gastrointestinal Tumor

NET Prevalence in the US, 2004



Median survival (1988 – 2004)
- Localized 203 months
- Regional 114 months
- Distant 39 months

29-year limited duration prevalence analysis based on SEER.
Yao JC et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.
SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results

INQUADRAMENTO E DIAGNOSI DEI NETS

La diagnosi precoce riguarda il 35-40% dei casi

metà dei malati ha ricevuto una diagnosi scorretta,

con effetti deleteri sulle future aspettative di vita.

Diagnosi clinica

I **tumori neuroendocrini si dividono in :**

- **funzionanti**
- **non funzionanti**

Nell'80% dei casi i NET sono asintomatici

espressione di una mancata secrezione ormonale oppure di una inadeguata o patologica secrezione di precursori peptidici clinicamente incapaci di evocare una sintomatologia.

Per i tumori digestivi funzionanti, i sintomi di più frequente osservazione che meritano di essere studiati con attenzione allo scopo di escludere altre patologie non NET correlate:

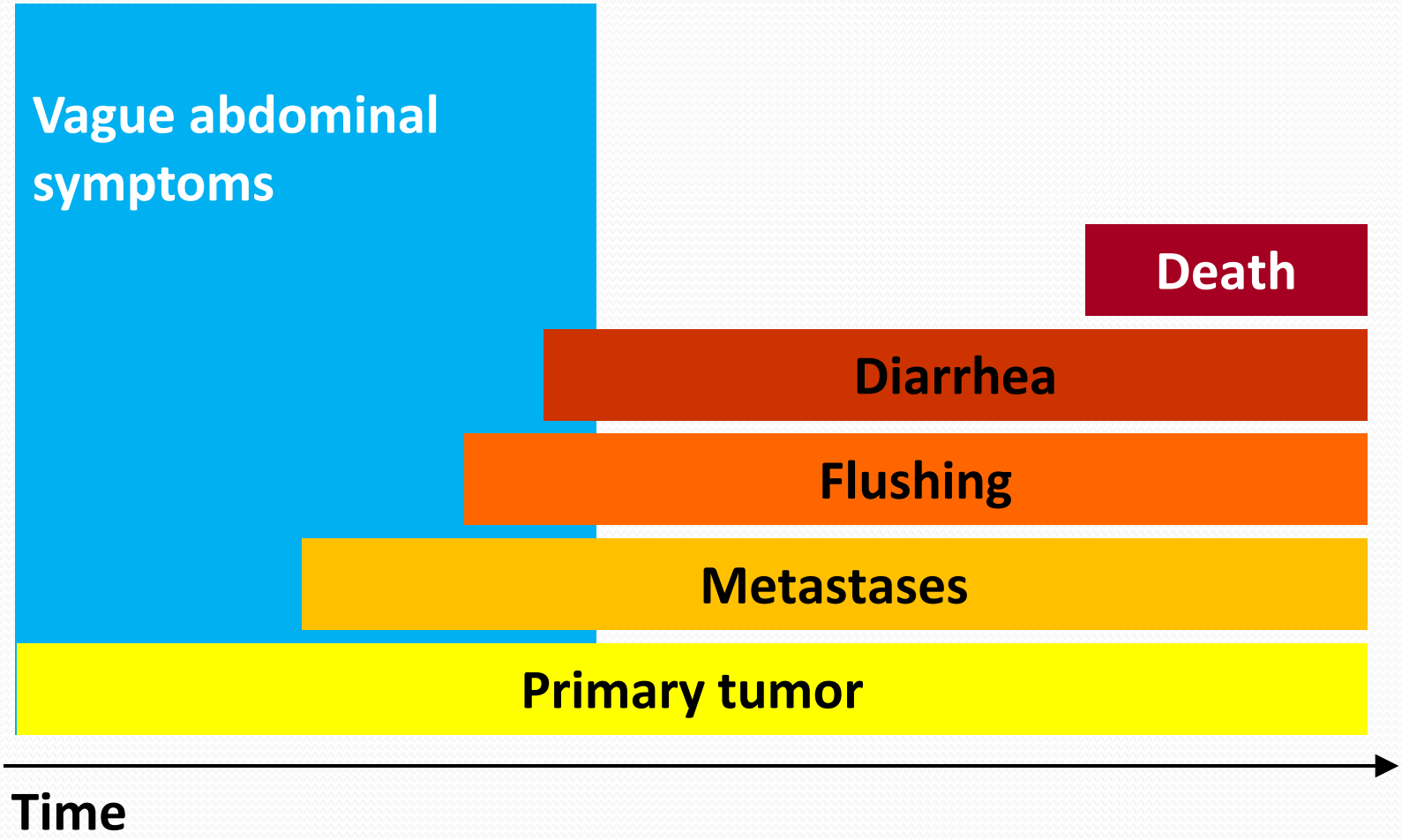
- gastrite, gastro-duodenite, patologia ulcerosa peptica recidiva e resistente alla terapia farmacologia convenzionale (gastrinoma sporadico, **sindrome di Zollinger Ellison**, gastrinoma in ambito MEN1, altri tumori secernenti gastrina)

- **diarrea cronica refrattaria** (carcinoide intestinale, carcinoide bronchiale, carcinoma midollare della tiroide, VIPoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostatinoma, altri tumori secernenti peptici diarrogeni)

- **flushing** (carcinoide intestinale, carcinoide gastrico, alcuni carcinomi neuroendocrini indifferenziati, alcuni VIPomi)
- **eritema necrolitico migrante** o altre insolite manifestazioni cutanee (glucagonoma)
- **iperglicemia** (glucagonoma, tumori secernenti glucagone)
- **ipoglicemia** (insulinoma, tumori secernenti insulina)

NETs Are Often Diagnosed Late

INQUADRAMENTO E DIAGNOSI DEI NETS



Vinik A, Moattari AR. *Dig Dis Sci*. 1989;34[Suppl]:14S-27S.

INQUADRAMENTO E DIAGNOSI DEI NETS

NETs Are Often Diagnosed Late
Ruolo dei bio-marcatori

MARCATORI BIOUMORALI ASPECIFICI

- Cromogranina A
- NSE
- PP

MARCATORI BIOUMORALI SPECIFICI

- Insulina (peptide C)
- 5-HIAA
- Gastrina
- VIP
- Glucagone
- Somatostatina

- **tumori neuroendocrini** (**TNE**) sono caratterizzati da un **fenotipo comune**, che consiste nell'espressione di marcatori generali (**enolasi neurone-specifica, cromogranina, sinaptofisina**) e di prodotti di secrezione ormonale.

La diagnosi di laboratorio è utile nel tumore funzionante

- **Essa prevede la ricerca nel plasma di peptidi prodotti dalla neoplasia e/o di altri marcatori specifici di malattia**

- I costi di gestione in questo settore della diagnostica, di solito medio-alti, hanno reso indispensabili scelte mirate :
- da un lato al risparmio, dall'altro alla ricerca di kit sempre più specifici e sensibili.

a basso costo, la cui titolazione non presenta problemi di ulteriore validazione, come marcatori peptidici specifici di malattia sono:

- gastrina plasmatica
- acido 5-idrossindolacetico urinario (5-HIAA),,.

5-HIAA, catabolita urinario della serotonina, si può trovare a livelli molto elevati nelle urine dei pazienti affetti da sindrome da carcinoide .

Marcatori non peptidici:

- **enolasi neurono-specifica (NSE),** espressa dalla maggior parte delle cellule a differenziazione neuroendocrina nelle isoforme dell'enzima fosfopiruvato idratasi (sensibilità variabile fra il 40-70%),

- **cromogranina A**, che insieme alla B e C appartiene alla famiglia delle granine,

- **dosaggio plasmatico della cromogranina A**

  (offre una notevole accuratezza diagnostica)

- sensibilità compresa tra il 70-90% ed

- una specificità tra il 70-80%

- risulta particolarmente sensibile nelle forme già metastatiche all'esordio clinico rispetto alle forme primitive localizzate con grading ben differenziato e con basso grado di malignità;
- nelle forme con alto grado di malignità e in quelle indifferenziate sono state osservate concentrazioni estremamente elevate del marcatore in studio,

alti livelli plasmatici di cromogranina A sono:

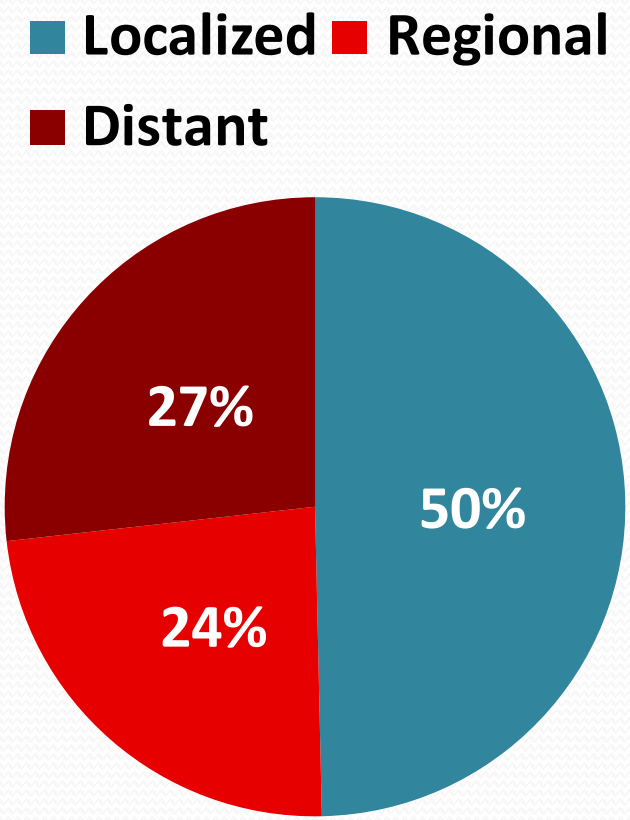
- **indicatori di prognosi infausta**.

Risulta adatto:

- nel **monitoraggio del paziente in corso di trattamento,**
- **sia durante il follow up,**

dimostrando una concordanza fra la variazione dei livelli plasmatici di cromogranina A e l'evoluzione clinica della malattia.

Missed Symptoms and Late Diagnosis



- Flushing
  - No sweating
  - First sip of alcohol
- Diarrhea
  - Especially nocturnal
- Wheezing
- Irritable bowel syndrome
- Bloating

Yao JC et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.

Tumor Markers

- General NET markers
  - Chromogranin A
    - Affected by somatostatin analogues, proton pump inhibitors, kidney function, liver function
  - Neuron-specific enolase (NSE)
- Midgut (small bowel, appendix, cecum)
  - 5 HIAA (24-hr urine collection)
  - Serotonin (blood, more variable)

5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid

Other Markers in Functional Tumors

Fasting measurements when possible

Gastrinoma	Glucagonoma	Insulinoma	VIPoma
Gastrin	Glucagon	Insulin	Vasoactive intestinal peptide
		Pro-insulin	
		C-peptide	

Diagnosis and Initial Work-Up

ANATOMIC IMAGING:

- CT
- MRI
- Indium-111 Pentetreotide Scintigraphy

Radiologia

Le metodiche radiologiche possono essere suddivise in differenti livelli in rapporto alla specificità, sensibilità, disponibilità e costo.

1° livello:

- l'**ecografia**, di basso costo e non invasiva, con sensibilità (per l'addome) tra il 20-70% e specificità superiore al 90% dei casi;
- l'esame radiologico standard del torace
- la **diagnostica digestiva** con contrasto completano il gruppo di esami di 1° livello.

Esame di 2° livello

è la **TC spirale**, con sensibilità superiore alla ecografia (85%) per lo studio addominale, ma con costi meno contenuti .

A un livello superiore (costi maggiori):

•la **RM** con sensibilità per la parte addominale mediamente sovrapponibile alla TC,.

•L'**angiografia diagnostica** (per lo studio addominale) è un esame sensibile (15-90%) ma con complicanze medio-alte (0.6-2%)

•**l'ecografia endoscopica (EUS)** con sensibilità molto elevata (57-100%), assenza di complicanze ma costi medio-alti, da riservare ai casi radiologicamente negativi per lo studio pancreatico .

Medicina nucleare

(**Octreoscan** (che utilizza un analogo della somatostatina marcato con ^{111}In) sensibilità (58-100%) ha rivoluzionato l'approccio alla diagnosi di questi tumori.

permette

- **La indivuduazione di piccoli agglomerati neoplastici la cui definizione spesso risulta difficile con le convenzionali metodiche di imaging.**

valutazione prognostica in rapporto alla densità recettoriale in vivo, consentendo inoltre di adottare in terapia gli analoghi della somatostatina .

- di modificare l'approccio terapeutico nel 21-47% dei casi .

- Una alternativa ad Octreoscan nella diagnostica medico-nucleare è rappresentata da MIBG (metaiodobenzilguanidina) marcato, che ha mostrato di essere un indicatore specifico e sensibile per numerosi NET .

Endoscopia

Fatta eccezione per la broncoscopia

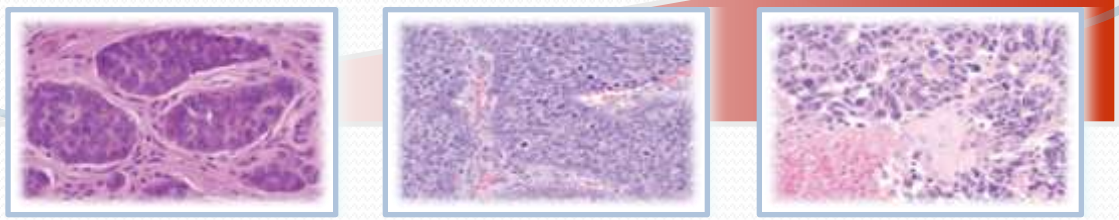
•l'endoscopia digestiva riveste invece un ruolo occasionale nella diagnosi dei NET, a causa della bassa incidenza della malattia nel tratto digestivo esplorabile, ma fondamentale nel follow up.

L'**endoscopia digestiva** ha una parte importante nella veste "interventistica", rivelandosi terapeutica nei casi di NET (primitivi, o recidivi) di piccole dimensioni e con basso grado di malignità (ECL del fondo gastrico, gastrinoma gastro-duodenale, carcinoide trabecolare del retto) .

Classificazione WHO dei NET: correlazione con i fattori diagnostici

Prognosi dei pazienti con NET

Buona → Negativa



Classificazione WHO	Tumore neuroendocrino ben differenziato[2,3]	Carcinoma neuroendocrino ben differenziato[1-3]	Carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato[2,3]
Comportamento biologico	Benigno o malignità incerta	Ridotto grado di malignità	Elevato grado di malignità
Metastasi	-	+	+
Indice Ki-67 (%)	<2	>2	>10
Infiltrazione, angioinvasione	-	+	+
Dimensione del tumore	≤2 cm >2 cm[a]	>2 cm >3 cm[a]	Qualsiasi dimensione

[a] NET pancreatici. (Adattata da 1,2)

1. Strosberg JR, et al. Gastrointest Cancer Res 2008; 2(3): 113-125. 2. Klöppel G, et al. Ann NY Acad Sci 2004; 1014: 13-27. 3. Solcia E, et al. WHO International Hist. Classification of Tumors 2000.