

NET : DIAGNOSI CLINICA

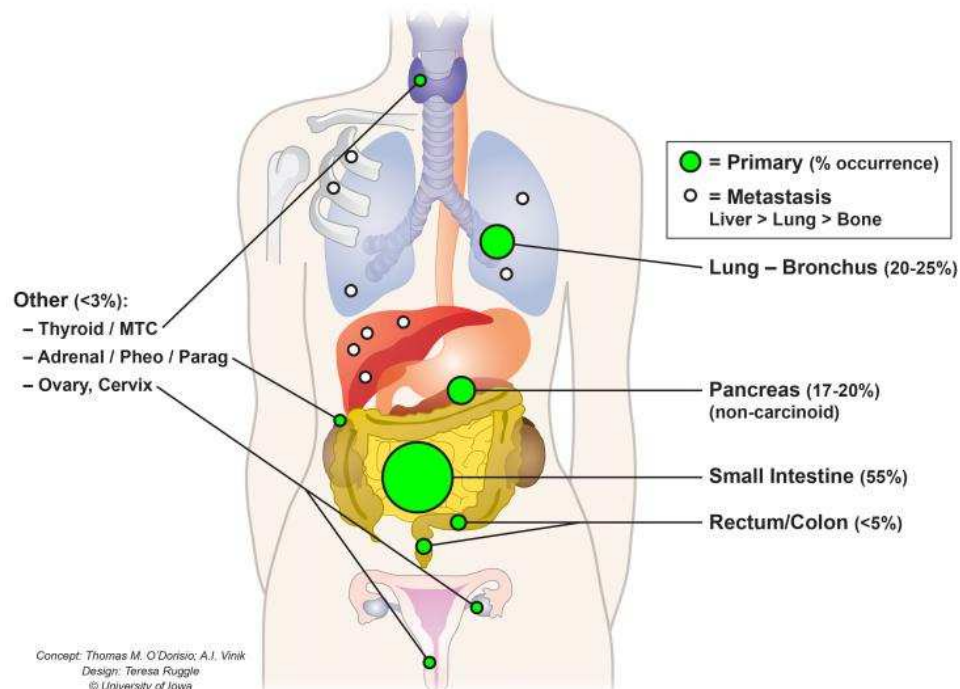
Dr.Ludovica Aliberti

Scuola di specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Università di Ferrara

NET

- Gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dal sistema neuroendocrino
- Possono insorgere in qualsiasi parte dell'organismo

Anatomical Distribution of Neuroendocrine Tumors

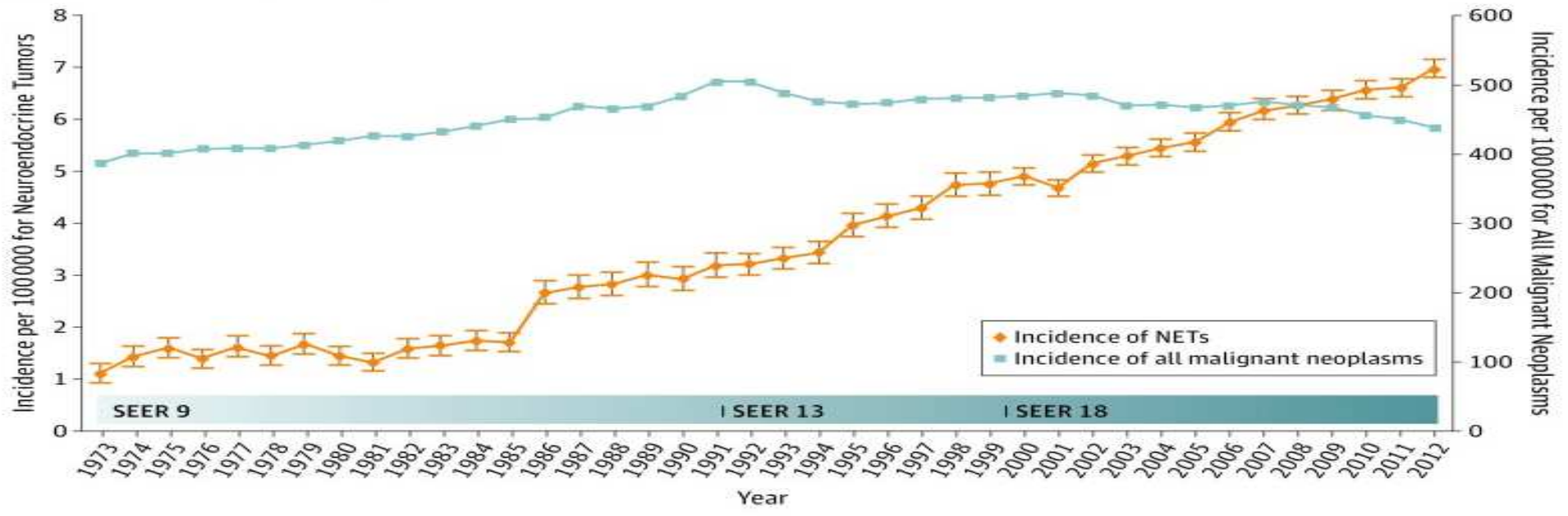


EPIDEMIOLOGIA

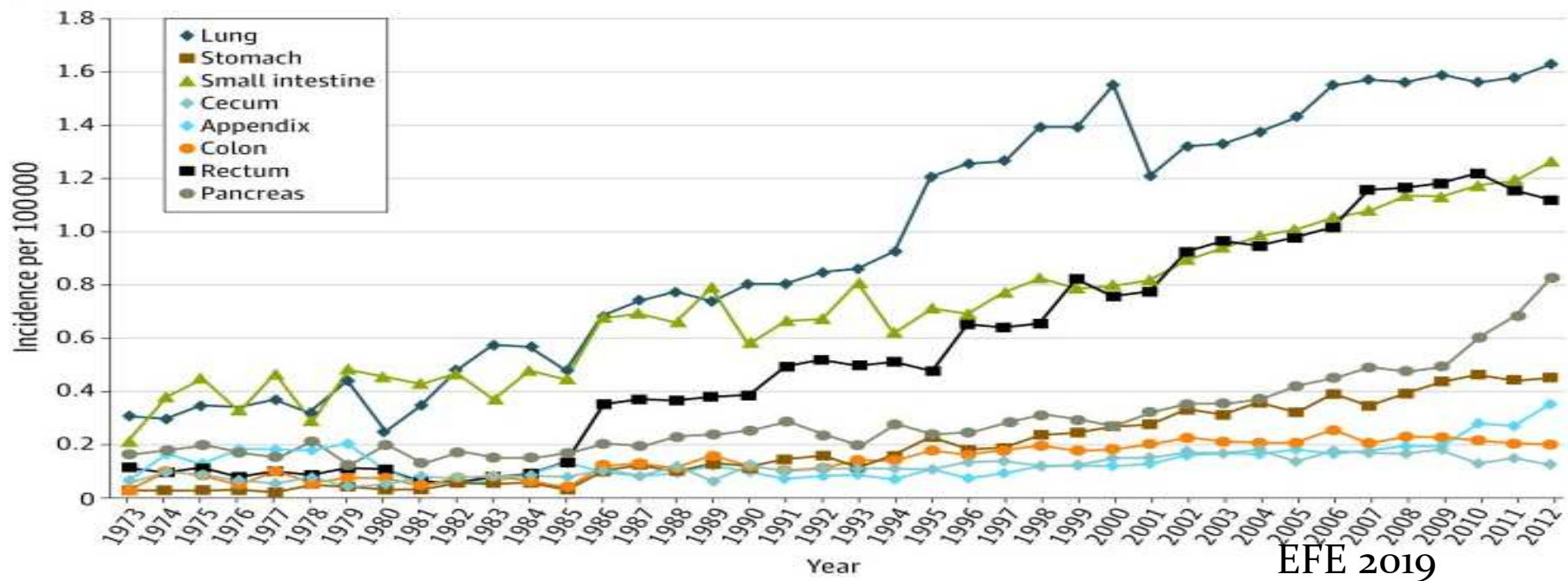


- 0.5% di tutti i tumori diagnosticati
- Incidenza in aumento : 2.5-5.86 /100.000
- Femmine , 50-60 AA
- Siti più frequenti: tratto G.I. (62%-67%) e polmoni(22%-27%)
- 12-22% dei pazienti sono metastatici all'esordio
- Origine sporadica per lo più
- Diagnosi Incidentale → TC/RM per altri motivi
→ Dopo chirurgia (Es. appendicectomia, polipectomia)

A All NETs and malignant neoplasms

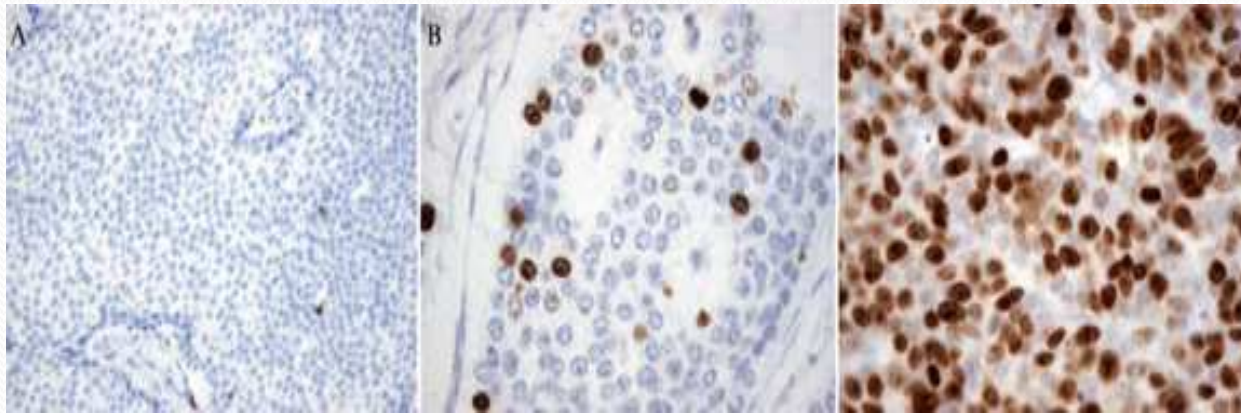


B NETs by site



NET

- **STADIO** : estensione del tumore → TNM (dimensioni, invasività loco regionale, metastasi)
- **GRADO** : indice di proliferazione della neoplasia (aggressività biologica del tumore). Definito da :
 - **Ki67** : individua le cellule che passano dalla fase di quiescenza (G₀)alle fasi proliferative (G₁, S, G₂,M)
 - **Conta mitotica** : individua tutte le cellule in fase di divisione mitotica
- **DIFFERENZIAZIONE** = si basa sullo studio della morfologia neoplastica (architettura, necrosi, mitosi, atipie nucleari)



NET G₁

NET G₂

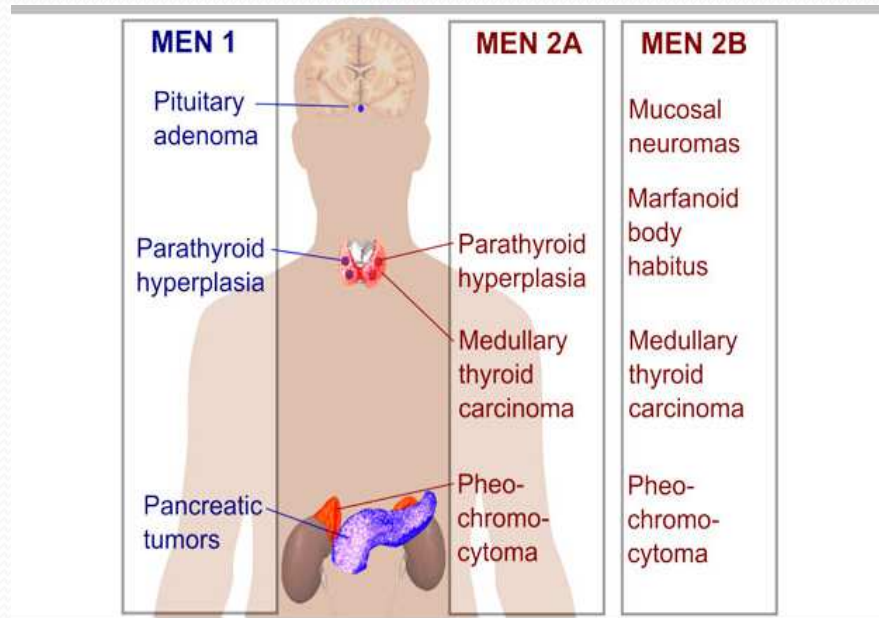
NET G₃

NET NON FUNZIONANTE/ FUNZIONANTE

- **Non funzionante**
 - Non secerne sostanze
 - Secerne sostanze senza attività biologica (CgA)
 - Asintomatici
 - Sintomi generici: dolore addominale, diarrea, stipsi, dispepsia, compressione locale, emottisi, tosse, infezioni polmonari ricorrenti, febbre, asma
- **Funzionante** :
 - - Secerne sostanze metabolicamente attive (Es. Sindrome da carcinoide)

NET SPORADICI E FAMILIARI

- **Sporadici** : non associati a sindrome genetica
- **Familiari** : associati a sindrome genetica
- MEN 1 (duodeno-pancreatici) / MEN₂
- VHL (emangioma cerebellare, angioblastoma retinico, carcinoma a cellule renali, NET pancreatici non funzionanti, feocromocitomi)
- Neurofibromatosi (Feo, NET Duodenali, Somatostatinomi)
- Sclerosi tuberosa(ritardo mentale, convulsioni, adenomi sebacei del volto)



CLASSIFICAZIONE GEP NET

- Nel 2010 è stata pubblicata l'ultima classificazione WHO dei GEP NET
- Suddivisione in base alla conta mitotica e in base al Ki67 %, (indice di proliferazione cellulare)
- Si parla di NET per le forme G₁, G₂ (ma non G₃)

Grade	Mitotic Count (per 10 HPFs)	Ki-67 Index, %
G ₁	<2	≤2
G ₂	2-20	>3-20
G ₃	>20	>20
MaNEC (mixed adenoneuroendocrine carcinoma)		
Hyperplastic and Preneoplastic lesions		

CLASSIFICAZIONE NET PANCREAS

- Nel 2017 è stata pubblicata l'ultima classificazione WHO dei NET pancreatici
- Cambia il Ki 67 in G1
- È stato introdotto il concetto delle neoplasie neuroendocrine miste (MiNEN) con neoplasie neuroendocrine di diversi gradi (sia NET che NEC) con neoplasie non neuroendocrine (adenocarcinomi /carcinomi squamosi)→ almeno il 30%

Grade	Mitotic Count (per 10 HPFs)	Ki-67 Index, %
G1	<2	<3 2
G2	2-20	3-20
G3 ben differenz	>20	>20
G3 poco differenz (piccole cellule/grandi cellule)	>20	>20
MiNEN		

CLASSIFICAZIONE NET BRONCHIALI

- Nel 2015, WHO classificò i NET timici e bronchiali in base all'indice mitotico e alle necrosi

Grade	Mitotic Count (per 10 HPFs)	Necrosis
CARCINOIDI TIPICI	<2	Absent
CARCINOIDI ATIPICI	2-10	Foci
LCNEC	>10	Present
SCLC	> 10	Present

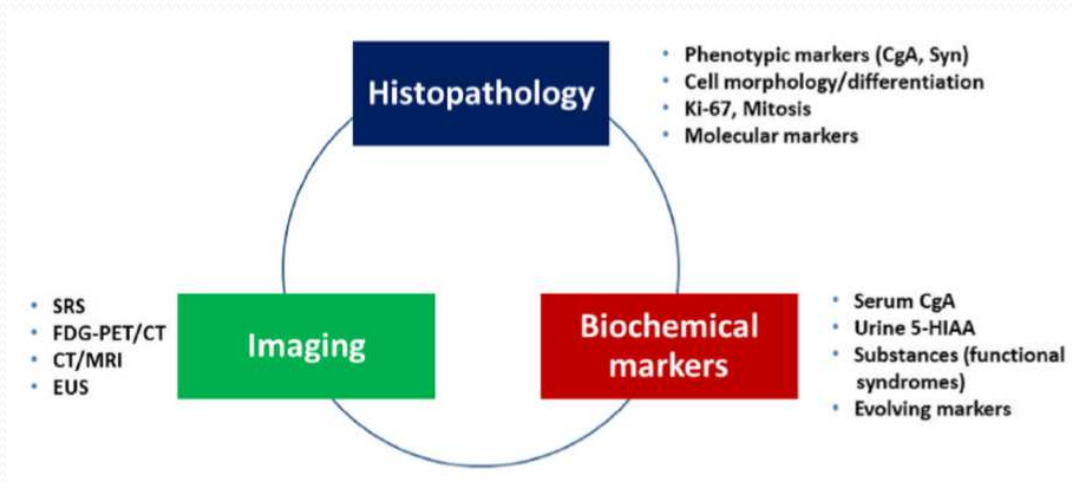
	Typical Carcinoid	Atypical Carcinoid	LCNEC	Small-Cell Lung Cancer
Differentiation grade	Low	Intermediate	High	High
CONTAMITOTICA	<2	2-10	>10	>10
Necrosis	Absent	Focal	Extensive	Extensive
METASTASTI LINFONODI	10%-15%	50%	60%-80%	60%-80%
METASTASI A DISTANZA	3%-5%	20%-25%	40%	60%-70%
Association with smoking	No	Yes	Yes	Yes
Paraneoplastic syndromes	+	++	+	++++
LOCALIZZAZIONE POLMONARE	Central	Peripheral	Peripheral	Hilar/perihilar

NET GASTRICI

Characteristic	Type I G-NETs	Type II G-NETs	Type III G-NETs
Proportion of all G-NETs	70%-80%	5%-10%	10%-15%
Associated disease	Chronic atrophic gastritis	MEN type 1/ZES	None
Gender	Women > men	Women = men	Women < men
Tumor number	multiple	multiple	single
Tumor size	< 10 mm	< 10 mm	> 20 mm
Tumor location	fundus or corpus	fundus or corpus	Any region
Histology	Usually NET G ₁	NET G ₁ /G ₂	Usually NEC G ₃
Invasion depth	Mucosa or submucosa	Mucosa or submucosa	Any depth
Serum gastrin	High	High	Normal
Gastric pH	High	Low	Normal
Risk of Metastasis	2%-5%	10%-20%	> 50%
Prognosis	Excellent	Good	Poor

DIAGNOSI

- Anamnesi e storia clinica
- Storia familiare
- Markers:
 - Generici : CgA, NSE, 5HIAA
 - Specifici : Gastrina, Insulina, Peptide C,
 - Sindrome paraneoplastica : IGF₁, ACTH, cortisolo urinario, PTH



SINDROMI ORMONALI

• INSULINOMI

- triade di Whipple
- MEN₁ (4%)
- Pancreas (> 99%)
- Malignità < 10 %



• Triade di Whipple:

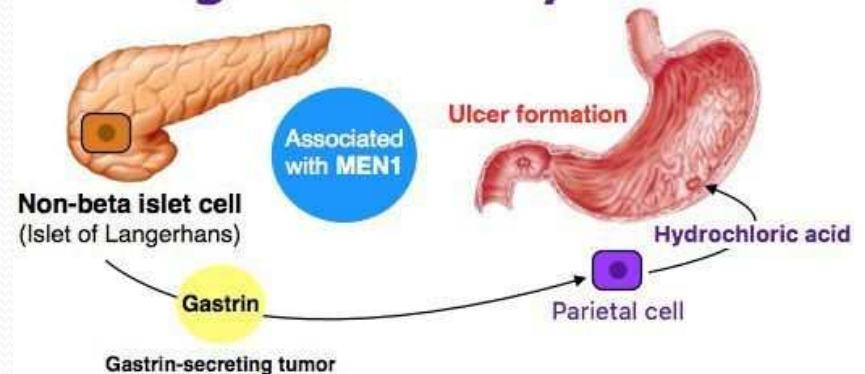
- Sintomi di ipoglicemia
- Glicemia <50 mg/dL negli uomini oppure <45 mg/dL nelle donne
- Regressione dei sintomi dopo l'innalzamento dei livelli plasmatici di glucosio

GASTRINOMI

- sindrome Zollinger- Ellison
- Maschi
- 25% in MEN 1
- 70% in Duodeno
- 25% in Pancreas



Zollinger-Ellison Syndrome



Clinical

- Abdominal pain
- Chronic diarrhea
- Dyspepsia
- Weight loss
- GI bleeding

SINDROMI ORMONALI

- PPOMA → POLIPEPTIDE PANCREATICO
 - nessuna sindrome clinica
 - Perdita di peso, ittero, dolore addominale
- VIPOMI → VIP
 - sindrome di Vernier- Morris : ipokaliemia, diarrea , acloridria
- GLUCAGONOMI → glucagone
 - 4 D : Diabete, Depressione, “Deep” trombosi, Dermatite necrotizzante migrante
- SOMATOSTATINOMI → somatostatina (> 10 ng/ml)
 - meno comune. Può essere presente in pancreas o duodeno
 - colelitiasi, iperglicemia, steatorrea

Name	INCIDENZA CASI/ANN O/100.000	Tumor location	Malignant %	MEN 1 %	SEGNI E SINTOMI
GHRHoma	unknown	pancreas (30%); lung (54%); jejunum (7%); other (13%)	>60	16	acromegaly (100%)
ACTHoma	rare	pancreas (4-16% all ectopic Cushing's)	>95	rare	Cushing's syndrome (100%)
PTHrOMA	rare	pancreas (rare cause of hypercalcemia)	84	rare	abdominal pain due to hepatic metastases, symptoms due to hypercalcemia

Name	INCIDENZA CASI/ANNO/100.000	Tumor location	Malignant %	MEN 1 %	SEGNI E SINTOMI
Calcitonina	rare	pancreas (rare cause of hypercalcitemia)	>80	16	diarrhea (50%)
RENINA	rare	pancreas	unknown	no	hypertension
LH	rare	pancreas	unknown	no	anovulation, virilization (female): reduced libido (male)
ERITROPOIETINA	rare	pancreas	100	no	polycythemia
IGFII	rare	pancreas	unknown	no	hypoglycemia

CROMOGRANINA A

Sostanza prodotta dai granuli secretori delle cellule dei NET

- **Sensibilità** ↑↑
- **Specificità bassa: numerosi falsi positivi**

NON UTILIZZARE come esame di screening

La CgA correla con il bulking tumorale, la differenziazione, l'attività secretoria e può predire la risposta al trattamento

- Gli inibitori di pompa protonica (PPI) aumentano CgA (fino a 7 volte).
L'effetto persiste per parecchi giorni dopo la sospensione dei PPI (sospensione di almeno 2 settimane) . L'effetto degli anti-H2 è ancora controverso

Cause di aumento di CgA (oltre ai NET)

Neoplastiche (differenti dai NET)

- K mammario
- K prostatico
- K ovarico
- Epatocarcinoma
- Adenocarcinoma pancreatico
- K colon

Non neoplastiche

- Insufficienza renale
- Insufficienza cardiaca
- Ipertiroidismo
- Iperparatiroidismo
- Malattie infiammatorie locali / sistemiche
- BPCO
- Patologie gastro-enteriche: gastrite cronica atrofica, pancreatite, malattia infiammatoria intestinale, cirrosi, epatite cronica

SINDROME DA CARCINOIDE

- La sindrome carcinoide **TIPICA** deriva dalla ipersecrezione di serotonina a partire dal triptofano della dieta

- **TIPICA :**

- Diarrea acquosa
- Flushing
- Broncospasmo
- Ipotensione
- Cardiopatie cuore destro (recettori della serotonina sono presenti sulle cellule endoteliali delle valvole cardiache
- Vasodilatazione
- Sudorazione
- Pellagra (Dermatite, Demenza, Diarrea)

Carcinoid syndrome

Heart

- pulmonic and tricuspid valve thickening and stenosis
- endocardial fibrosis

Liver

- hepatomegaly

Gastrointestinal

- diarrhea
- cramps
- nausea
- vomiting

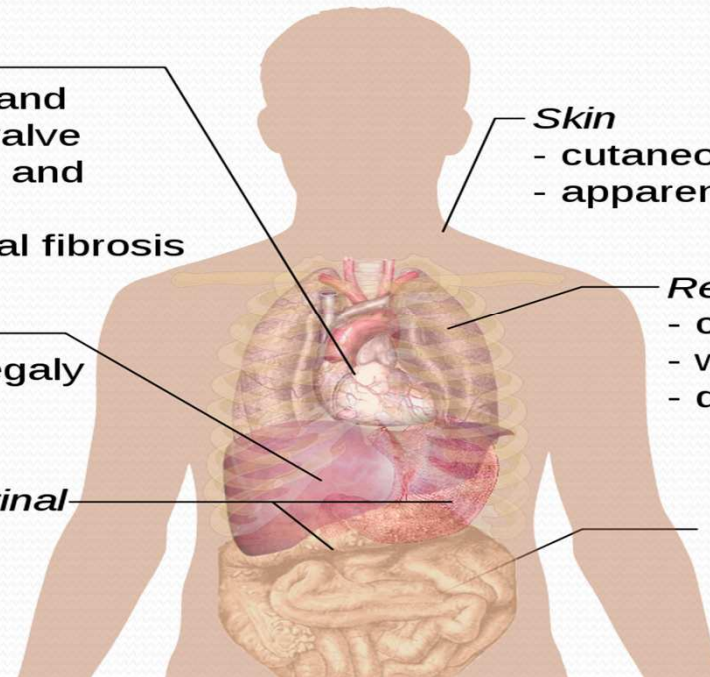
Skin

- cutaneous flushes
- apparent cyanosis

Respiratory

- cough
- wheezing
- dyspnea

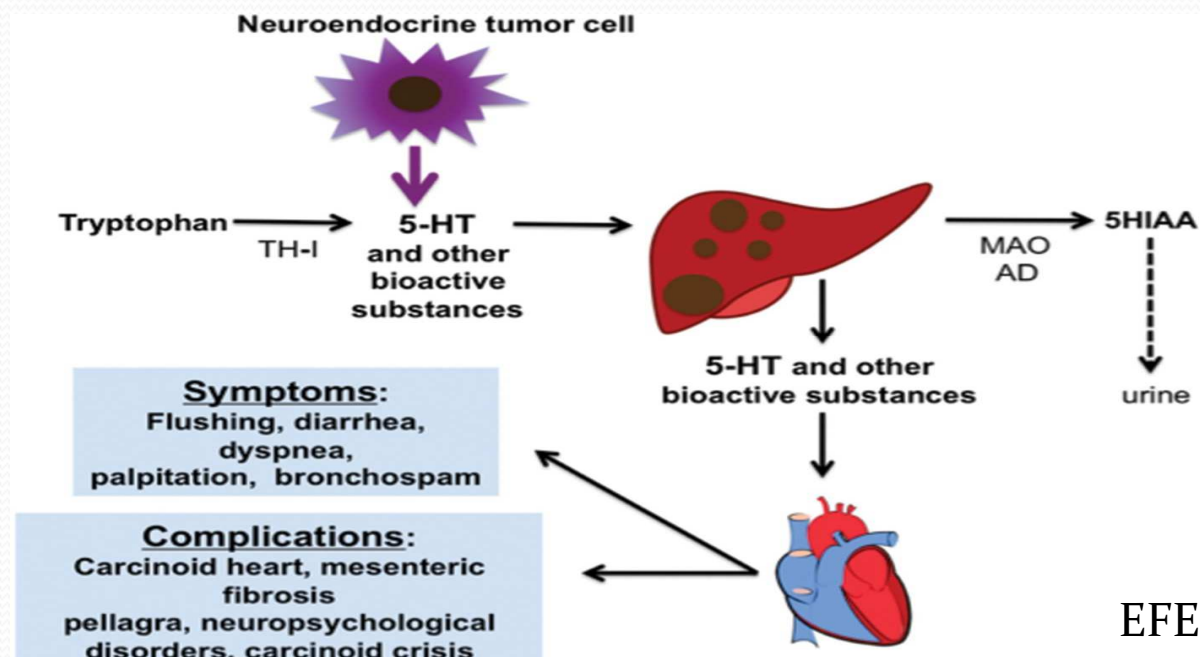
retro-peritoneal and pelvic fibrosis



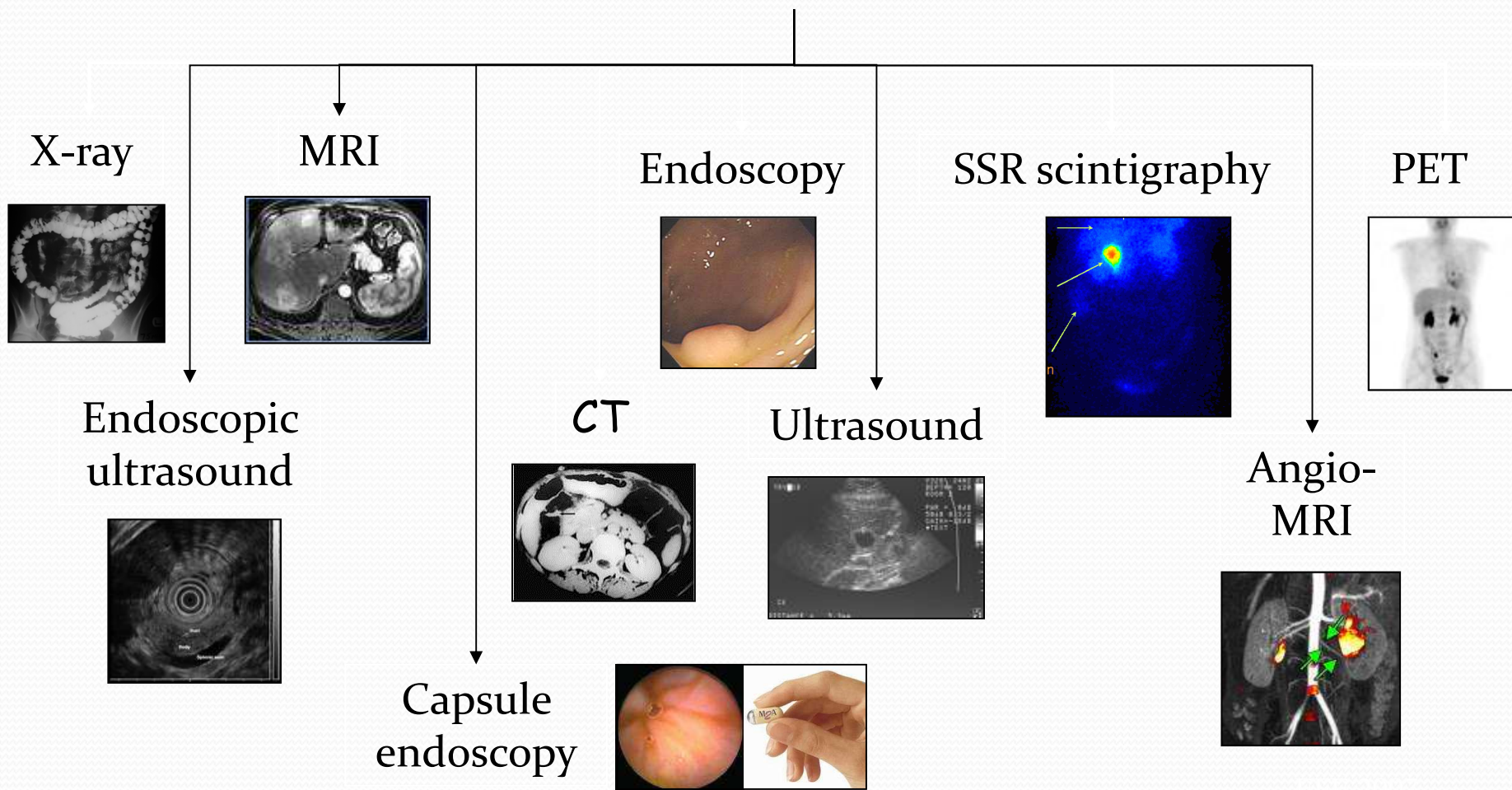
- Sindrome da carcinoide **atipica** (5%) : flushing, cefalea, lacrimazione, ipotensione, broncospasmo, edema cutaneo (istamina, 5HTriptofano, amine biogeniche)

SINDROME DA CARCINOIDE

- 5HT₃ prodotta nel piccolo intestino è drenata dalle vene portali ed inattivata dalle MAO epatiche prima di raggiungere la circolazione.
- Metastasi epatiche → serotonina bypass metabolismo fegato
- Diagnosi : 5HIAA urinario e CgA (glicoproteina secreta con serotonina)
- Può esserci carenza triptofano , amminoacido essenziale. Poiché la produzione di niacina dipende dal triptofano, sintomi di pellagra (diarrea, dermatite, demenza) possono essere presenti



LOCALIZZAZIONE : ESAMI STRUMENTALI



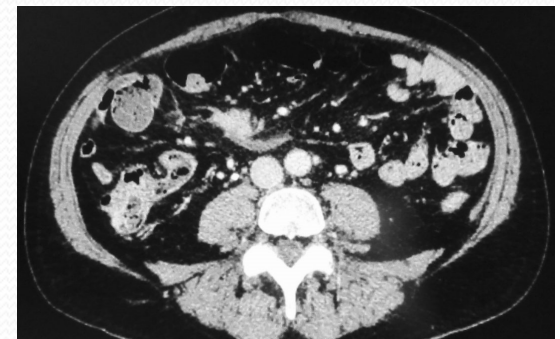
LOCALIZZAZIONE : ESAMI STRUMENTALI

Radiologia

- TC- RM- eco mdc (agli esami contrastografici appaiono ipervascolarizzati)
- Entero – RM (primitivo ignoto)

Endoscopia

- Ecoendoscopia / EBUS
- Gatroscopia/ Colonscopia /Colonscopia virtuale (CC incompleta, pazienti anziani, condizioni generali scadute, chi si rifiuta)
- Broncoscopia
- **La localizzazione del tumore è essenziale poichè la chirurgia rimane il trattamento ottimale nelle malattie non metastatiche**
- Biopsia → natura neuroendocrine e tipo istologico



PET

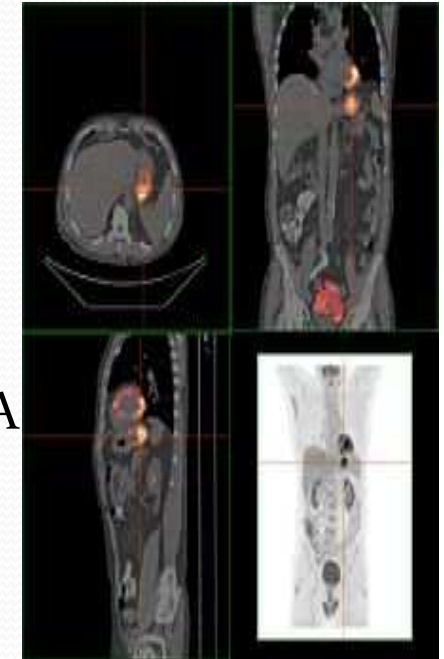
- **Radiofarmaci recettoriali : GA DOTA- TOC /NOC/ TATE**

- potere di risoluzione 5 mm
- sedi fisiologiche di captazione : fegato, tiroide, ipofisi, gh. salivari, milza, reni, surreni, testa pancreas/ corpo uncinato

- **Radiofarmaci metabolici : PET-FDG, PET- F DOPA**

- **SUV (standard uptake value) : valutazione semiquantitativa dell'accumulo del radiofarmaco nel tessuto**

- Localizzazione e stadiazione
- Ri-stadiazione (residuo di malattia, recidiva o progressione)
- Identificazione tumore occulto
- Valutazione risposta alla terapia
- Selezione di pazienti per PRRT



DIAGNOSI ISTOLOGICA

- La *diagnosi* di NET richiede come condizione necessaria e sufficiente la conferma diagnostica isto-citopatologica
- L'identificazione del fenotipo neuroendocrino prevede l'impiego di *marcatori immunoistochimici* capaci di definire la natura neuroendocrina della neoplasia: Cromogranina A, sinaptofisina, NSE

I preparati istologici devono essere rivisti con colorazioni immunoistochimiche per guidare la ricerca del tumore primitivo:

- TTF-1 per il polmone e il K midollare tiroide
- CDX-2 per l'intestino;
- PAX-8, istidina-decarbossilasi, polipeptide pancreatico e glucagone per il pancreas;
- xenina per il duodeno;
- gastrina per il gastrinoma occulto

NEP SCORE : NEUROENDOCRINE PROGNOSTIC SCORE

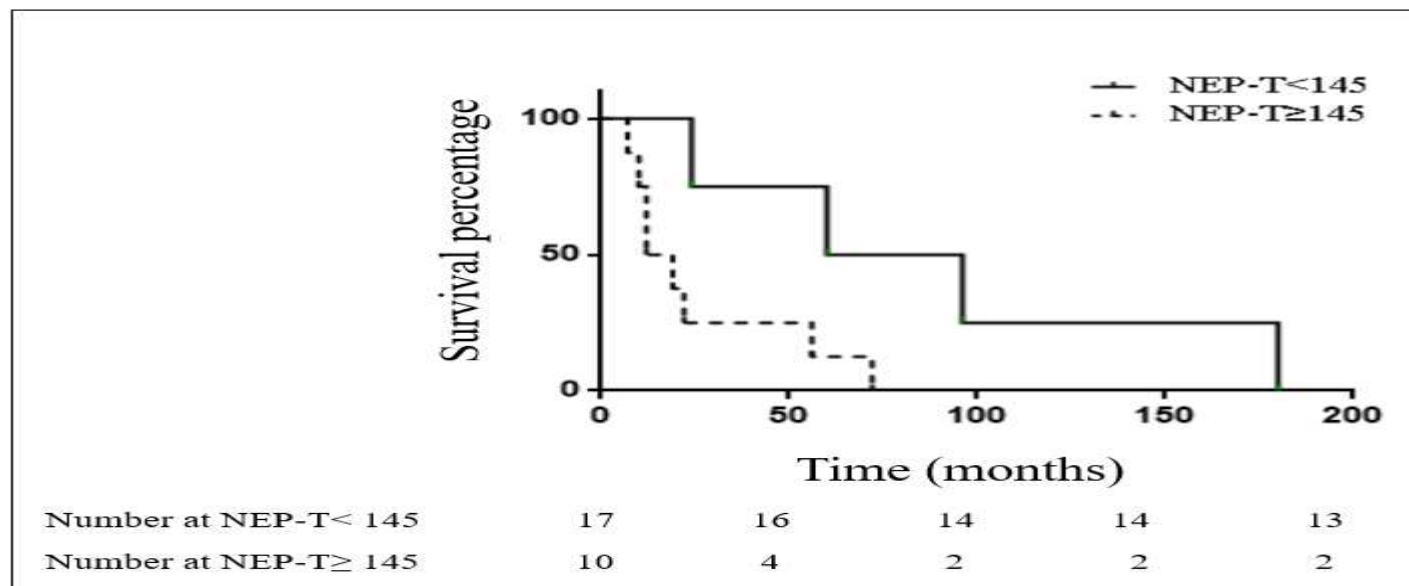
Age at metastasis (years)	Scores
< 45	0
46-65	28
>65	58
Primary tumor classification site	scores
Ileum	0
Unknown	44
Pancreatic	59
Carcinoid lung	72
Other GEP-NET	97
Metastasis timing	scores
Synchronous	0
Metachronous >24 mo	38
Metachronous ≤ 24 mo	72
KI67 (Mib-1)	scores
0-2	0
3-20	12
Missing	57
Syndrome	scores
No	0
Yes	32
Primary tumor surgery	scores
No	100
Yes	0

Stage IV WD NET patients prognostic score classification (NEP-score)		
Total score	10-year OS	Prognostic groups
T ≤ 70	≥70%	Favorable risk group
70 < T ≤ 198	30% ≤ OS <70%	Intermediate risk group
T ≥ 199	<30%	Poor risk group

Modello prognostico che predice la sopravvivenza a 10 anni individuando 3 diverse classi di rischio, sommando i punteggi derivati dai relativi items.

ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

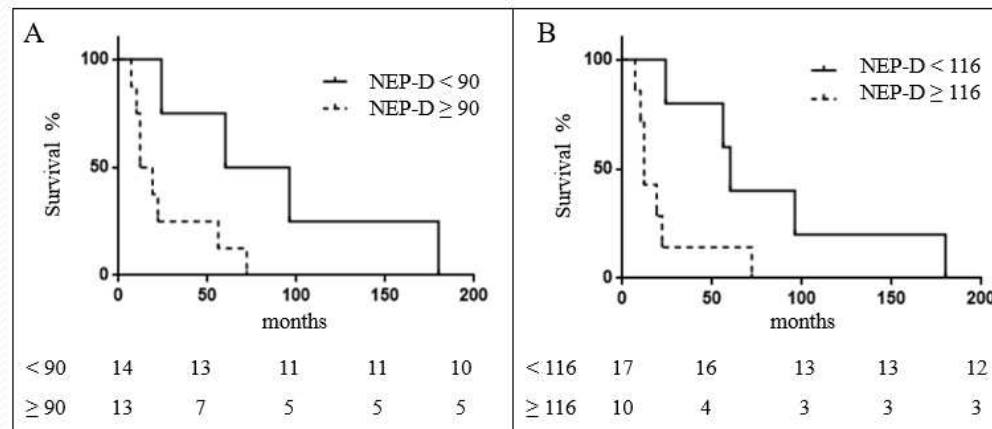
- Abbiamo validato tale score applicandolo ad una coorte indipendente di 27 pazienti con GEP-NEN stadio IV (NEP-T)
- F : 10 M: 17
- Età media alla diagnosi : $60,2 \pm 2.9$ aa
- Tempo medio di follow up : 70.3 ± 11.6 mesi
- NEP-T sono più bassi in 15 pz vivi (100.3 ± 17.1) rispetto a 12 pz deceduti (202.1 ± 21.3) $p < 0.01$



EVOLUZIONE DELLO STUDIO

- Abbiamo poi modificato lo score escludendo l'item sulla comparsa di metastasi metacrone, cercando di stabilire un valore soglia in grado di individuare già alla diagnosi i pazienti con outcome peggiore (NEP-D)
- NEP-D in pz vivi è più basso (85.6 ± 16.7) rispetto a quello dei pz deceduti (136.1 ± 22.5)

Age at metastasis (years)	Scores
< 45	0
46-65	28
>65	58
Primary tumor classification site	scores
Ileum	0
Unknown	44
Pancreatic	59
Carcinoid lung	72
Other GEP-NET	97
Metastasis timing	scores
Synchronous	0
Metachronous ≥ 2 mo	28
Metachronous < 2 mo	28
KI67 (Mib-1)	scores
0-2	0
3-20	12
Missing	57
Syndrome	scores
No	0
Yes	32
Primary tumor surgery	scores
No	100
Yes	0



LAVORI IN CORSO

Stiamo valutando anche la validità di altri fattori prognostici :

- genere,
- fumo di sigaretta
- Carcinoide tipico/ Atipico

Stiamo progettando inoltre di validare lo score per i NET bronchiali

