



Corso Residenziale
di Formazione
per Giovani Medici

13-15 Febbraio 2014
Hotel Europa Bologna

AME-FADOI

Tumori neuroendocrini

Gruppo A - Gruppo B - Sabato 15 febbraio (ore 8.30-10.30)

Responsabile: **M. Zini**

- 30' Inquadramento e classificazione *F. Grimaldi*
- 30' Come ci accorgiamo di un paziente con NET? Diagnostica e stadiazione *L. Furlani*
- 30' Successione logica delle scelte terapeutiche *G. Luppi*
- 30' La medicina nucleare nella diagnosi e nella terapia dei NET *A. Versari*

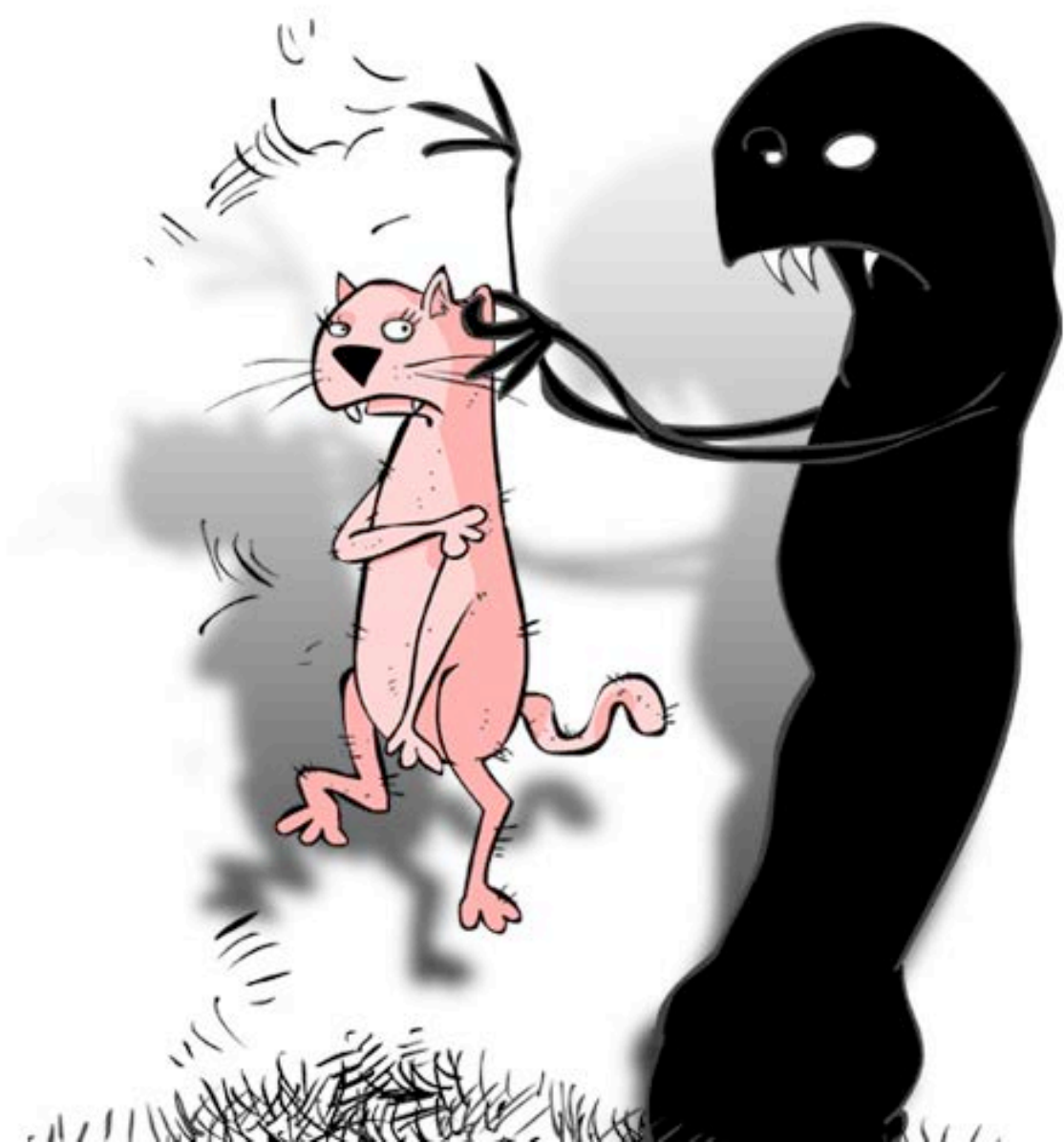
Segreteria Scientifica

Mauro Silingardi
Direttore Dipartimento
per la Formazione
e Aggiornamento FADOI

Michele Zini
Responsabile Scuola
Formazione AME

Lino Furlani

Servizio di Endocrinologia
Ospedale
"Sacro Cuore – Don Calabria"
Negrar - Verona



TUMORI NEUROENDOCRINI

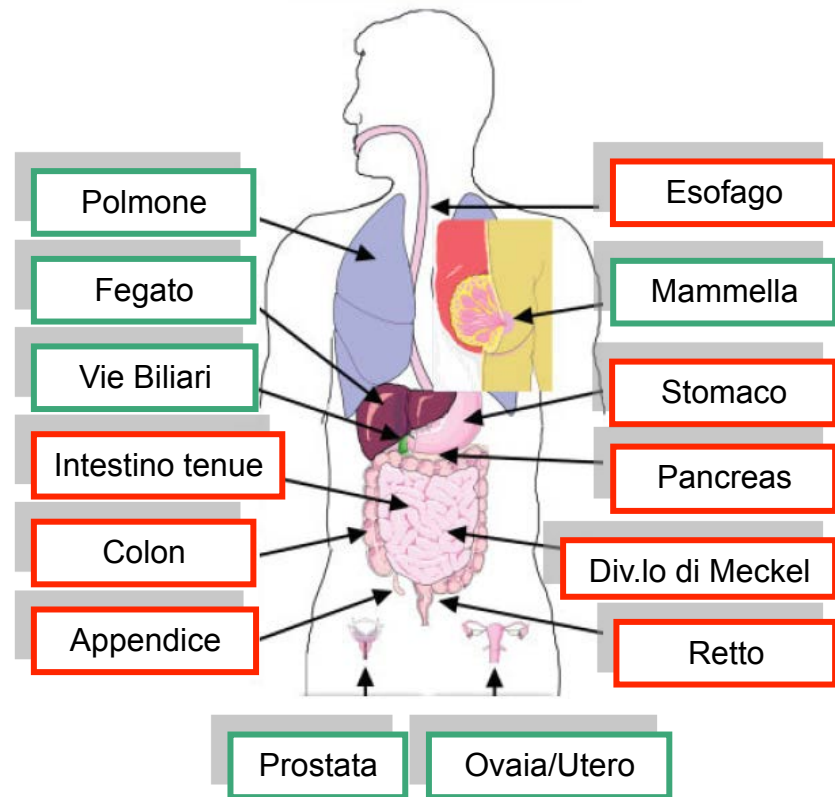
Gruppo di neoplasie eterogeneo

- Relativamente raro riscontro
- Generalmente a crescita lenta (varianti aggressive)
- varietà di presentazione clinica
- sintomi vaghi ed aspecifici
- **Ritardo di 5 – 7 anni nella diagnosi: > 60% in progressione alla diagnosi**
- Terminologia e classificazioni non univoche
- Diagnosi istologica difficile



GEP-NET

ALTRI NET



Un efficace approccio terapeutico presuppone un corretto inquadramento clinico e una diagnosi precoce

Quando sospettarne la presenza ???



TUMORI ENDOCRINI del TRATTO GASTROINTESTINALE

- GEP originano per ~~X~~la maggior parte dal pancreas
- Presentano generalmente crescita lenta
- Non particolarmente ~~X~~aggressivi anche quando metastatizzano
- **La loro presentazione clinica è tipicamente attribuibile alla loro ~~X~~competenza secretoria ormonale**

NET

NET Bronchiali / Timo → 25 %

GEP-NET → 67 %

Altri NET → 8 %

	Funzionanti	Non funzionanti
NET Bronchiali / Timo	< 3% ACTH; più rari GHRH / ADH Sdr Carcinoide (metastasi)	> 97%
GEP-NET	20 %	80 %
• GEP-NET INTESTINO (70 %)	30 %	70 %
• GEP-NET PANCREAS (30 %)	40 – 55 % Gastrinoma Insulinoma Glucagonoma VIPoma Ppoma SSToma CRHoma GRFoma PTHrP	45 – 60%

Sindrome	Sostanza iperespressa	Sede del tumore	Sintomo
Sindrome da carcinoide tipico	Serotonina, tachichinine, bradichinine e prostaglandine	Pancreas, ileo e polmone	Flushing "tipico", diarrea, cardiopatie, wheezing, pellagra, artriti e nefriti
Sindrome da carcinoide atipico	Istamina, gastrina, adrenalina e, raramente, ormone stimolante i melanociti, ormone adrenocorticotropo e poli-peptide pancreatico	Stomaco e polmone	Flushing "atipico", diarrea, cefalea, scialo- e rinorea, lacrimazione, sudorazione e reazione orticarioide pruriginosa
Sindrome di Zollinger-Ellison	Gastrina e, raramente, ormone ad ipocalcemia pa va	Pancreas	Dispepsia ulcerosa, diarrea, anemia, e steatorrea
Sindrome di Verner-Morrison	Pe po	Pancreas	Diarrea acquosa, ipocloridria, ipopotassiemia, ipercalcemia, flushing ed acidosi metabolica
Sindrome di Cushing	Ormone adrenocorticotropo ed ormone rilasciante l'ormone adrenocorticotropo	Surrene, polmone, timo e pancreas	Ipercortisolemia, ipertensione arteriosa. Obesità centrale
Sindromi da crisi ipoglicemiche	Insulina e, raramente, polipeptide pancreatico e peptide intestinale vasoattivo	Pancreas	(a) segni e sintomi di ipoglicemia; b) glicemia concomitante (< 45 mg/dl); c) regressione dei sintomi dopo somministrazione di zuccheri;
Sindromi da crisi iperglicemiche	Enteroglucagone	Colon, retto ed appendice	Iperglicemia e malassorbimento intestinale
Sindrome di Becker	Glucagone e, raramente, calcitonina, insulina, polipeptide pancreatico e somatostatina	Pancreas	Eritema necrolitico migrante, diarrea, diabete mellito, anemia, stomatite angolare, cheillite, glossite atrofica e porpora

Ricerca genetica

- Sdr MEN
- VON HIPPEL LINDAU
- Paraganglioma / Feocromocitoma

- **FLUSHING (80%)**

- rash cutaneo e
dura pochi mir
dall'ingestione
kiwi, banane, b
cioccolato), be
situazioni di st

- **DIARREA (75%)**

- di solito post-p

- **DOLORE ADDOMIN**

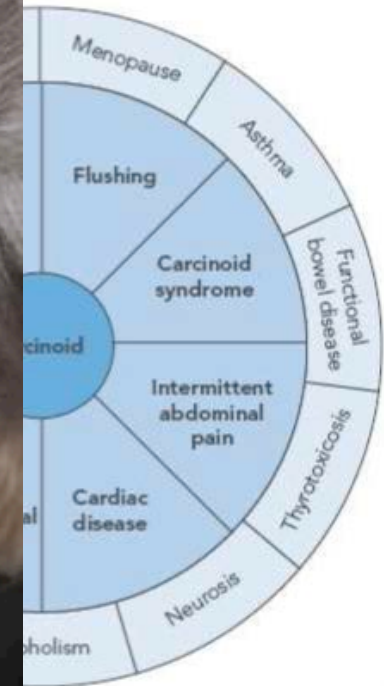
- **CARDIOPATIA DA C**

- **TELEANGIECTASIE A**

- **BRONCOSPASMO (**

- **SUDORAZIONE PRO**

- **LESIONI CUTANEE P**



...oms and signs (inner circle) result in
...y in diagnosis.¹³

CARDIOPATIA da CARCINOIDE

Fibrosi endocardica valvolare:

(Causata dagli aumentati livelli di serotonina che stimolano la proliferazione e la deposizione di collagene da parte dei fibroblasti)

- fissazione e retrazione dei lembi valvolari
- disfunzione valvolare
- insufficienza cardiaca

- Interessa il cuore destro (la Serotonina viene inattivata a livello del circolo polmonare)

- una delle cause maggiori di morbidità e mortalità



Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

NET <> CARCINOIDE ?

Oberndorfer coined the term “karzinoide” in 1907

- This term implies that these tumours are benign; this is an unfortunate misnomer for the majority of NET
- NET have malignant potential and metastasize, generally to the liver
- **Referring to any NET, the term “carcinoid” should only be used in reference to carcinoid syndrome**



NET “FUNZIONANTI”

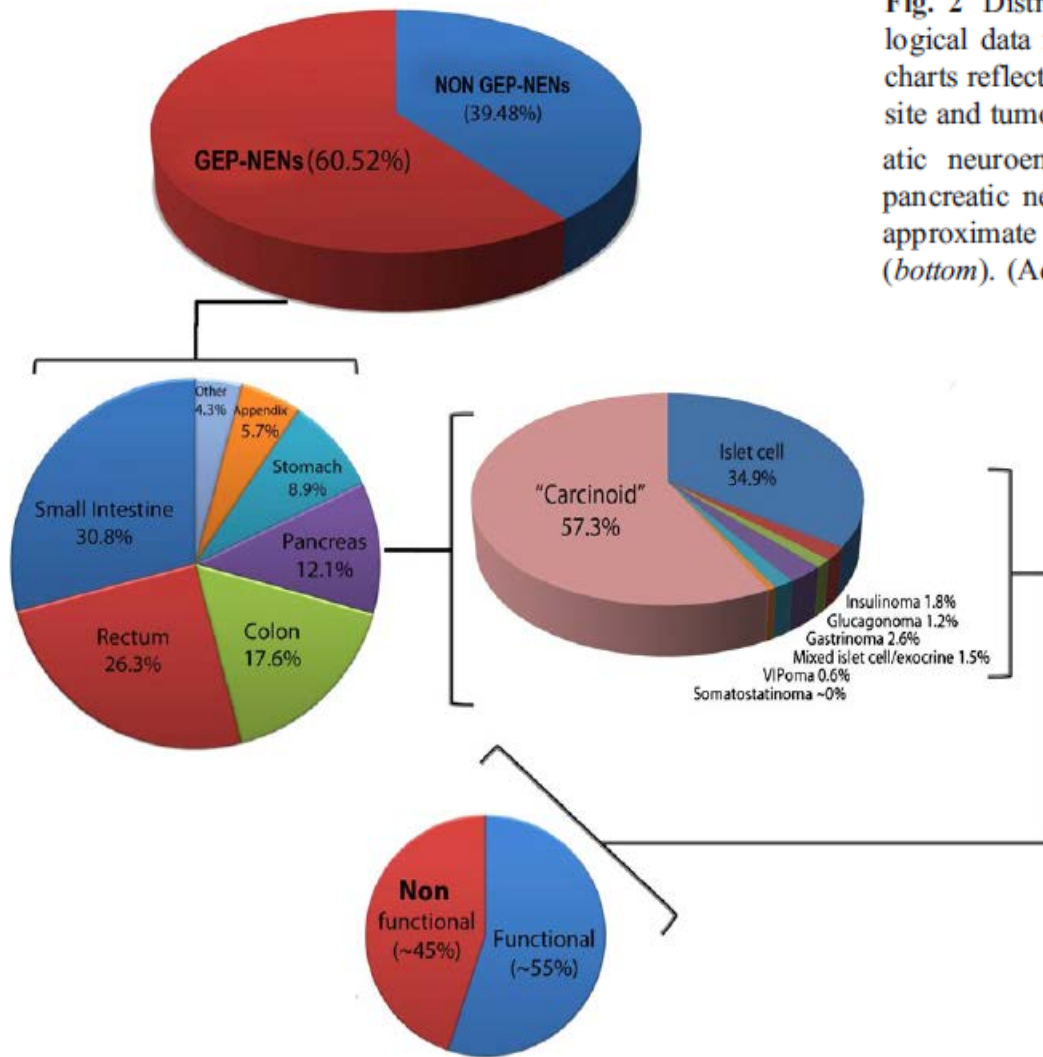
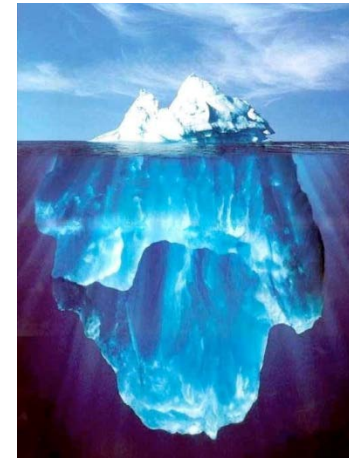


Fig. 2 Distribution of 49,012 neuroendocrine neoplasms: epidemiological data from the SEER 1973–2007 tumor registry database. Pie charts reflect the distribution of neuroendocrine tumors by anatomical site and tumor type. Total NEN distribution (*top*), gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia (*GEP-NEN*) distribution (*left*) and pancreatic neuroendocrine neoplasia distribution (*right*). There is an approximate 1:1 ratio of nonfunctional to functional pancreatic NENs (*bottom*). (Adapted from Ref. [6])



The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant

I NENs non funzionanti devono essere gestiti in modo identico ai NENs sintomatici. La distinzione “NENs funzionante o non funzionante” è un concetto clinico arcaico che dovrebbe essere scartato poiché i tumori sono indistinguibili a livello cellulare, biologico e morfologico. Tutte le evidenze attuali indicano che la loro diagnosi e il trattamento deve seguire gli stessi principi comuni.

- Istologia indistinguibile
- Immunocitochimica positiva per CgA e Sinaptofisina
- Tasso di crescita ed evoluzione metastatica per entrambi correlata al «grading» (mitosi rate) (Ki67) e allo «staging» (TNM)
- Presenza di recettori per la SMS
- Aspetto analogo all’Imaging (radiologico, ecografico, medico-nucleare)
- Analoga risposta ai trattamenti farmacologici, chirurgici e radioterapici

Fig. 1 Functional and nonfunctional NENs are inseparable in terms of symptom management, histopathology, immunohistochemistry, proliferation, somatostatin receptor expression, and scintigraphy. The only differentiating features are symptoms, e.g., “carcinoid” or specific syndromes due to tumor secretion of bioactive agents

Marker	Fu	Non-Fu
CgA	48	40 [79]
NSE	96	0-100 [83, 84]
PGP9.5	100	0-100 [25, 52, 79, 83, 84]
Synaptophysin	96	0 [83]
Gastrin	30	0-40 [52, 79, 83, 84]
Glucagon	7-	85-90 [50, 54, 55]
HDC	69 [79]	77-100 [50-52, 54, 55]
Insulin	38-75 [52, 79, 83, 84]	38-75 [50, 54, 55]
PP	15-63 [52, 79, 83, 84]	0-85 [50, 54, 55]
Serotonin	25 [83]	53-67 [50, 54, 55]
Somatostatin	17-50 [52, 83, 84]	100 [54]
sst1	34-91 [50, 53, 54]	13 [83]
sst2	40-92 [50-54]	
sst3	53-92 [50, 53, 54]	
sst4	35-100 [50, 54]	
sst5	35-90 [50, 53, 54]	
SRS positivity	71-100 [53, 54]	
VIP	13 [83]	

NET “NON FUNZIONANTI”

✓ Più spesso di riscontro “incidentale”

✓ Diagnosi tardiva → metastasi

✓ Sintomi “aspecifici”

▪ **PANCREAS (testa)**

- Addominalgie
- Anoressia, nausea
- Ittero

▪ **INTESTINO TENUE**

- Dolori addominali intermittenti
- Addome acuto (stozzamento / torsione di ansa intestinale)
- Appendicite

▪ **COLON – RETTO**

- Ematochezia, Stipsi
- Dimagrimento
- Dolore / prurito nella regione anale



NET: steps diagnostici

1. NET vs nonNET → morfologia & NE markers
2. NET vs NEC → struttura + grade
3. Grade 1 – 2 – 3 → mitosi & Ki 67
4. TNM Stage I-II-III-IV → dimensioni & invasione

Come arriva a noi il paziente ?

- **SINTOMI sospetti per una SINDROME**
- **SINTOMI “ASPECIFICI”**
- **RISCONTRO INCIDENTALE**
- **QUALCUNO ha chiesto la determinazione di**

Come arriva a noi il paziente ?

- SINTOMI sospetti per una SINDROME
- SINTOMI “ASPECIFICI”
- RISCONTRO INCIDENTALE
- **QUALCUNO ha chiesto la determinazione di**

Caso clinico

- Maria, anni 79
- DIABETE tipo 2. GASTRITE con RGE; DIVERTICOLOSI del Colon; IPERCOLESTEROLEMIA; IPOTIROIDISMO postchirurgico
- Terapia: Metformina, Simvastatina, L-Tiroxina, Pantoprazolo, Aspirina, Rifaximina a cicli, Clebopride
- **Anamnesi specifica**
- Nel 2012 riscontro incidentale di Gozzo plurinodulare all'ECD - TSA. Tiroidectomia Totale.
- Dal 2010 riferisce crisi di alvo “sciolto” a risoluzione spontanea d'inverno. Ripresa nell'estate del 2011 e così nel 2012 ma nel 2013 le crisi si accentuano con scariche liquide 3 - 5 volte al giorno associate a crisi di sudorazione. Dimagrimento di 6 Kg in 8 mesi

CROMOGRANINA “A”: **187,7** mcg/L (vn se < 84 mcg/L)

PET-TC 68 Gallio DOTATOC

negativa



Caso clinico

- Maria, anni 79
- DIABETE tipo 2. GASTRITE con RGE; DIVERTICOLOSI del Colon; IPERCOLESTEROLEMIA; IPOTIROIDISMO postchirurgico
- Terapia: Metformina, Simvastatina, L-Tiroxina, **Pantoprazolo**, Aspirina, Rifaximina a cicli, Clebopride,
- Sospeso Clebopride (MOTILEX®) la sintomatologia è nettamente migliorata: ora una sola scarica alvina al giorno di feci ancora ben formate. Non più crisi di sudorazione.
- **Sospeso PANTOPRAZOLO per 20 giorni**

CROMOGRANINA "A": **33,4** mcg/L
(vn se < 84 mcg/L)



Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study

Maria Chiara Zatelli, Mirella Torta¹, Antonette Leon², Maria Rosaria Ambrosio, Massimo Gion³, Paola Tomassetti⁴, Filippo De Braud⁵, Gianfranco Delle Fave⁶, Luigi Dogliotti¹, Ettore C degli Uberti, On behalf of the Italian CromaNet Working Group

Table 3 Basal chromogranin A levels in 79^a gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients according to metastatic spread

	Locally advanced disease		Liver metastases		Liver and extra-hepatic metastases	
	IRMA (ng/ml)	ELISA (U/l)	IRMA (ng/ml)	ELISA (U/l)	IRMA (ng/ml)	ELISA (U/l)
No.	22	22	39	39	9	9
Mean	359.7	256.8	800.9	515.2	194.8	81.5
s.d.	412.8	449.4	1206.7	773.2	123.2	70.7
Median	199	65	327	219	146	60
Range	22–1410	5–1798	10–4990	8–3300	69–423	13–255
Percentile						
5th	27	5	36	9	69	13
25th	44	28	103	95	107	42
50th	199	65	327	219	146	60
75th	491	234	971	562	291	89
95th	1305	1266	4690	3018	423	255

^aData on disease extension is missing for nine patients.

CROMOGRANINA “A”

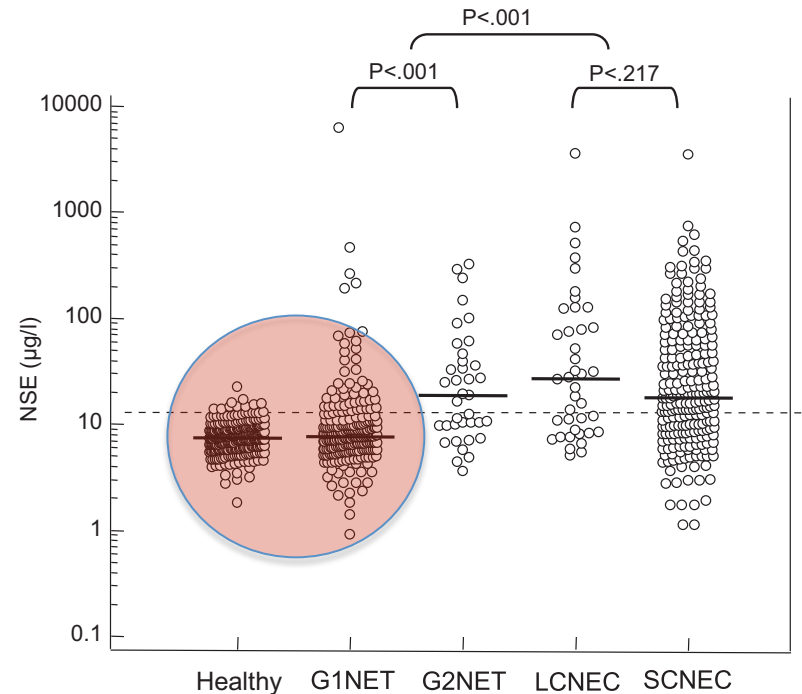
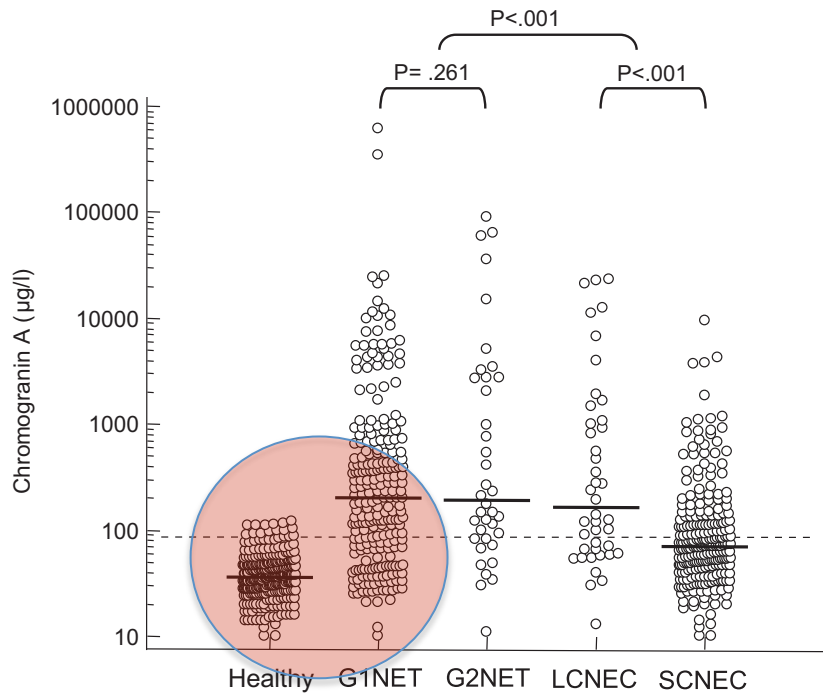
- Variabilità in relazione alla metodica impiegata
- Può essere elevata in neoplasie nonNET (Mammella, Rene, Prostata, Epatocarcinoma, AdenoK Pancreatico, Colon, K Ovaio)
- Sovrapposizione fra soggetti sani e malati NET (non identificato un cut-off certo)
- **Falsi positivi**
 - Gravidanza
 - **Gastrite Cronica Atrofica**
 - Dopo esercizio fisico
 - Ipertensione arteriosa
 - Insufficienza renale ed Insufficienza cardiaca
 - Mal. Neurodegenerative (M. di Parkinson)
 - **Trattamenti farmacologici: Inibitori di pompa protonica**

- Metodica RIA / IRMA abbastanza equivalenti
- estensione del tumore: sensibilità 60-100% nei NET metastatici e 29-50% nei NET localizzati;
- tipo e localizzazione del tumore: sensibilità 96% nei NET funzionanti e 75% nei non funzionanti.

- **Da utilizzare con cautela nella diagnosi di primo livello dei NET**
- **Livelli elevati possono essere indicativi di malattia metastatica**
- **Utile nel monitoraggio della terapia**

- Positività in Carcinoma Tiroideo, Prostatico, Neuroblastoma, Microcitoma Polmonare, GEP e Feocromocitoma
- Livelli elevati nel 30 – 50% dei pazienti con NET, specie se scarsamente differenziati
- Sensibilità 100% ma specificità 33 %
- **L'utilità clinica di questo marcatore è scarsa, vista la bassa specificità.**
- **La sensibilità nella diagnostica dei NET può essere aumentata dalla combinazione di NSE con CgA**

Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase



Come arriva a noi il paziente ?

- **SINTOMI sospetti per una SINDROME**
- SINTOMI “ASPECIFICI”
- RISCONTRO INCIDENTALE
- QUALCUNO ha chiesto la determinazione della Cromogranina A.....

TABLE 1. Clinical Presentations, Syndromes, Tumor Types, Sites, and Hormones⁴

Clinical Presentation	Syndrome	Tumor Type	Sites	Hormones
Flushing	Carcinoid	Carcinoid	Midgut/foregut, adrenal medulla, gastric	Serotonin, CGRP, calcitonin
	Medullary carcinoma of thyroid pheochromocytoma	C cell tumor Tumor of chromaffin cells	Thyroid C cells Adrenal and sympathetic nervous system	Metanephrine and normetanephrine
Diarrhea abdominal pain and dyspepsia	Carcinoid, WDHHA syndrome, ZES, PP, MCT	Carcinoid, VIPoma, gastrinoma, PPoma, medullary carcinoma thyroid, mastocytoma	As above, pancreas, mast cells, thyroid	As above, VIP, gastrin, PP, calcitonin
Diarrhea/steatorrhea	Somatostatin, bleeding GI tract	Somatostatinoma, neurofibromatosis	Pancreas, duodenum	Somatostatin
Wheezing	Carcinoid	Carcinoid	Gut/pancreas/lung	SP, CGRP, 5-HT
Ulcer/dyspepsia	ZES	Gastrinoma	Pancreas/duodenum	Gastrin
Hypoglycemia	Whipple triad	Insulinoma, sarcoma, hepatoma	Pancreas, retroperitoneal liver	Insulin, IGF-1, IGF-11
Dermatitis	Sweet syndrome, pellagra	Glucagonoma	Pancreas	Glucagon
		Carcinoid	Midgut	Serotonin
Dementia	Sweet syndrome	Glucagonoma	Pancreas	Glucagon
Diabetes	Glucagonoma	Glucagonoma	Pancreas	Glucagon
		Somatostatin	Pancreas	Somatostatin
Deep vein thrombosis, steatorrhea, cholelithiasis neurofibromatosis	Somatostatin	Somatostatinoma	Pancreas	Somatostatin
			Duodenum	
Silent, liver metastasis	Silent	PPoma	Pancreas	PP

This table summarizes the suggested approach to diagnose a NET based on the clinical presentation, the tumor type, their sites of origin, and the possible means of diagnosis and the biochemical markers that should be measured.

CGRP indicates calcitonin gene-related peptide; WDHHA, watery diarrhea, hypokalemia, hyperchlorhydria, and acidosis.

TABLE 2. Clinical Presentation, Syndrome, Tumor Type of Ectopic Pancreatic Tumors, and the Hormones Produced

Clinical Presentation	Syndrome	Tumor Type	Sites	Hormones
Acromegaly	Acromegaly, Gigantism	NET	Pancreas islet	GHRH
Cushing	Cushing	NET	Pancreas islet	CRH, ACTH
Pigmentation	Pigmentation	NET	Pancreas islet	Melanocyte-stimulating hormone
Anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain	Hypercalcemia	NET	Pancreas islet	PTH-rP

ALTRI MARKERS

- **5-HIAA (Sdr da Carcinoide)**
- **Gastrina (Sdr Zollinger – Ellison)**
- **Glucagone (Sdr di Becker)**
- **VIP (Sdr Vermer – Morrison)**
- **Insulina / C-Pep – test del digiuno (Insulinoma)**

Table 12. Disturbing factors of 5-HIAA measurement.

	Falsely High Levels	Falsely Low Levels
Drugs	Acetaminophen, cumarin, diazepam, fluorouracil, antihypertensive drugs, ephedrine, reserpine, mephenesin, phenobarbital, amphetamine	Heparin, aspirin, MAO-inhibitors, methyldopa, levodopa, tricyclic antidepressants, isoniacide, hydralazine
Fruits	Banana, pineapple, currant, plum, melon, gooseberry, mirabelles, kiwi	
Vegetable	Tomatoes, avocados, aubergines	
Other Food	Chocolate, walnuts	
Natural Stimulants	Nicotine, coffee, black tea	Alcohol
Co-morbidities	Coeliac sprue, epilepsy	Renal insufficiency

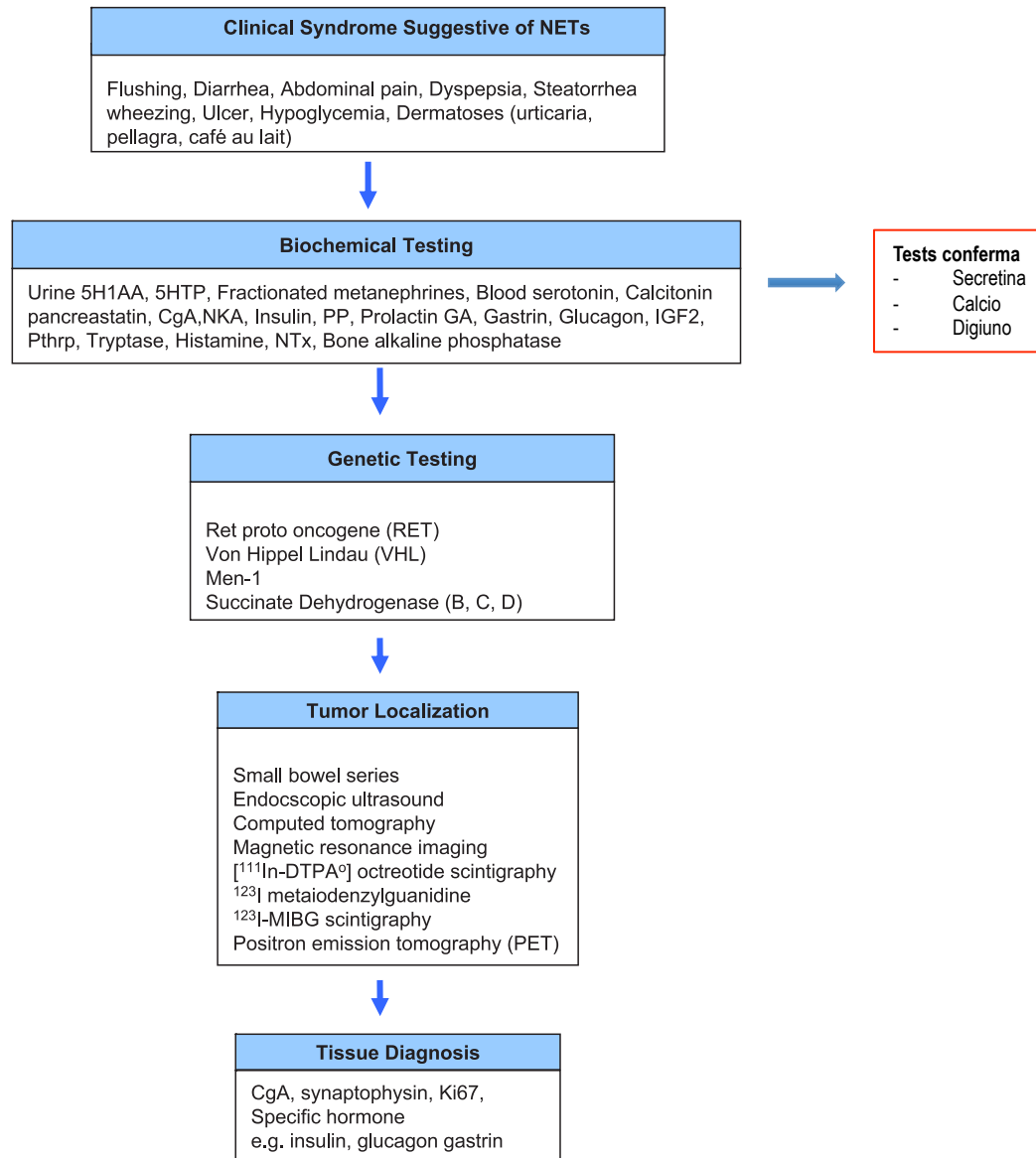


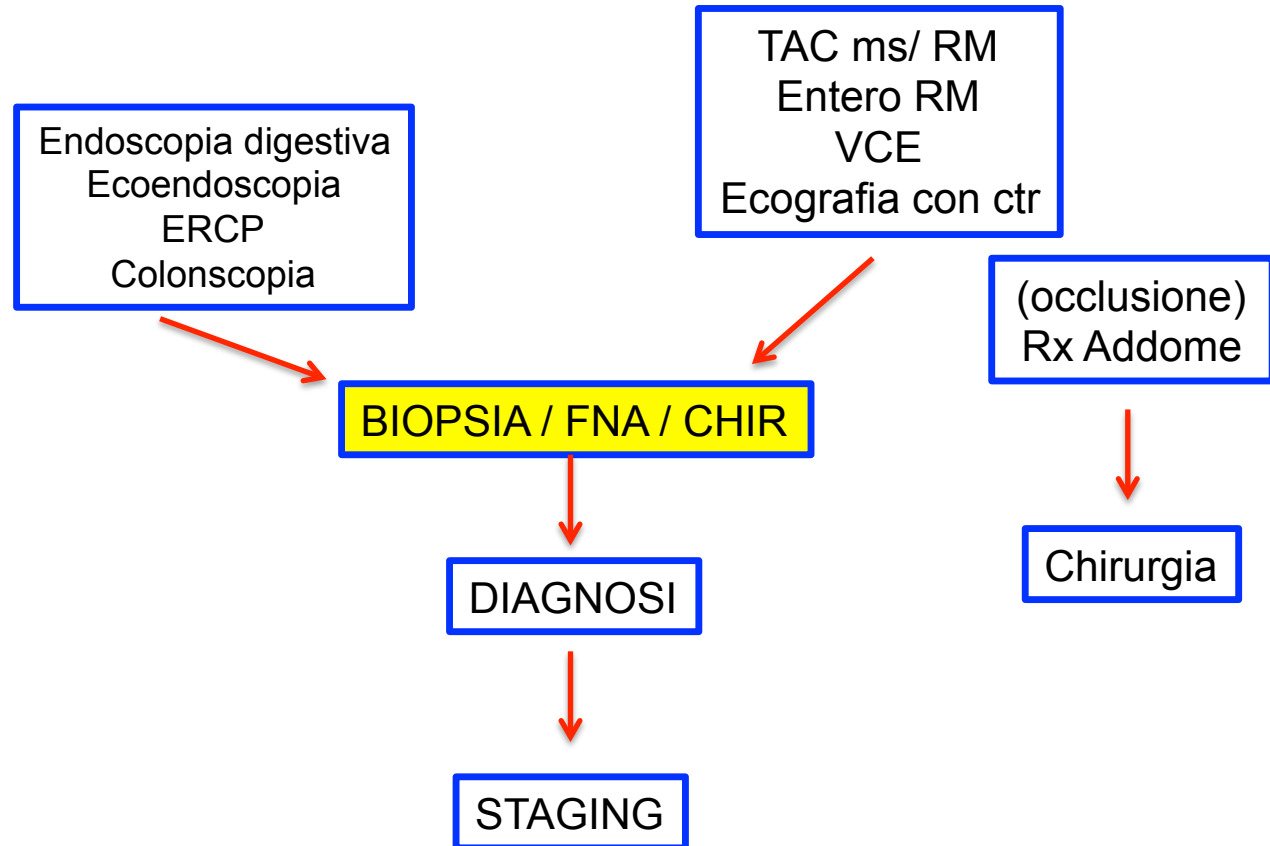
FIGURE 1. Algorithm for diagnosis of NETs.⁷⁰⁻⁷² Based on the clinical presentations, specific measures are selected for evaluation of each patient. NTx indicates N-telopeptide.

Come arriva a noi il paziente ?

- SINTOMI sospetti per una SINDROME
- **SINTOMI “ASPECIFICI”**
- RISCONTRO INCIDENTALI
- QUALCUNO ha chiesto la determinazione della Cromogranina A.....

Paziente con sintomi aspecifici

- Effetto massa della neoplasia
- Dolore addominale isolato (oppressivo – persistente, crampiforme)
- Sintomi occlusivi
- Emorragia digestiva
- Ittero

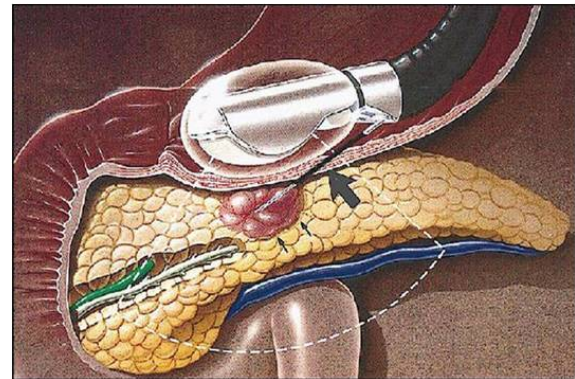


Tecniche Endoscopiche

- valido aiuto per la diagnosi dei GEP-NET o di eventuali metastasi presenti nel tratto gastroenterico.
- richiedono agli operatori un training particolare
- vengono eseguite in sedazione.
- tecniche utilizzabili per la diagnosi dei NET:
 - Esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS)
 - Colonscopia
 - EUS (ecoendoscopia)
 - Videocapsula (ancora in studio)
 - Broncoscopia

EUS

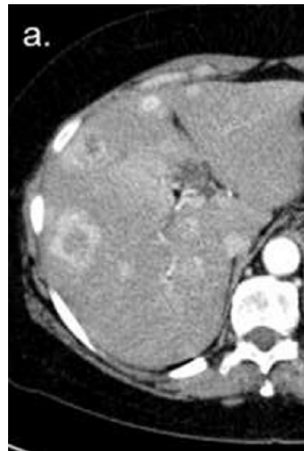
- metodica principalmente usata per la valutazione delle dimensioni della neoplasia, della profondità dell'infiltrazione e della presenza di linfonodi patologici;
- molto utile nella diagnosi dei tumori NET pancreatici anche perché ci permette di effettuare esami citologici.



TAC o RM ?

- TC MS: immagine di base
- RM: per i casi più problematici.
 - Nelle linee guida le due procedure vengono considerate equivalenti ed integranti a vicenda
- La RM viene impiegata principalmente per la ricerca di:
 - metastasi cerebrali
 - caratterizzazione di lesioni epatiche e pancreatiche, specie se di piccole dimensioni
 - masse nella piccola pelvi
 - metastasi ossee

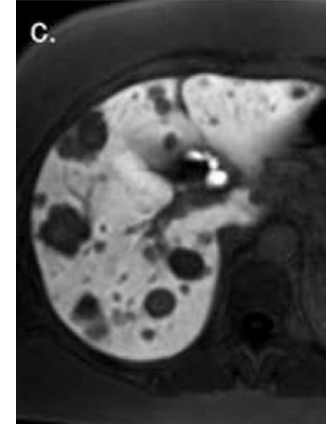
Arterial phase CT



Portal phase CT



Hep.enhanced MRI



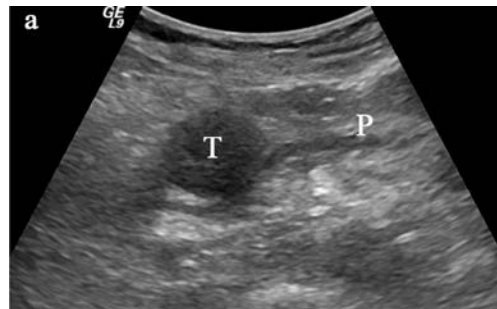
- Entero-TC ed Entero-RM

Indicazione di scelta nel sospetto di NET del piccolo intestino

Esito negativo sino al 50% dei casi

US ?

- metodica non invasiva, diffusa ed operatore-dipendente
- può essere utilizzata nei pazienti con basso BMI per la valutazione degli organi parenchimatosi.
- La sua sensibilità può ridursi (13%-27%) nella definizione delle lesioni pancreatiche per la presenza di gas intestinale.
- Tale metodica integrata con l'impiego di m.d.c. per via endovenosa viene definita CEUS (contrast-enhanced ultrasound) aumenta l'accuratezza diagnostica.
- valori di sensibilità analoghi tra CEUS e TC (83% e 95% rispettivamente) nell'identificazione di lesioni pancreatiche solide
- bassa sensibilità dell'ecografia trans-addominale (circa 44%).
- può essere presa in considerazione in pazienti con allergia al m.d.c. o in quelli affetti da insufficienza renale.

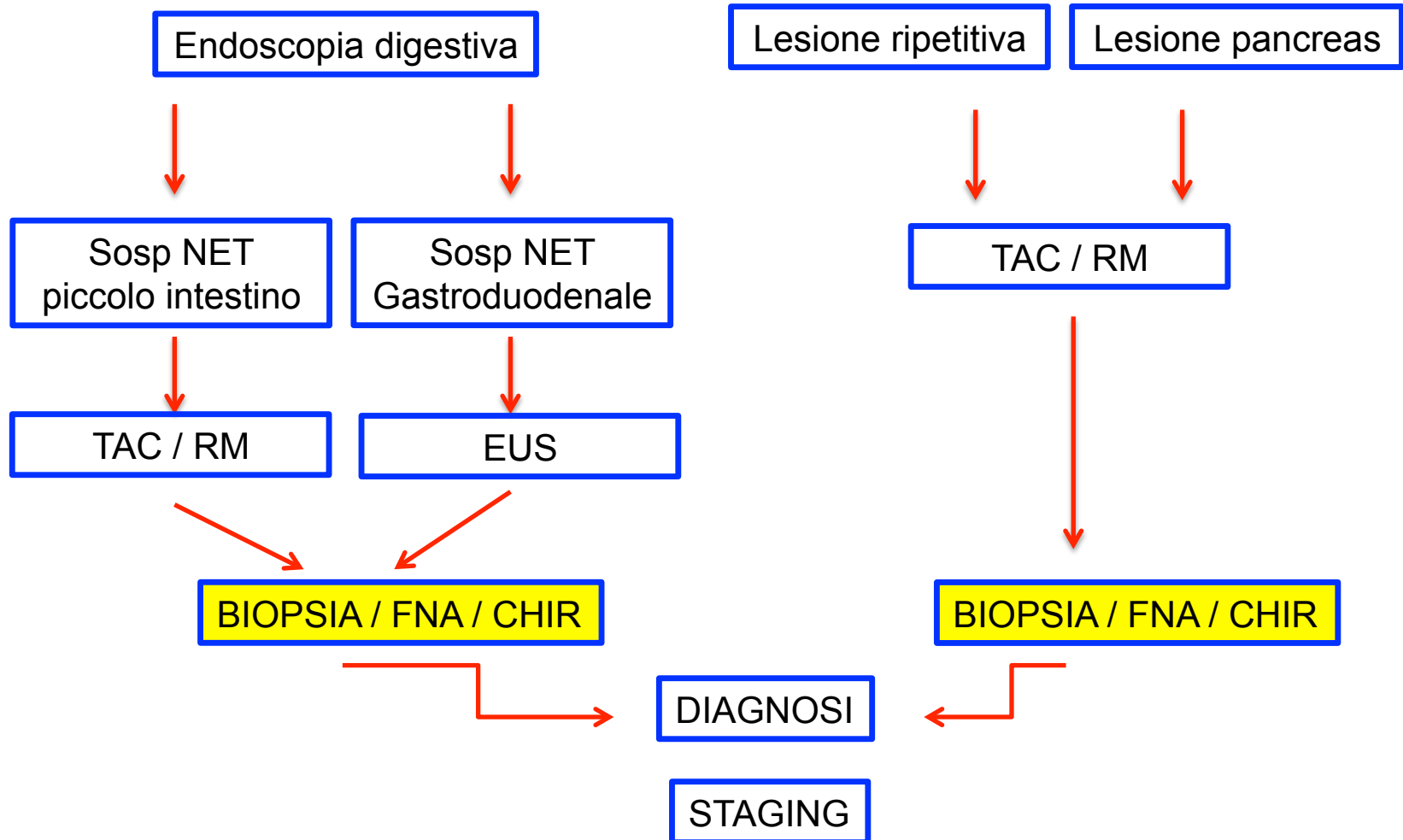


Come arriva a noi il paziente ?

- SINTOMI sospetti per una SINDROME
- SINTOMI “ASPECIFICI”
- **RISCONTRO INCIDENTALE**
- QUALCUNO ha chiesto la determinazione della Cromogranina A.....

Riscontro Incidentale

- La modalità più frequente di “presentazione”
- Riscontro Endoscopico
- Riscontro ECO / TAC / RM (metastasi epatiche / tumore pancreas)





- Stadiazione morfologica
- Stadiazione funzionale

Stratificazione del rischio

TABLE 3. Systems of Nomenclature for Neuroendocrine Tumors

Grade	Lung and Thymus	GEP-NETs	GEP-NETs
	(WHO) ³⁴	(ENETS) ^{28,29}	(WHO 2010) ³
Low grade	Carcinoid tumor	Neuroendocrine tumor, grade 1 (G1)	Neuroendocrine neoplasm, grade 1
Intermediate grade	Atypical carcinoid tumor	Neuroendocrine tumor, grade 2 (G2)	Neuroendocrine neoplasm, grade 2
High grade	Small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3 (G3), small cell carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, grade 3, small cell carcinoma
	Large cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma grade 3 (G3), large cell neuroendocrine	Neuroendocrine carcinoma, grade 3, large cell neuroendocrine carcinoma

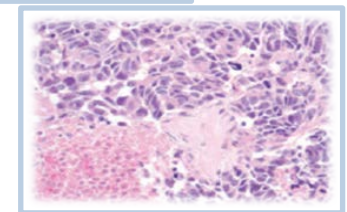
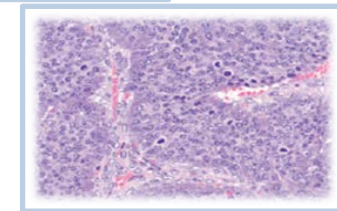
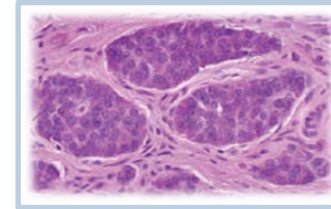


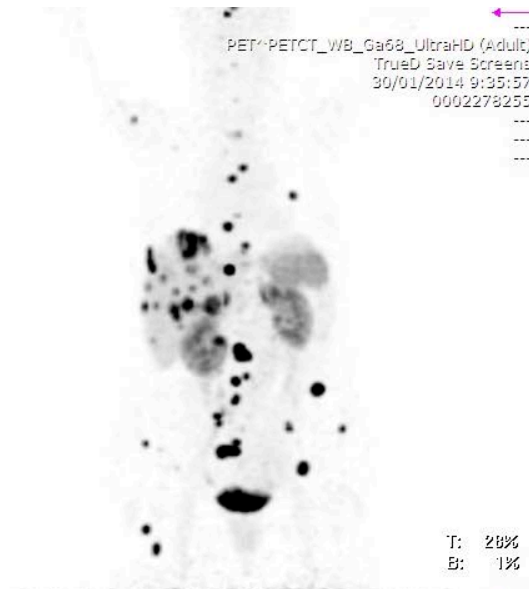
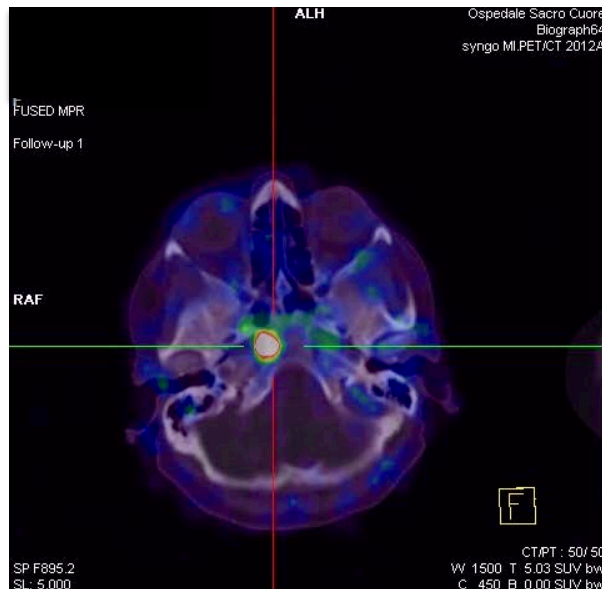
TABLE 4. Grading Systems for Neuroendocrine Tumors

Grade	Lung and Thymus	GEP-NETs
	(WHO) ³⁴	(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

Grading NETs

- Maria, di anni 65 alla diagnosi
- Nel Gennaio 2008, per addominalgie, esegue ECO ADDOME con riscontro di Neoformazione della testa del Pancreas (Octreoscan positiva) e stadiazione negativa per cui viene sottoposta a DCP + Colectomia
- ISTOLOGIA: neoplasia endocrina del Pancreas, 35 mm, T2, N0, M0; Ki67 2-4%, stadio II (Rindi 2006) → **WHO 2010** → **NET G2**
- Nel 2010: unico secondarismo epatico → RFTA
- Nel 2011: ulteriori secondarismi epatici octreoscan positivi → PRRT (90YDotatate)
- Nel 2012 – 2013: malattia stabile
- Nel 2014:

Tutti i NET
sono
caratterizzati
da un rischio
potenziale di
progressione
di malattia



Per gentile concessione della Dr.ssa Letizia Boninsegna

Staging: TNM NETs

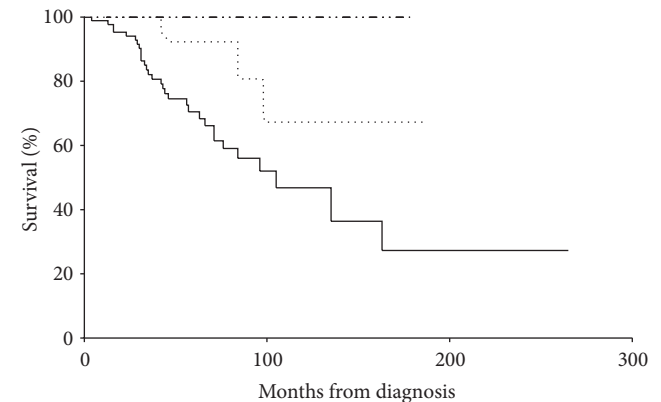
- Nel 2010 la nuova classificazione AJCC include anche i NET
- Sistema “misto”: per alcune sedi anatomiche è analoga ai tumori esocrini e per altre è specifica dei NET
- Classificazione non univoca fra WHO ed ENETS, specie per Pancreas e Appendice; delle due, la classificazione ENETS sembra meglio correlare con la prognosi

Table 3. Comparison of the Criteria for the Tumor Category in the ENETS and Seventh Edition AJCC TNM Classifications of Pancreatic and Appendiceal NETs

	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM
Pancreatic NETs		
T1	Confined to pancreas, <2 cm	Confined to pancreas, <2 cm
T2	Confined to pancreas, 2–4 cm	Confined to pancreas, >2 cm
T3	Confined to pancreas, >4 cm, or invasion of duodenum or bile duct	Peripancreatic spread, but without major vascular invasion (Truncus coeliacus, A. mesent. sup.)
T4	Invasion of adjacent organs or major vessels	Major vascular invasion
Appendiceal NETs		
T1	≤1 cm; invasion of muscularis propria	T1a, ≤1 cm; T1b, >1–2 cm
T2	≤2 cm and <3 mm invasion of subserosa/mesoappendix	>2–4 cm or invasion of cecum
T3	>2 cm or >3 mm invasion of subserosa/mesoappendix	>4 cm or invasion of ileum
T4	Invasion of peritoneum/other organs	Invasion of peritoneum/other organs

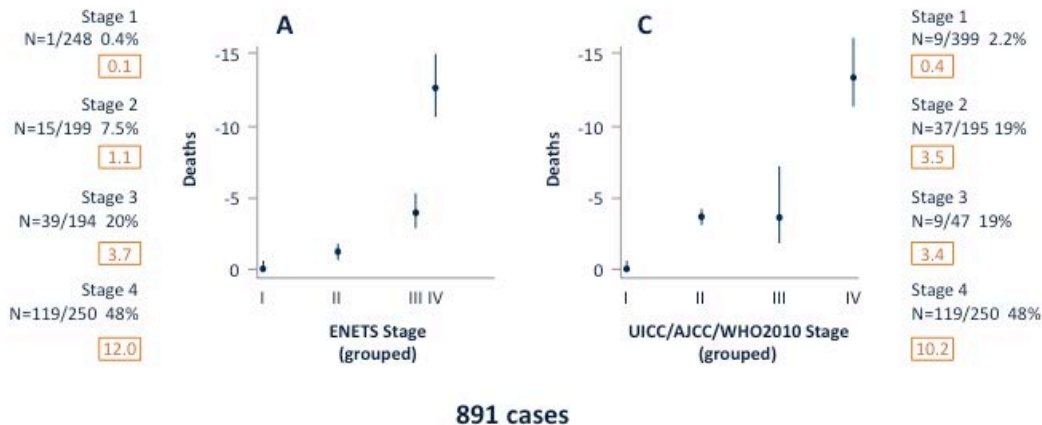
From Kloppel et al.⁷¹

Abbreviations: ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; TNM, tumor-node-metastasis; AJCC, American Joint Committee on Cancer; UICC, International Union Against Cancer.



Classification and tumor biology of NETs: differences between European and US staging of PNETs

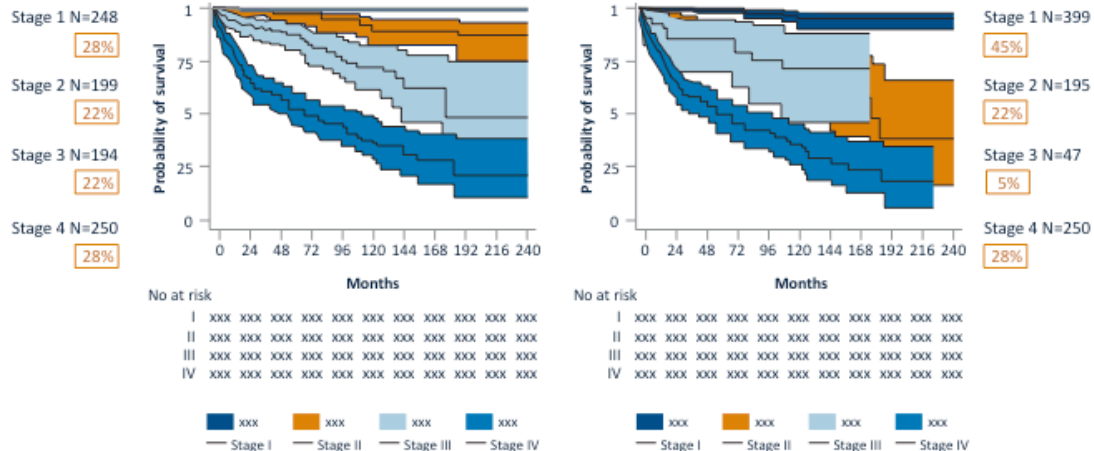
Death rates per 100 person per year according to TNM-Staging



Distribution of sub-groups survival in PNETs according to the classification system

Rindi et al. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 1-14

Cumulative survival according to TNM-Staging



ENETS staging better correlates with overall survival than UICC (US) staging for PNETs



- Stadiazione morfologica
- Stadiazione funzionale

STADIAZIONE “FUNZIONALE”

- fino all’80% dei NET esprime i recettori SSTR2 (in misura minore anche SSTR5)
 - ¹¹¹In-pentetreotide (**Octreoscan®**)
 - Metodiche PET (68-GallioDotanoc / Dotatoc / DotaTate)
- Prima dell’avvento di queste tecniche in circa la metà dei casi non si riusciva ad identificare le neoplasia di origine
- non dà informazioni sul grado di differenziazione o sulla secrezione ormonale specifica del tumore
- OBIETTIVI
 - localizzazione del tumore primitivo
 - la stadiazione e la caratterizzazione delle lesioni tumorali
 - in termini di espressione di SSTR
 - di metabolismo delle neuroamine e di consumo di glucosio
 - la ri-stadiazione della malattia durante e dopo i trattamenti.
- fattore predittivo di risposta per gli analoghi radiomarcanti della somatostatina (PRRT, peptide receptor radionuclide therapy).
- **L’imaging recettoriale mediante SRS o PET con 68Ga-peptidi è considerato ad oggi lo standard of care nella gestione delle GEP-NEN**

	Well-differentiated		Poorly differentiated
Grade (ENETS)	Low (G1)	Intermediate (G2)	High (G3)
Ki-67 index (%)	≤2	3-20	>20
Anatomic imaging	more rapid growth on serial imaging		
Functional imaging	Octreoscan® SPECT / SSTR PET		PET-FDG
Prognosis	Indolent (slowly growing)		Aggressive
Treatment options	Surgery for localised +/- resectable metastatic disease		
	Observation Somatostatin analogues Radionuclide therapy		Chemotherapy
	Everolimus, sunitinib, α-interferon Liver metastases: radiofrequency ablation, hepatic embolisation, TACE, SIR-Spheres		

Take home message

- Non sottovalutare la sintomatologia aspecifica (dolori addominali, crisi di sudorazione, alterazioni dell'alvo) specie se persistente nel tempo: attenzione all'anamnesi e all'obiettività (lesioni cutanee, pigmentazione..)
- Nel sospetto clinico di un NET l'impiego dei marcatori aspecifici, CgA e NSE, va usato con prudenza tenendo presente che non sono da considerare adatti per uno screening e sono gravati da falsi positivi; possono essere impiegati in prima linea se il sospetto diagnostico è molto forte ma soprattutto, anche in associazione, per il follow – up terapeutico
- La ricerca ormonale specifica va applicata in presenza di sintomi evocativi di una sindrome e devono comunque essere sempre associati alle valutazioni strumentali
- Un adeguato approccio terapeutico presuppone una corretta stadiazione secondo criteri istologici, immunocitochimici, diffusione della malattia e comportamento all'imaging Medico Nucleare

Take home message

L'adeguato approccio diagnostico ai NET va discusso nell'ambito di un Team multidisciplinare (Endocrinologo, Chirurgo, Anatomo-Patologo, Medico Nucleare, Radiologo, Oncologo, Radioterapista e Psicologo dedicati)



Un lavoro di squadra !



Grazie per l'attenzione