



Sezione di Endocrinologia e Malattie del Ricambio
Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso opzionale
DIAGNOSTICA AVANZATA DELLE NEOPLASIE ENDOCRINE
Università degli Studi di Ferrara

aa 2017-2018

Prof.ssa Maria Rosaria Ambrosio

Neoplasie Neuroendocrine (NEN)

Gruppo eterogeneo di neoplasie che originano dal sistema neuroendocrino diffuso e, pertanto, possono insorgere in qualsiasi distretto dell'organismo.

Neuroendocrino = caratterizzato dalla produzione di peptidi ormonali e coespressione di marcatori neurali ed endocrini

NEN

- NEN GastroEnteroPancreatiche (GEP-NEN)
- NEN Toraciche
- NEN rare:
 - testa/collo
 - timo (sporadici o MEN1)
 - mammella
 - gonadi
 - reni, vescica
 - Paraganglioma
 - Carcinoma a cellule di Merkel

GEP-NEN

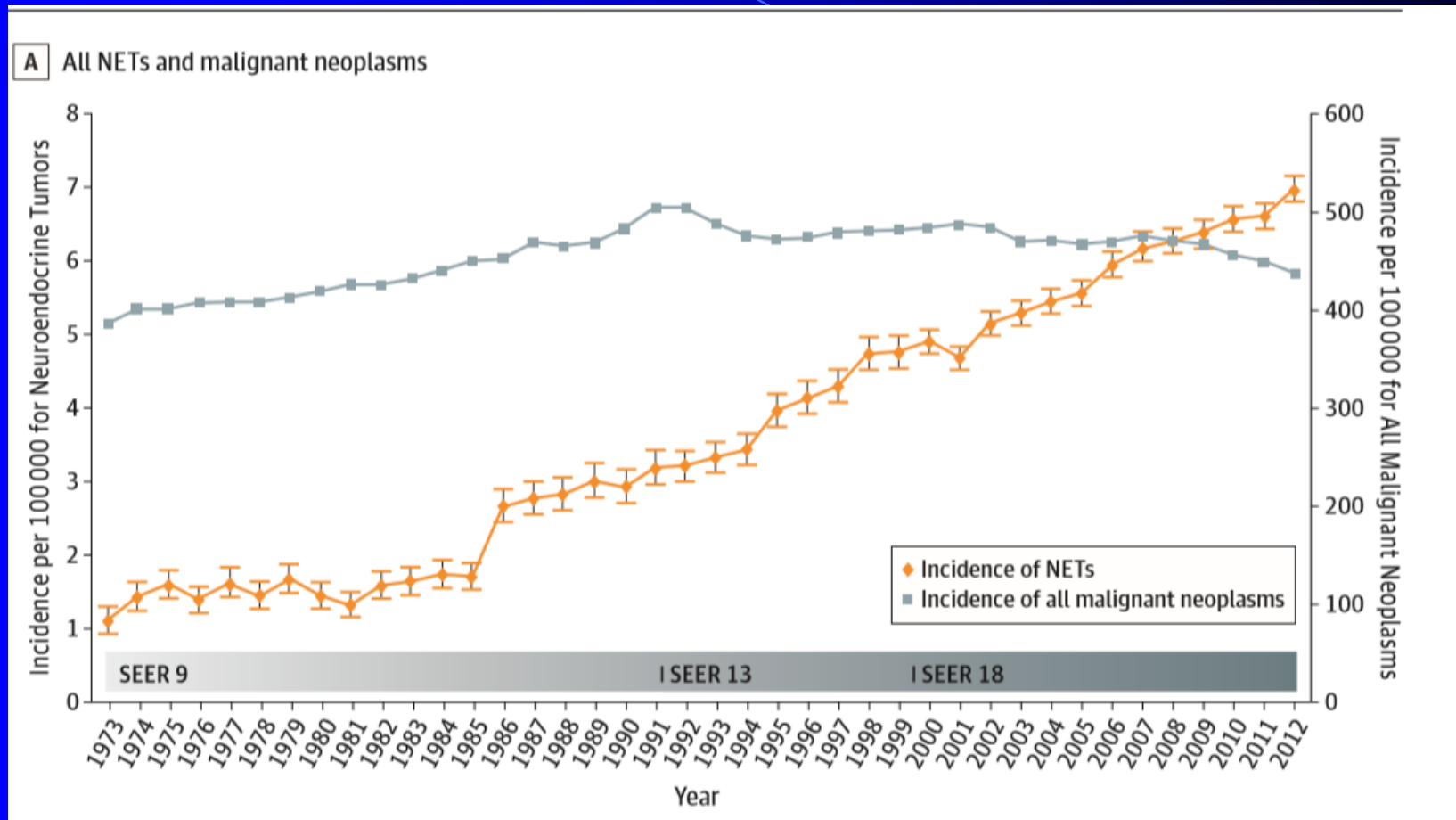
Le neoplasie neuroendocrine nei due terzi dei casi originano dal tratto gastroenteropancreatico (GEP)

Global clinical incidence → 2.5-5 cases/100 000 per year

- *...Aumento di incidenza nelle ultime decadi...*

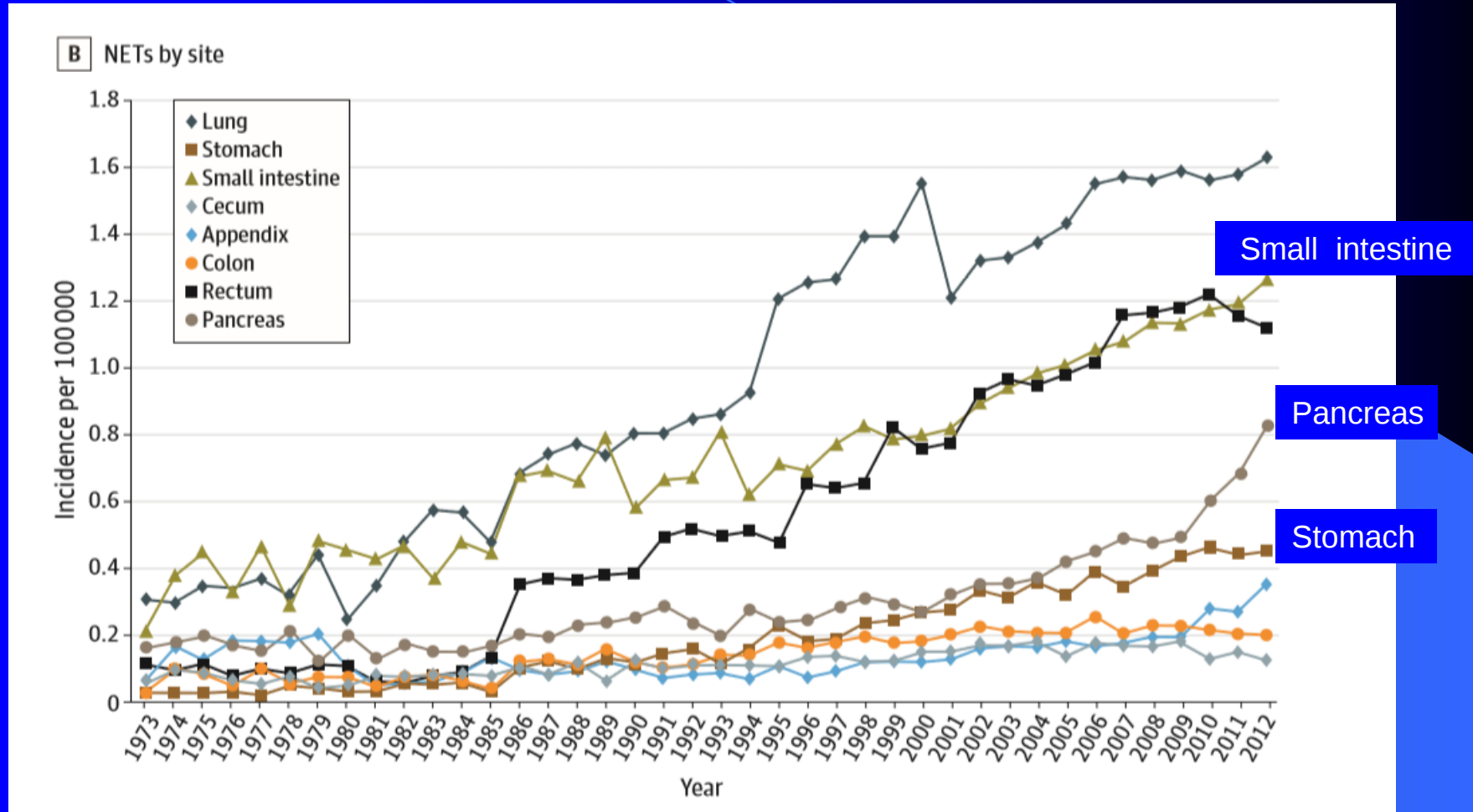
Incidence Trends of Neuroendocrine Tumors (NETs) From 1973 to 2012

Annual age-adjusted incidence of all neuroendocrine tumors and all malignant neoplasms



Incidence Trends of Neuroendocrine Tumors (NETs) From 1973 to 2012

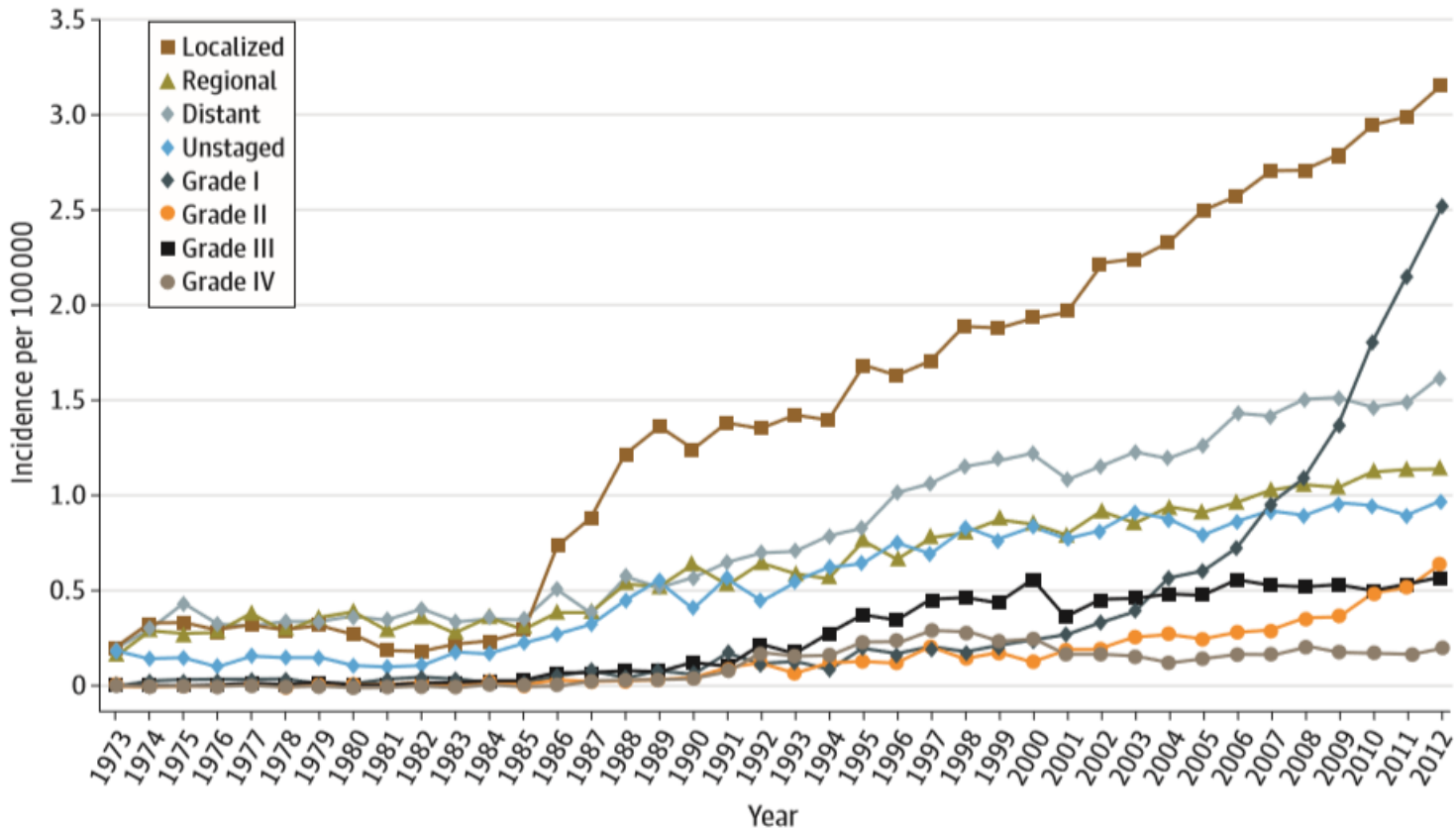
Annual age-adjusted incidence of NETs by site



Incidence Trends of Neuroendocrine Tumors (NETs) From 1973 to 2012

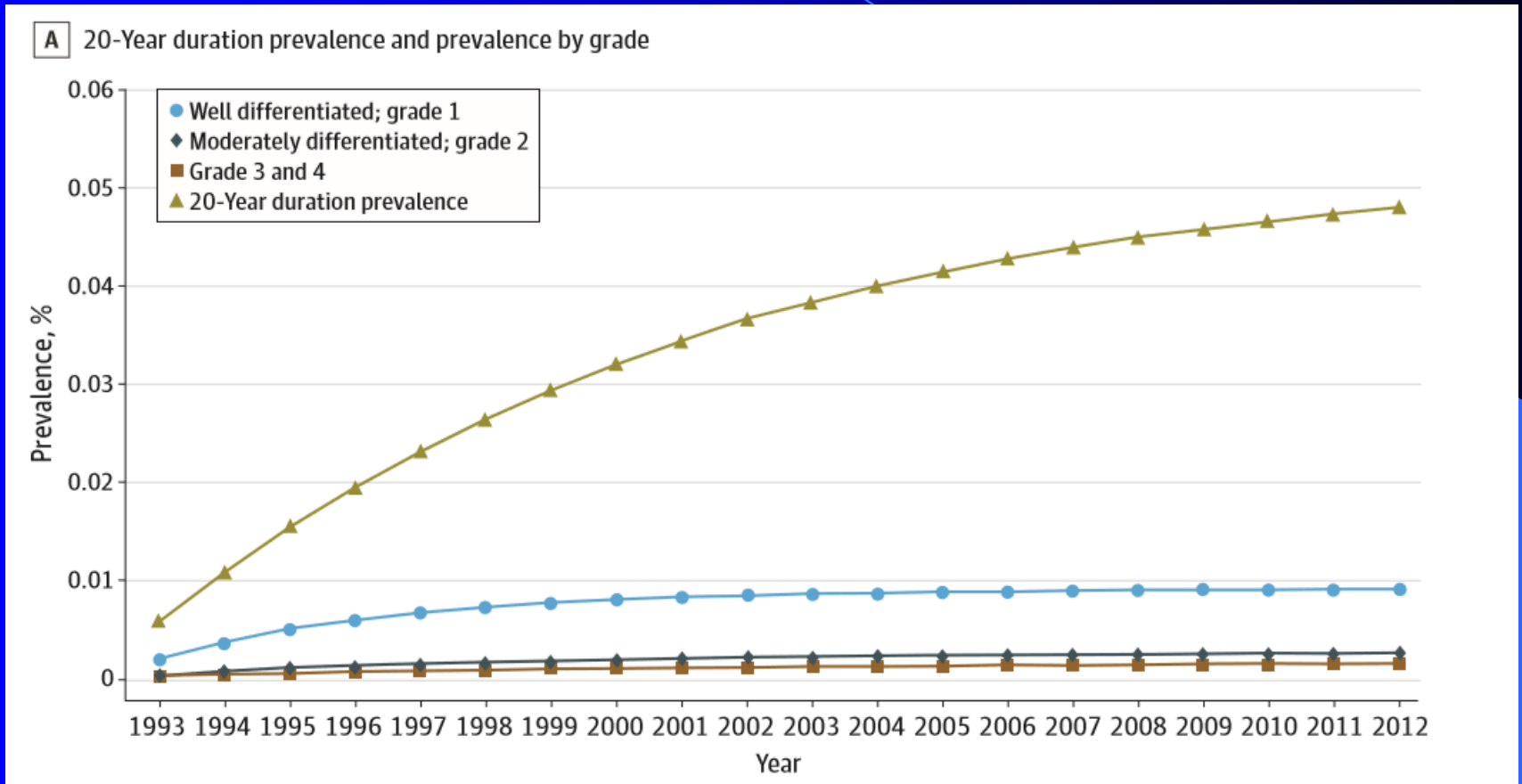
Annual age-adjusted incidence of NETs by stage and grade

C NETs by stage and grade



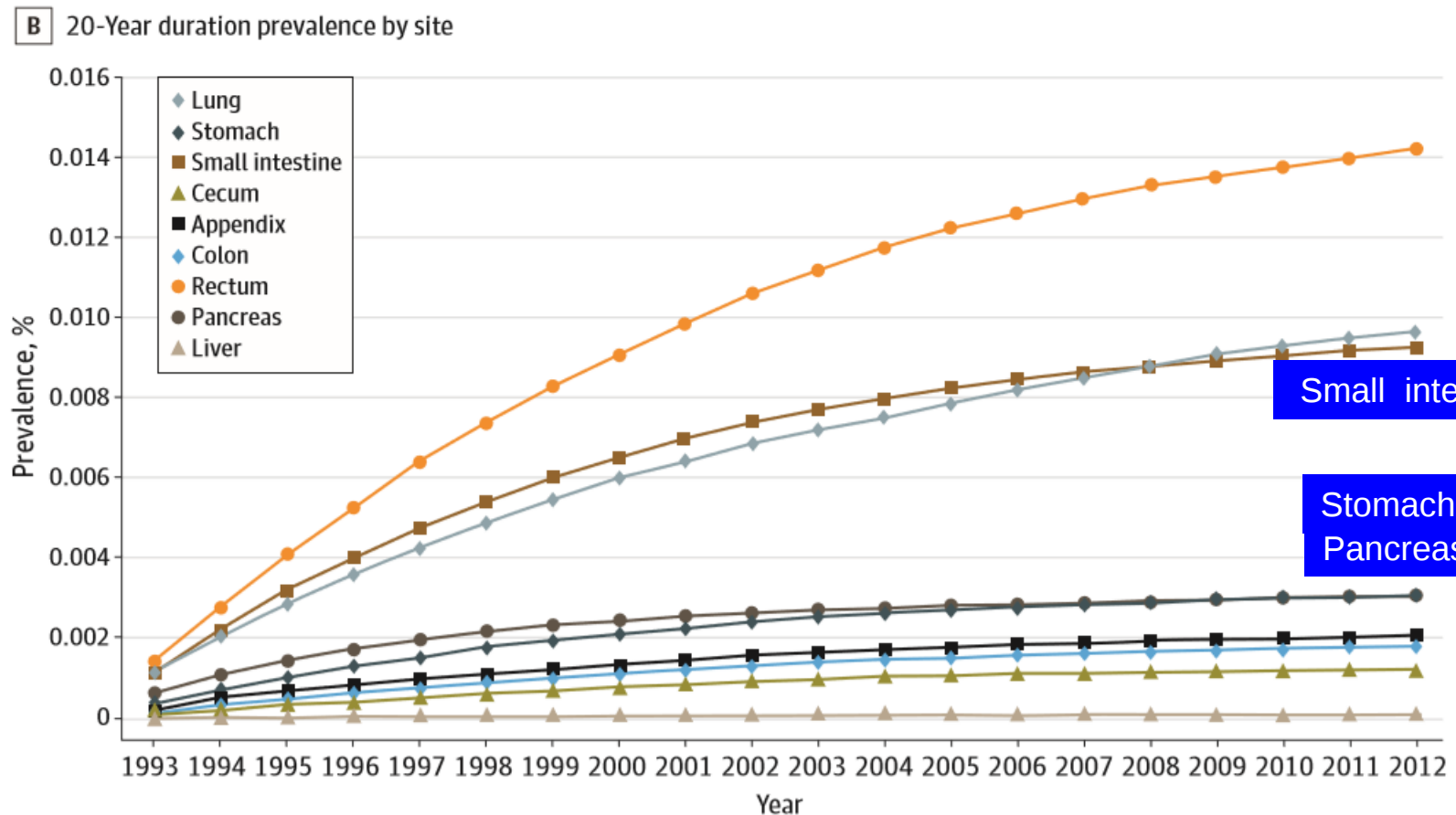
Limited Duration Prevalence of Neuroendocrine Tumors (NETs)

20-Year limited duration prevalence of all neuroendocrine tumors and according to grade



Limited Duration Prevalence of Neuroendocrine Tumors (NETs)

20-Year limited duration prevalence of neuroendocrine tumors by site



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia



AIRTUM Working Group

ITALIAN CANCER FIGURES - REPORT 2015

THE BURDEN OF RARE CANCERS IN ITALY

I TUMORI IN ITALIA - RAPPORTO 2015

I TUMORI RARI IN ITALIA

The NET grouping proposed by European RARECARE combines morphologies (as a proxy of the grading) and topographies

In ITALY	ESTIMATED NEW CASES 2015	ESTIMATED PREVALENT CASES 2010
Gastroenteropancreatic (GEP), well-differentiated non functioning endocrine carcinoma	576	7 427
GEP, well-differentiated functioning endocrine carcinoma	12	195
GEP, poorly differentiated endocrine carcinoma	655	2 140
GEP, mixed endocrine-exocrine carcinoma	5	51

The most frequent primary GEP sites are the

- small intestine ↪ 25%
- pancreas ↪ 22%
- colon ↪ 19%
- stomach ↪ 17%
- rectum ↪ 10%
- appendix ↪ 5%

It is important to stress that carcinoid tumours of uncertain malignant potential of the appendix are not included in the data presented here

CLASSIFICAZIONE

- Nel 1907 Orberndorfer introdusse il termine "carcinoide" per descrivere un tipo di tumore morfologicamente distinto
- Nel 1995 Capella propose il termine di Tumore Neuroendocrino (NET)
- Nel 2000 l'OMS abolì il termine "carcinoide" ed elaborò una prima classificazione per i GEP-NET
- La classificazione OMS del 2010 ha apportato molte novità, tra cui la più importante riguarda il grading della neoplasia: è stato introdotto anche il numero di mitosi per campo, in alternativa o in associazione al Ki-67.

WHO 2000	WHO 2010
Highly differentiated neuroendocrine tumor	Neuroendocrine tumor G1
Highly differentiated neuroendocrine carcinoma	
Poorly differentiated (small-cell) neuroendocrine carcinoma	G2
Mixed endocrine-exocrine carcinoma	(Small- or large-cell) neuroendocrine carcinoma G3
Tumor-like lesion	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
	Hyperplastic and preneoplastic lesion

GRADO = indice di proliferazione della neoplasia, indipendentemente dalle altre caratteristiche, correla con l'aggressività

E' definito da:

- **conta mitotica**: individua le cellule nella fase di divisione mitotica(M);
- **Ki67**: individua tutte le cellule passate dalla fase di quiescenza (G0) alle fasi proliferative (G1, S, G2, M)

L'uso sinergico dei due metodi è determinante perché misurano due aspetti proliferativi diversi!

DIFFERENZIAZIONE = si basa sullo studio della **morfologia** neoplastica
(architettura, necrosi, mitosi, atipie nucleari)

Grado e Differenziazione non sono sinonimi e devono essere considerati entrambi!

STADIO = indica l'estensione del tumore, tradotta nel sistema **TNM**
(Primary Tumour, Regional Node, Distant Metastasis)

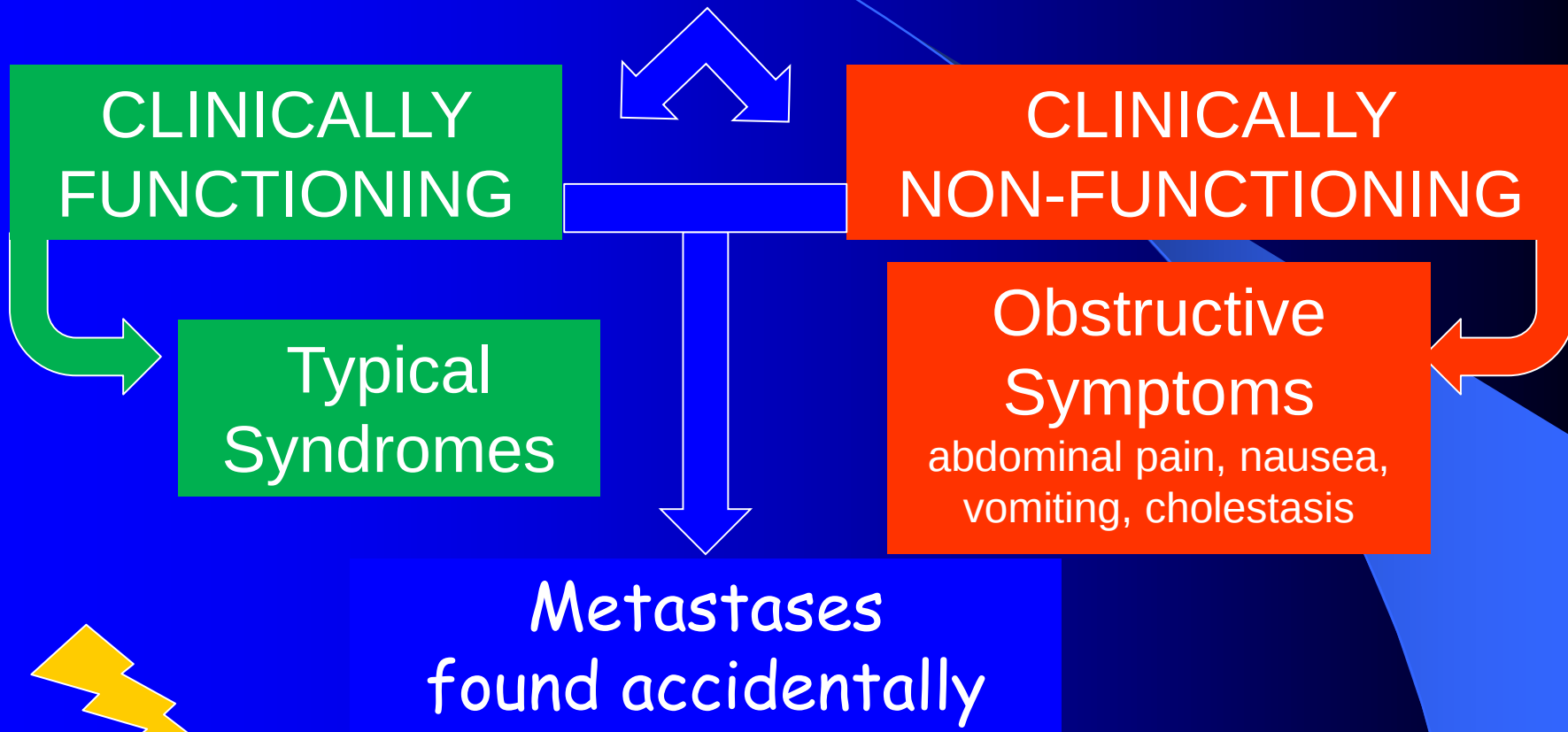


WHO 2000 GI	WHO 2000 Appendix	WHO 2004 Pancreas	WHO 2010 GEP	WHO 2017 Pancreas
Well-differentiated endocrine tumour Benign: limited to mucosa and submucosa, without angioinvasion, ≤ 1 cm in size (for stomach and small intestine), ≤ 2 cm in size (colon and rectum) Uncertain behaviour: limited to mucosa and submucosa with angioinvasion and/or > 1 cm (stomach and small intestine), > 2 cm in size (colon, rectum)	Well-differentiated endocrine tumour Benign: limited to the appendix wall (without extension into mesoappendix), without angioinvasion, ≤ 2 cm in size Uncertain behaviour: limited to subserosa with angioinvasion or > 2 cm in size	Well-differentiated endocrine tumour Benign: confined to the pancreas, without angioinvasion, no perineural invasion, < 2 cm in diameter, 2 mitoses/10 HPF and $< 2\%$ Ki-67 positive cells Uncertain behaviour: confined to pancreas and ≥ 1 of following features: ≥ 2 cm in diameter, 2–10 mitoses/10 HPF, $> 2\%$ Ki-67 positive cells, angioinvasion, perineural invasion	NET G1 < 2 mitoses/10 HPF and/or $\leq 2\%$ Ki-67 index	NET G1 < 2 mitoses/10 HPF and/or $< 3\%$ Ki-67 index
Well-differentiated endocrine carcinoma Invasion beyond submucosa or metastatic disease	Well-differentiated endocrine carcinoma Invasion of mesoappendix and/or metastatic disease	Well-differentiated endocrine carcinoma Gross local invasion and/or metastatic disease	NET G2 2–20 mitoses/10 HPF and/or > 3 –20% Ki-67 index	NET G2 2–20 mitoses/10 HPF and/or 3–20% Ki-67 index
Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma	Poorly differentiated endocrine carcinoma > 10 mitoses/10 HPF	NEC G3 (large cell or small cell type) > 20 mitoses/10 HPF and/or $> 20\%$ Ki-67 index	<u>NET G3</u> (well-differentiated neoplasm) > 20 mitoses/10 HPF and/or $> 20\%$ Ki-67 index <u>NEC/neuroendocrine carcinoma G3</u> (large cell or small cell type) > 20 mitoses/10 HPF and/or $> 20\%$ Ki-67 index

GI, gastrointestinal t; HPF, high-power field; NET, neuroendocrine tumour; NEC, neuroendocrine carcinoma.

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

Clinical Manifestations



Due to the vagueness of symptoms, the diagnosis may be delayed (3-10 years) with an increased risk of metastasis

CLINICA

FUNZIONANTI
(20%)



sindrome specifica correlata
alle sostanze prodotte

NON FUNZIONANTI
(80%)



assenza di sindrome specifica
asintomatici
sintomi da effetto massa

GEP-NEN

Pancreatic NETs

- Gastrinoma
- Insulinoma
- Glucagonoma
- VIPoma
- Somatostatinoma
- Pancreatic polypeptidoma

Like other NETs, pancreatic NETs can also be nonfunctional tumors.

Other NETs*

Foregut

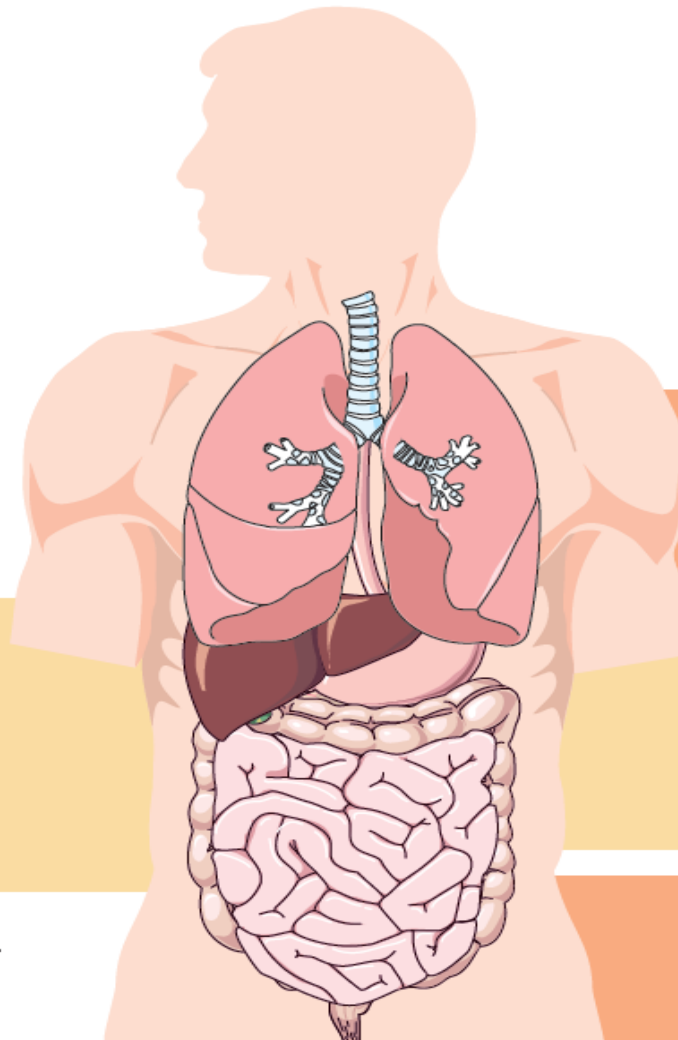
- Lungs
- Stomach
- Thymus
- First part of duodenum

Midgut

- Second part of duodenum
- Jejunum
- Ileum
- Right colon

Hindgut

- Transverse, left, sigmoid colon
- Rectum



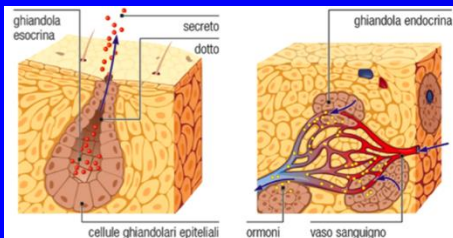
NEN del tratto gastroenterico

- *Non funzionanti* 70%
(stomaco e intestino crasso)
- *Funzionanti* 30%
sindrome da carcinoide
(intestino tenue)

NEN del pancreas

- *Non funzionanti* 45-60%
- *Funzionanti* 40-55%
 - Insulinomi (26%)
 - Gastrinomi (18%)
 - Glucagonomi (6%)
 - VIPomi (5%)
 - Somatostatinomi (3%)

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI



Cell type	Localisation	Products	Factors that regulate secretion
D	Gastrointestinal tract	Somatostatin	Hormones, neural factors, and acid
Enterochromaffin	Gastrointestinal tract	Serotonin, substance P, guanylin, and melatonin	Luminal factors, hormones, and neural factors
Enterochromaffin-like	Stomach	Histamine	Hormones, gastrin, and neural factors
G	Stomach and duodenum	Gastrin	Amino acids, neural factors, and acid
Gr	Gastrointestinal tract	Ghrelin	Luminal factors and hormones
I	Duodenum	Cholecystokinin, gastrin, etc	Lipids and neural factors
K	Duodenum and jejunum	Gastric inhibitory polypeptide	Nutrients and hormones
L	Small intestine	Glucagon-like peptide, peptide YY, and neuropeptide Y	Glucose and hormones
Motilin	Duodenum	Motilin	Neural factors and luminal factors
N	Small intestine	Neurotensin	Lipids
S	Duodenum	Secretin	Acid
VIP	Gastrointestinal tract	Vasoactive intestinal peptide	Neural
X	Stomach	Amylin	Not defined

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

Gastroenteropancreatic tumours: anatomical, clinical, and biochemical features

Site	Peptide/Amines	Clinical features	Metastases	MEN 1 [%]
Foregut, bronchi, thymus, stomach, duodenum, pancreas	5-HTP, histamine, ACTH, CRH, GH, gastrin	Pulmonary obstruction, atypical flush and hormone syndromes	Liver, LMN, bone	10
Midgut, duodenum, jejunum, ileum, right colon	5-HT, tachykinins, prostaglandins, bradykinins and others	Bowel obstructions, typical pink/red flush, wheeze/diarrhoea (carcinoid syndrome)	Liver (60–80%) LMN metastases	–
Hindgut, transverse colon to rectum	Local production SS, peptide Y, glicentin, neurotensin, 5-HTP	Incidental finding, local symptoms	Bone metastases (5–40%)	–
Insulinomas	Insulin, proinsulin	Neuroglycopenia, Whipples triad	Liver (10%)	5–10
Glucagonoma	Gastrin	ZES (peptic ulcer, diarrhoea, epigastric pain)	Liver (60–90%)	25
VIPoma	VIP	Watery diarrhoea, hypokalaemia, achlorhydria	Liver (80%)	10
Glucagonoma	Glucagon	Necrotic migratory erythema, diabetes mellitus, cachexia	Liver (80–90%)	5–17
Somatostatinoma	SS	Gallstones, diabetes mellitus, steatorrhoea, achlorhydria	Liver (60–79%)	5–10
Non-functioning tumours	PP	Symptoms related to mass effect	Liver (60%)	20–30
GRFoma	GRF	Acromegaly	–	20

5-HT – 5-hydroxytryptamine, 5-HTP – 5 hydroxytryptophan, VIP – vasoactive intestinal peptide, SS – somatostatin, GRF – growth hormone releasing factor, LMN – lymph node, ZES – Zollinger-Ellison syndrome.

STORIA FAMILIARE



NENs possono far parte di quadri familiari più complessi come:

- MEN 1
- MEN 2
- MEN 4
- Neurofibromatosis Type 1 (NF1)
- Von Hippel Lindau Syndrome
- Carney's Complex
- Familial paraganglioma/pheochromocytoma

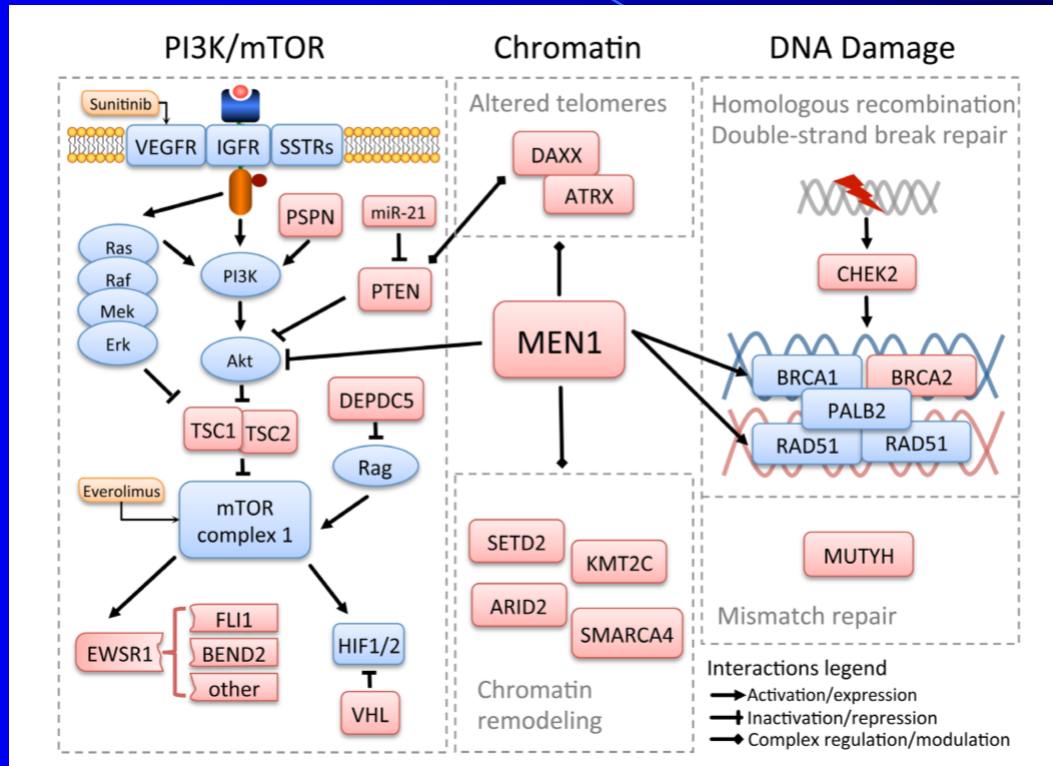
Frequenza:

- carcinoidi < 1%
- NEN pancreatici: 80%-100%
insulinoma 5%-20%, gastrinoma 25%-30%, non funzionanti > 50%

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours

Outline of main altered pathways in pancreatic neuroendocrine tumours



Selection of everolimus vs sunitinib

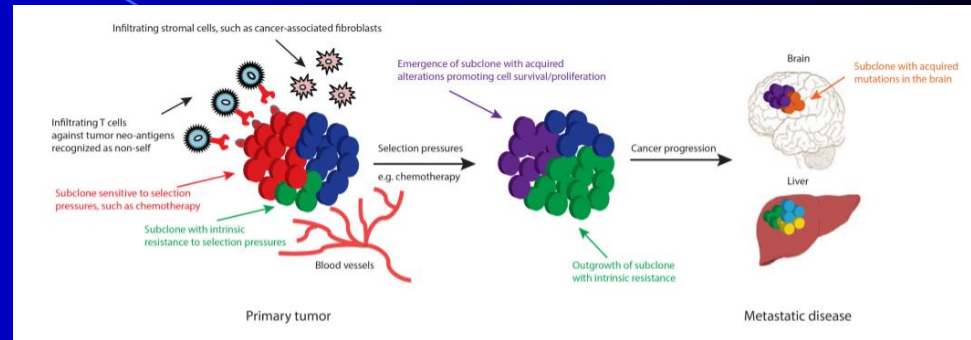
mutations in MEN1, PDGFR, KIT, or FLT3 → sunitinib

mutations in NF1, PTEN, PI3K, AKT, MTOR, VHL, or TP53 → everolimus

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

Extreme heterogeneity
in terms of

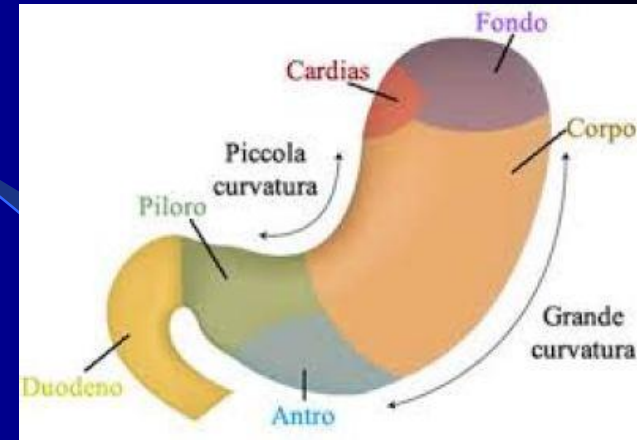
- ❑ biological variability
- ❑ speed of progression
- ❑ response to therapies



NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

STOMACH NENs

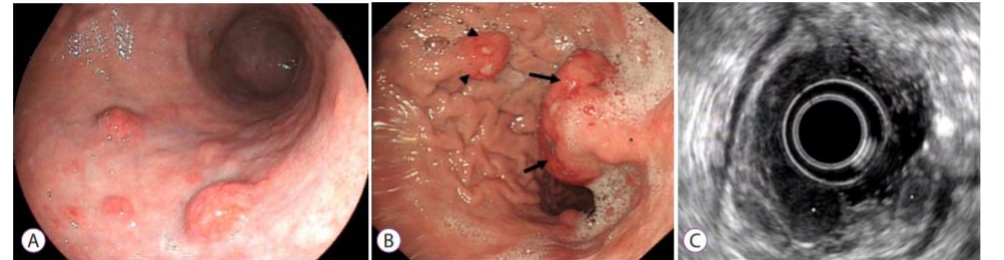
- ↳ 4% of all GEP NENs
- ↳ overall survival 5-year → 64%



Most gastric NENs are composed of ECL cells (enterochromaffin- like cells) which produce histamine and reside predominantly in the body and fundus
4 distinct types (1–4) are recognised based on the background in which they arise

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

STOMACH NENS



Gastric NET G1 (carcinoids) and NET G2

Poorly differentiated
NE gastric cancer (type 4):
gastric NEC G3

type 1

type 2

type 3

gastric NEC G3

Relative frequency, %	70–80	5–6	14–25	6–8
Features	mostly small (≤ 1 cm) and multiple	mostly small (≤ 1 cm) and multiple	often > 2 cm, solitary	mostly > 2 cm, solitary
Associated conditions	CAG	MEN1/ZES	no	no
Histology	well-differentiated G1/G2 ^a	well-differentiated G1/G2 ^a	well/moderately differentiated G1/G2 ^b	G3
Serum gastrin	(very) high	(very) high	normal	(mostly) normal
Gastric pH	anacidic	hyperacidic	normal	(mostly) normal
Metastases, %	< 10	10–30	30–80	80–100
Tumor-related deaths, %	no	< 10	25–30	> 50

^aMost type 1 and type 2 gastric NET G2 show a Ki-67 expression of $\leq 5\%$.

^bSome type 3 gastric NET, though well-differentiated, show a Ki-67 index of $> 20\%$ (NET G3).

CAG = Chronic atrophic gastritis; MEN1 = multiple endocrine neoplasia type 1; ZES = Zollinger-Ellison syndrome; MEN1/ZES = ZES associated with MEN1; G1 and G2 = well-differentiated; G3 = poorly differentiated (Ki-67 index of 0–2%: G1; Ki-67 index of 3–20%: G2; Ki-67 index of $> 20\%$: G3); NE = neuroendocrine; NET = neuroendocrine tumor; NEC = neuroendocrine carcinoma.

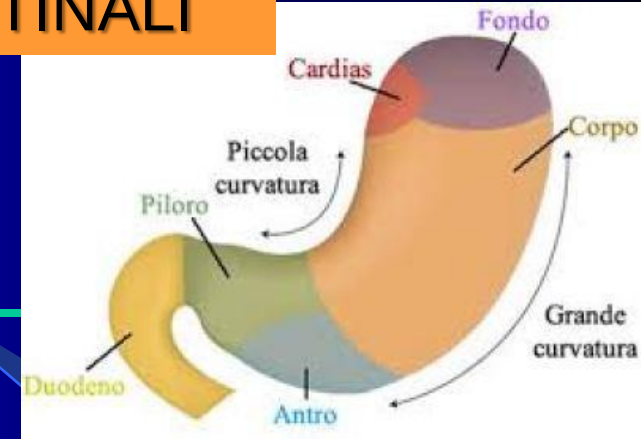
NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

STOMACH NENs

Recently

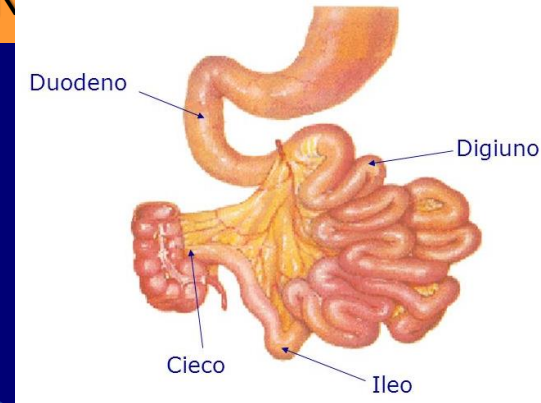
ECL cell tumours have been identified to arise with hypergastrinaemia and parietal cell hypertrophy not associated with MEN-1 or ZES

- Hypergastrinaemia → defect or lack of a proton pump
- Tumors are multiple
- Background → parietal cell hyperplasia, hypertrophy and ECL cell proliferations
- Lymph node metastases have been reported



JEJUNUM AND ILEUM NENs

- Occur in the distal ileum
- Multicentric in up to 30% of cases
- Usually sporadic
- High frequency of lymph node and distant metastases



Produce serotonin

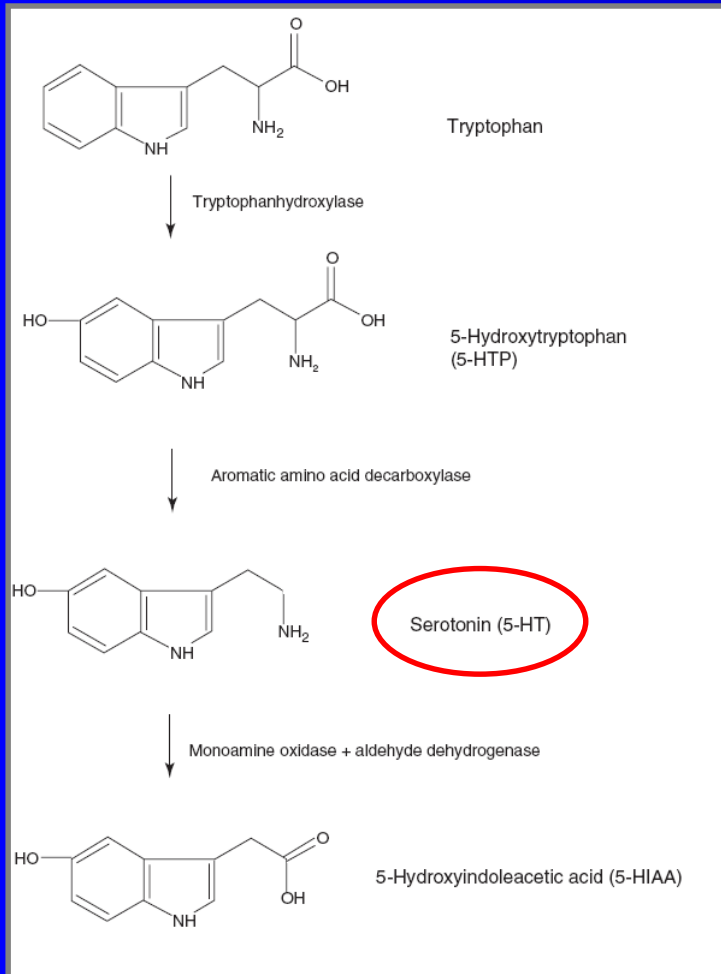
strong tendency to metastasize to lymph nodes and liver



classic carcinoid syndrome



SINDROME DA CARCINOIDE TIPICA



✓ rappresenta la manifestazione clinica nel 41% dei GEP-NET funzionanti

✓ dovuta alla produzione di serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) da parte delle cellule EC

✓ NET-GEP con sindrome da carcinoide possono originare lungo tutto l'apparato digerente, più frequentemente a livello ileale, quasi mai nel retto

✓ si manifesta generalmente quando sono presenti metastasi epatiche

SINDROME DA CARCINOIDE ATIPICA

✓ 5% dei casi di sindrome da carcinoidi

✓ dovuta alla produzione di istamina da parte delle cellule ECL

✓ NET gastrici
In particolare ECLomi associati a gastrinomi pancreatici in MEN 1



FLUSHING

di maggiore durata ed estensione cutanea rispetto a quello tipico e di colore rosso più acceso

SCIALORREA

LACRIMAZIONE

RINORREA

IPOTENSIONE

SUDORAZIONE

PRURITO DIFFUSO

BRONCOCOSTRIZIONE

SINDROME DA CARCINOIDE TIPICA

FLUSHING (80%)

rush cutaneo eritematoso al volto e collo

dura pochi minuti

scatenato dall'ingestione di alcuni cibi (es. ananas, kiwi, banane, pomodori, cioccolato), bevande alcoliche, farmaci, situazioni di stress

DIARREA (75%)

di solito post-prandiale

non acquosa

DOLORE ADDOMINALE (40%)

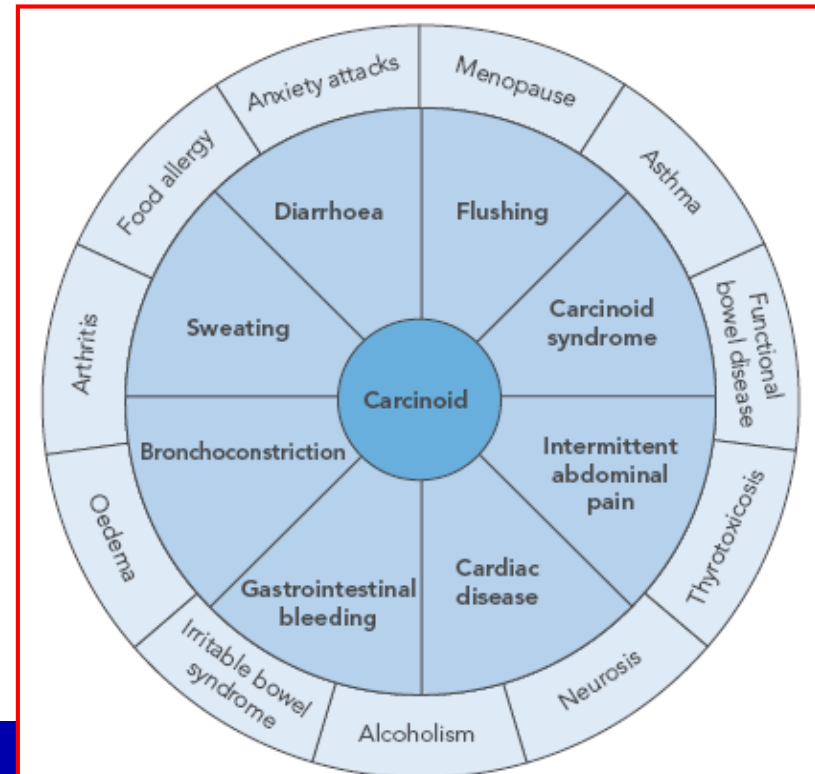
CARDIOPATIA DA CARCINOIDE (40%)

TELEANGIECTASIE AL VOLTO (25%)

BRONCOSPASMO (25%)

SUDORAZIONE PROFUSA (15%)

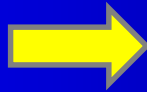
LESIONI CUTANEE PELLAGRA SIMILI (5%)



The non-specific nature of the symptoms and signs (inner circle) result in diagnostic error (outer circle) or delay in diagnosis.¹³

CARDIOPATIA DA CARCINOIDE

FIBROSI
ENDOCARDICA
VALVOLARE



fissazione e retrazione dei lembi valvolari
disfunzione valvolare
insufficienza cardiaca

Interessa circa il 40% dei pazienti con sindrome da carcinoide, con metastasi epatiche

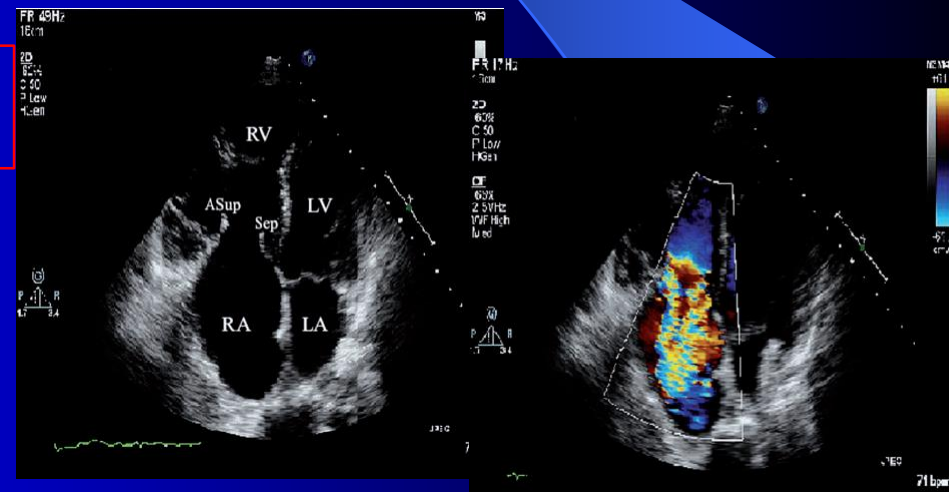
Causata dagli aumentati livelli di serotonina che stimolano la proliferazione e la deposizione di collagene da parte dei fibroblasti

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

L'insufficienza tricuspidalica è l'alterazione più comune

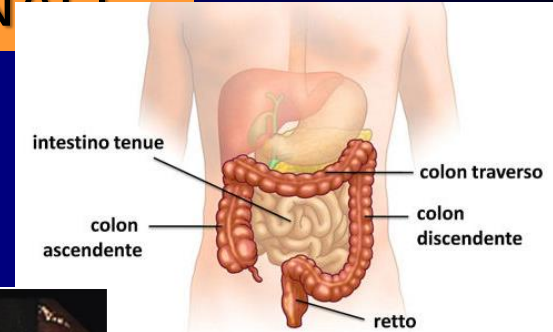
Il coinvolgimento della sezioni cardiache sinistre interessa meno del 10% dei pazienti

L'insufficienza cardiaca destra rimane una delle cause maggiori di morbidità e mortalità nei pazienti affetti da cardiopatia da carcinoide



COLORECTUM NENs

- Most are identified in the rectum on screening colonoscopies
- Usually small (50% <1 cm)
- Endoscopically resectable

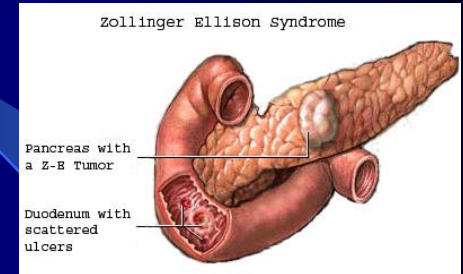


- The frequency of metastases increases with size
3% in tumours <1 cm and 60– 80% in tumours >2 cm
- Adverse prognostic factors include lymphovascular invasion, elevated mitotic count and depth of invasion
- Rectal NETs 5-year survival rate → 88%
(localized and small size at presentation)
- Colonic NETs are more aggressive, 5- year survival rate → 62%
- Mixed adenoneuroendocrine carcinomas and NECs of the colorectum are rare aggressive neoplasms that are usually locally advanced at presentation, with extensive lymphovascular invasion

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

PANCREAS NENs

- Incidence → 1.3–2.8% of pancreatic malignancies per years
- 85% non-functioning
- Metastatic disease rate 60% -94%
- 5-year survival rates 29% - 70%
- Well-differentiated insulinomas rarely metastasise and have a particularly good prognosis



Well-differentiated P NETs may occur sporadically
or as part of a hereditary cancer syndrome (<10%)

von Hippel–Lindau (VHL) syndrome

tuberous sclerosis complex (TSC)

neurofibromatosis type 1 (NF-1)

multiple neuroendocrine neoplasia type 1 (MEN-1)

Patients with MEN-1 and VHL often develop multifocal tumours at a younger age

La *diagnosi* di GEP 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 tumore midollare della 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

DIAGNOSTICA

- CLINICA

- LABORATORIO:

Markers generici → 5HIAA, CgA (attenzione ai falsi positivi!)

Markers specifici → gastrina, insulina(e C-peptide), glucagone, VIP

- ENDOSCOPIA: ecoendoscopia, enteroscopia, video capsula (VCE)

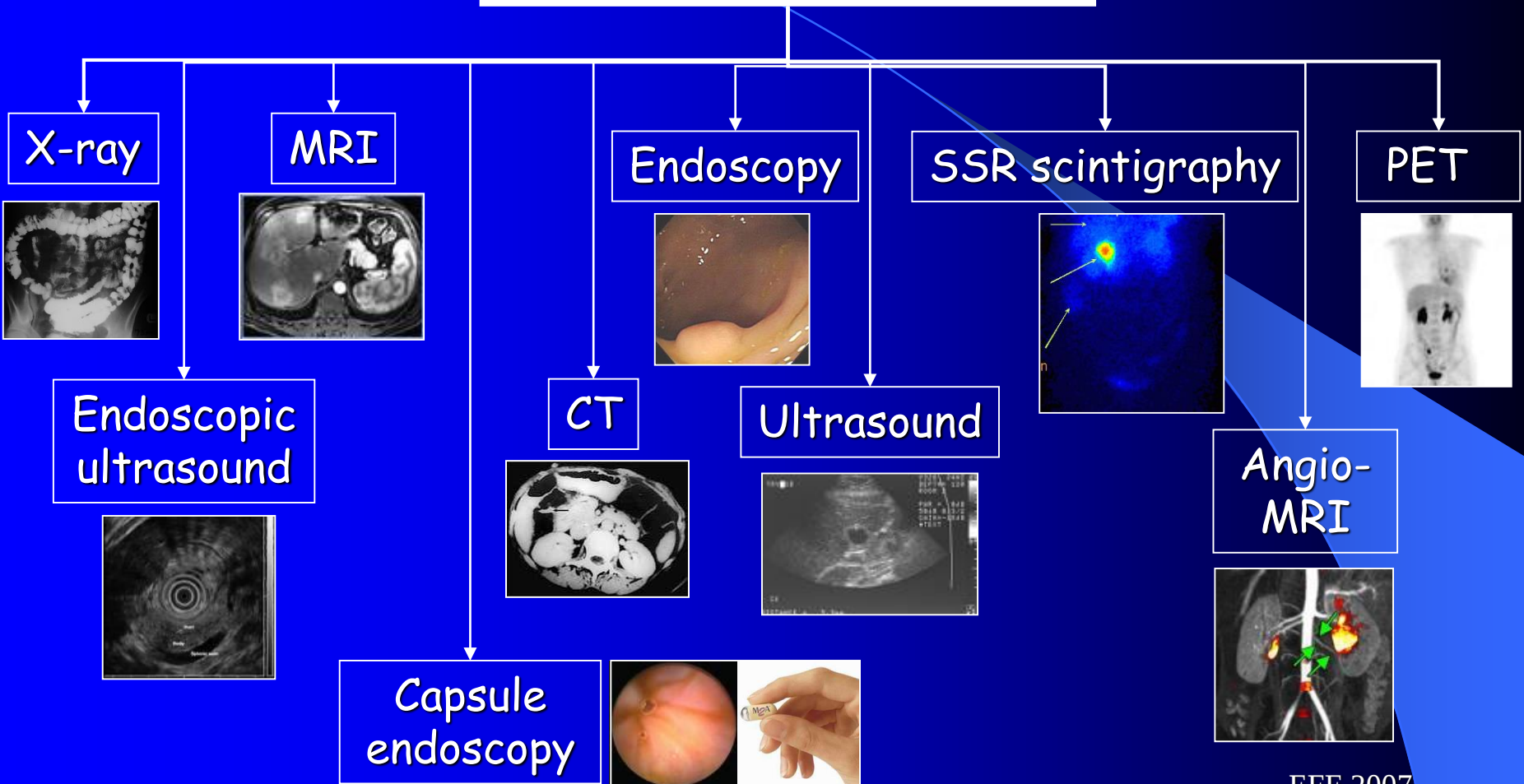
- RADIOLOGIA: TCMS, RM, entero-TC, entero-RM, ecografia

- DIAGNOSTICA NUCLEARE:

Octreoscan, PET con 68Ga-peptidi, 18F-DOPA, 18F-FDG

Diagnosis

Localization studies



DIAGNOSTICA NUCLEARE

- Stadiazione e localizzazione della neoplasia
- Valutazione espressione recettoriale (utile ai fini della pianificazione terapeutica)
- Valutazione metabolica

FALSI POSITIVI (localizzazione fisiologica dei radiofarmaci, aree di flogosi attiva, esiti radianti o chirurgici)

FALSI NEGATIVI (lesioni subcentimetriche, espressione sstr bassa come nelle forme scarsamente differenziate)

→ radiofarmaci recettoriali: OCTREOSCAN, PET CON 68Ga-DOTA-peptidi
→ radiofarmaci metabolici: PET con 18F-DOPA, PET con 18F-FDG

IMAGING IBRIDO (SEDUTA UNIFICATA)

PET

IMAGIN METABOLICO



TC CON MDC

IMAGIN MORFOLOGICO



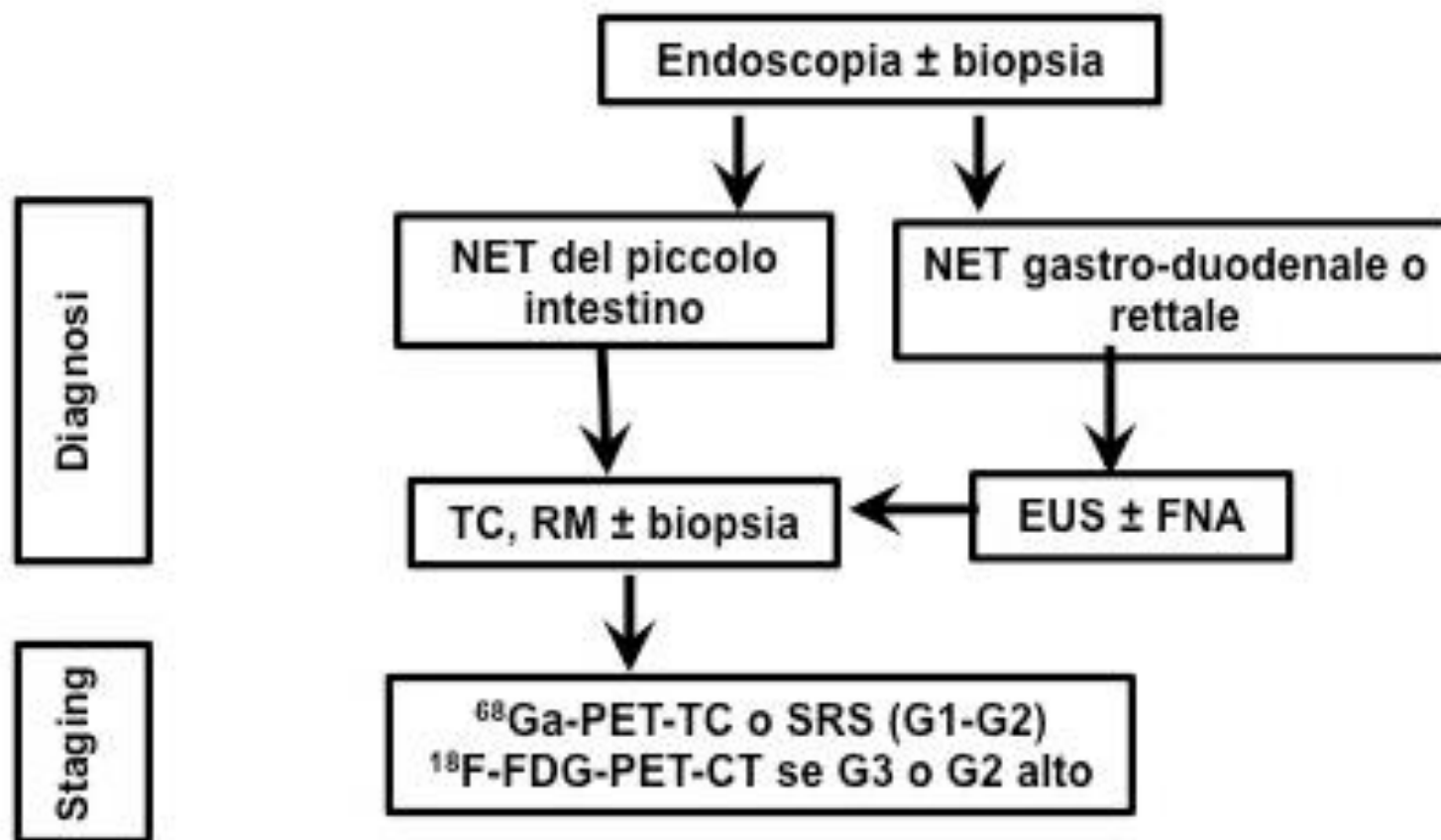
VANTAGGI :

- Un solo accesso per il pz
- Un solo posizionamento di CVP
- Due specialisti a confronto

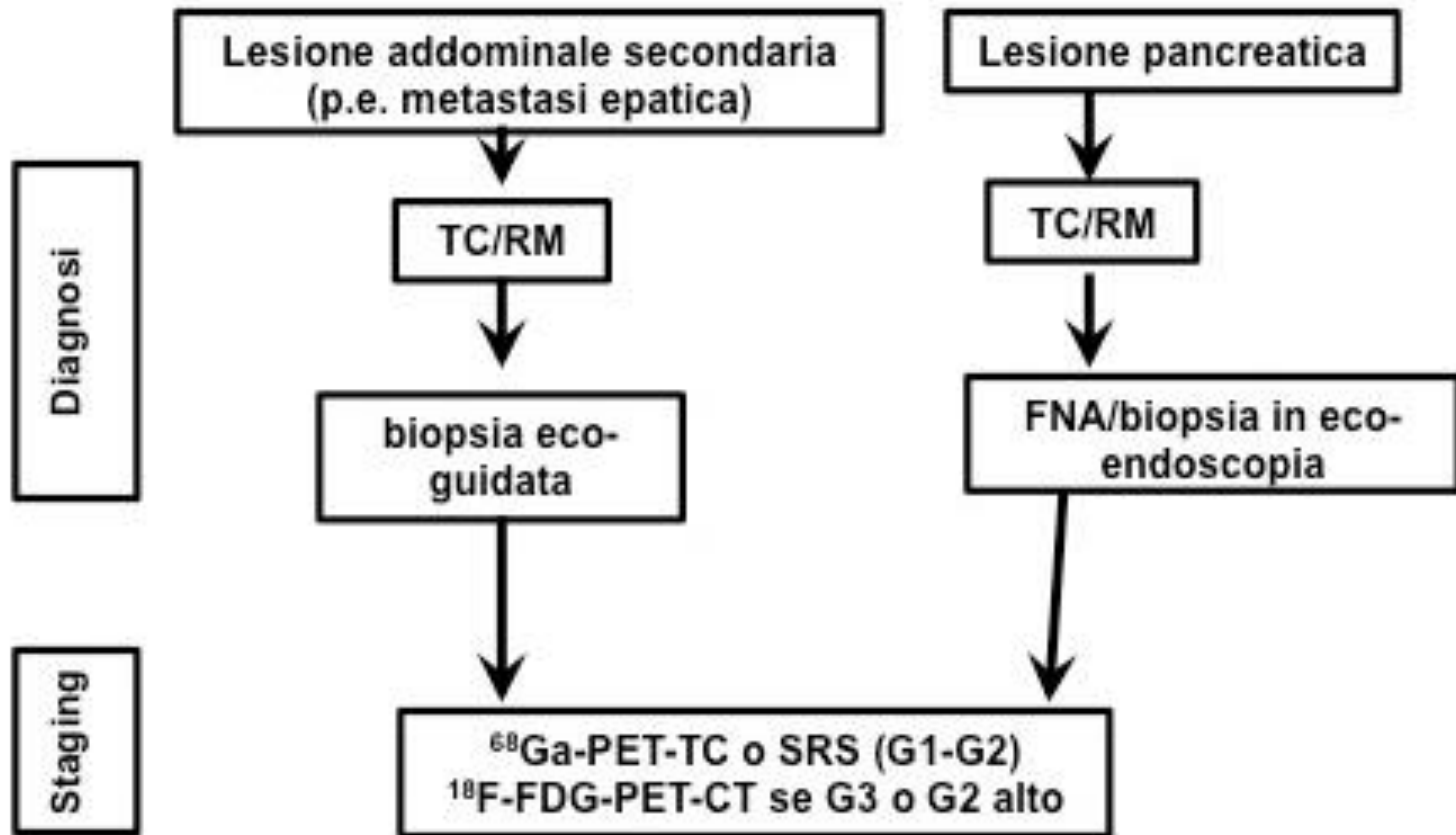
MULTIDISCIPLINARIETA'

*Iter diagnostico ragionato nel paziente con reperto incidentale
sospetto per NET*

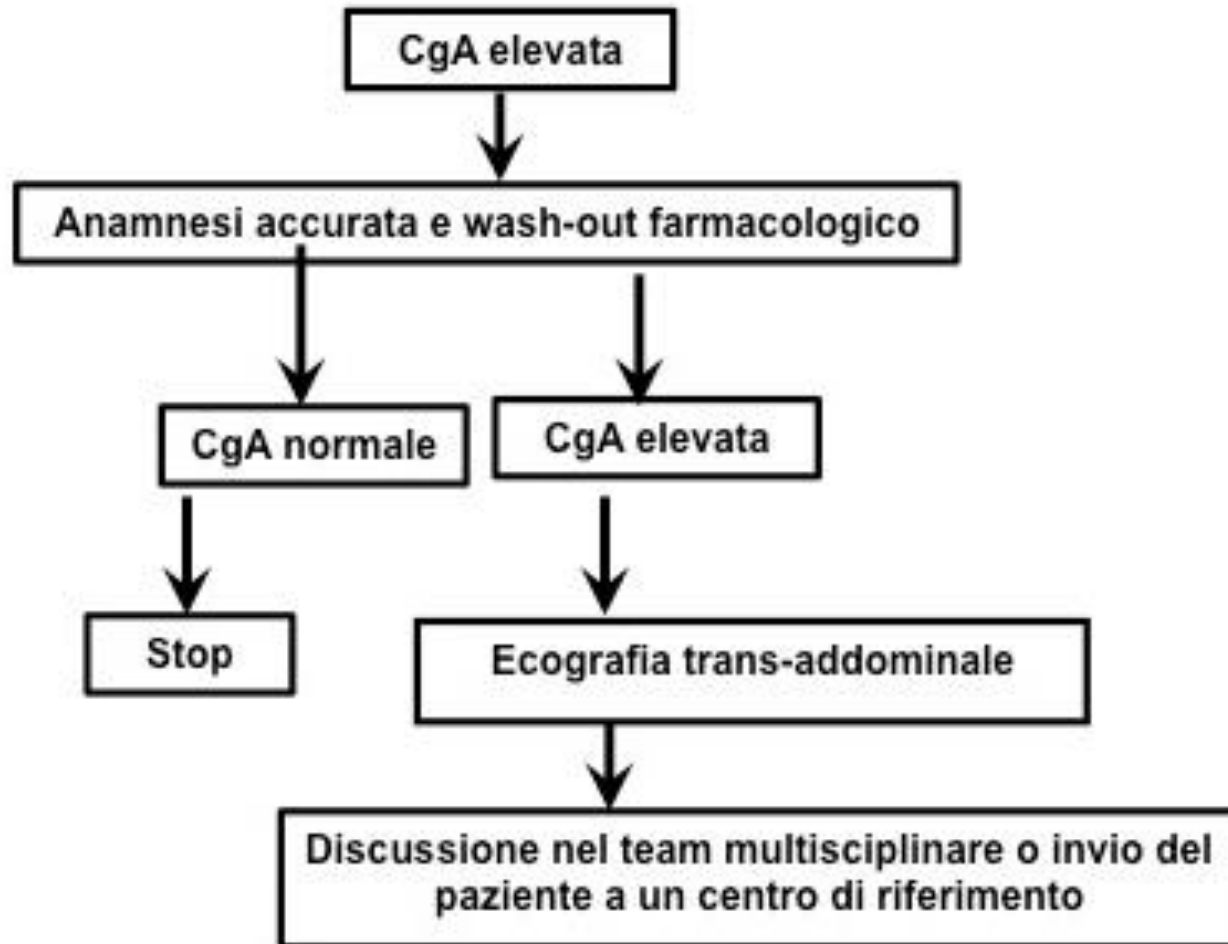
SOSPETTO NATO PER UN'ALTERAZIONE ENDOSCOPICA



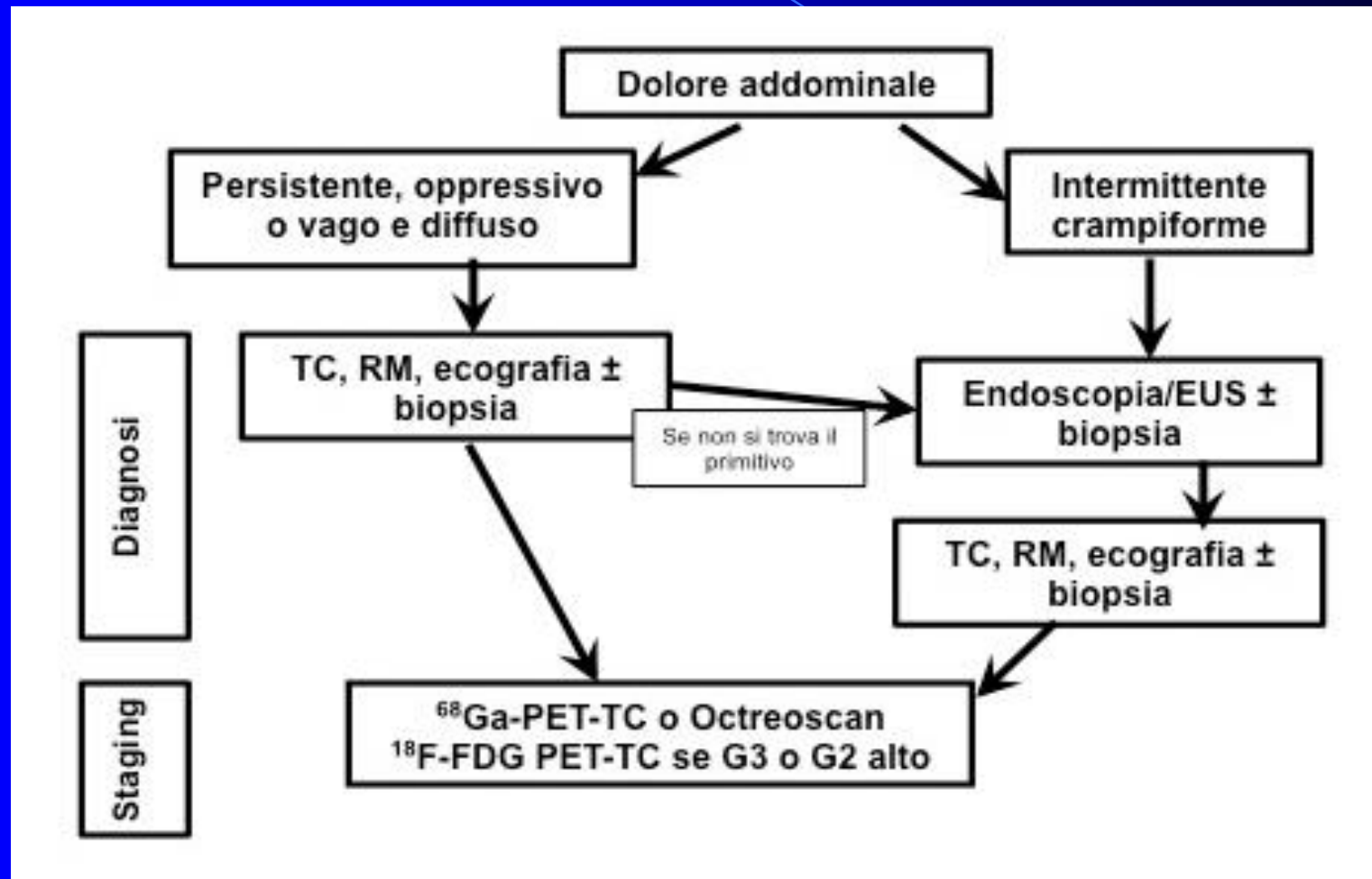
SOSPETTO NATO PER UN'ALTERAZIONE RADIOLOGICA (ECO/TC/RM)

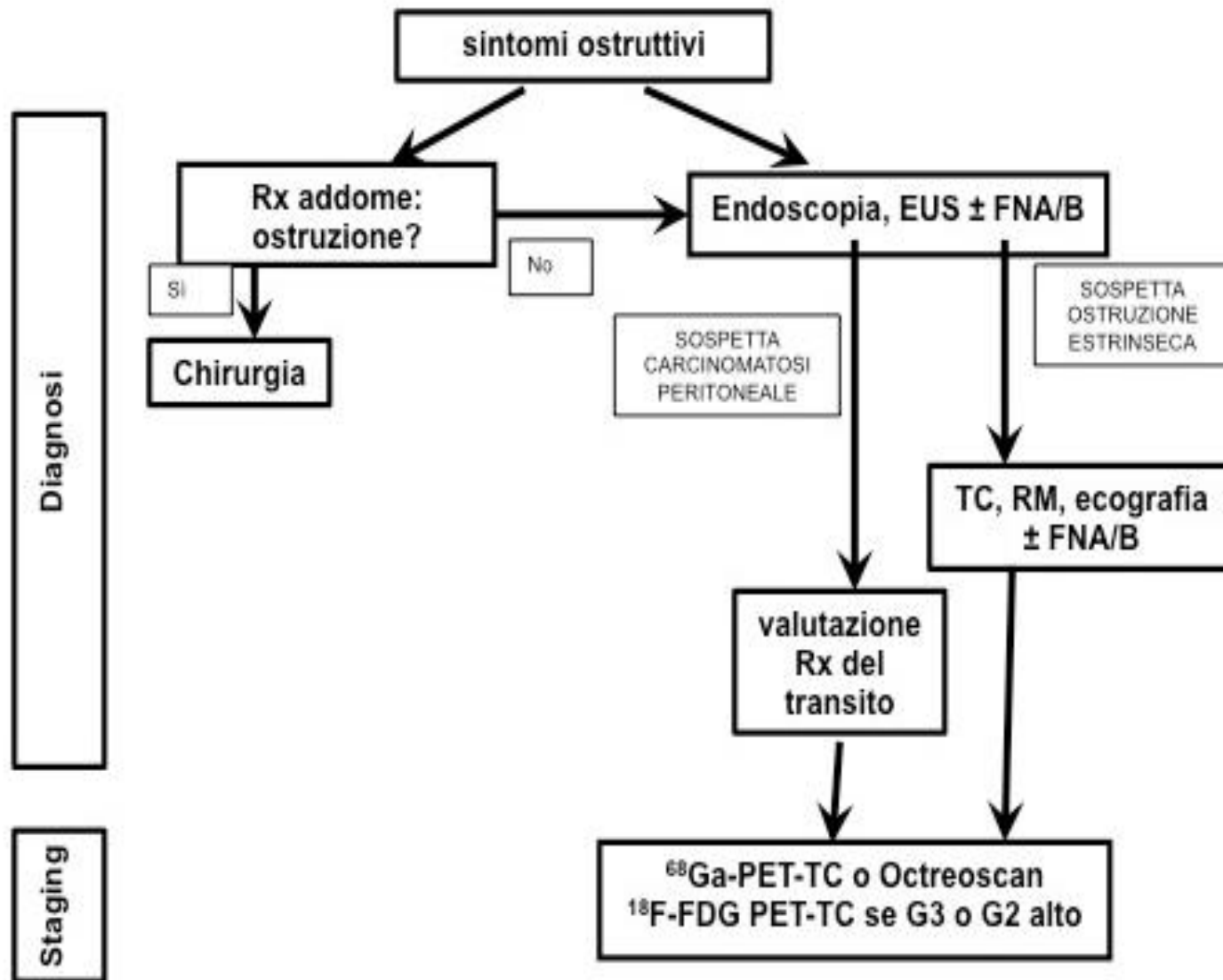


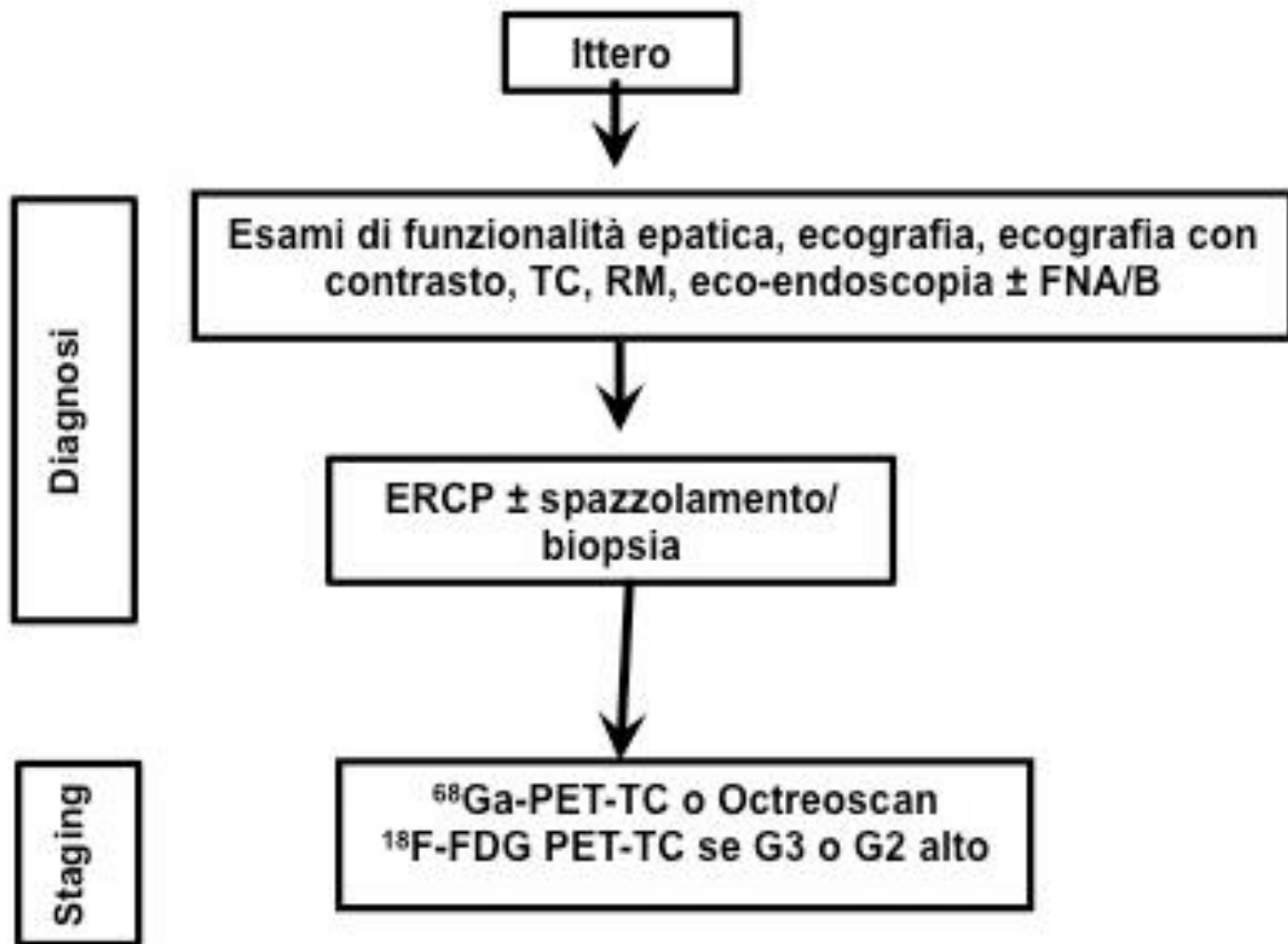
Iter diagnostico ragionato nel paziente che si presenta con alterazione sospetta dei dati di laboratorio

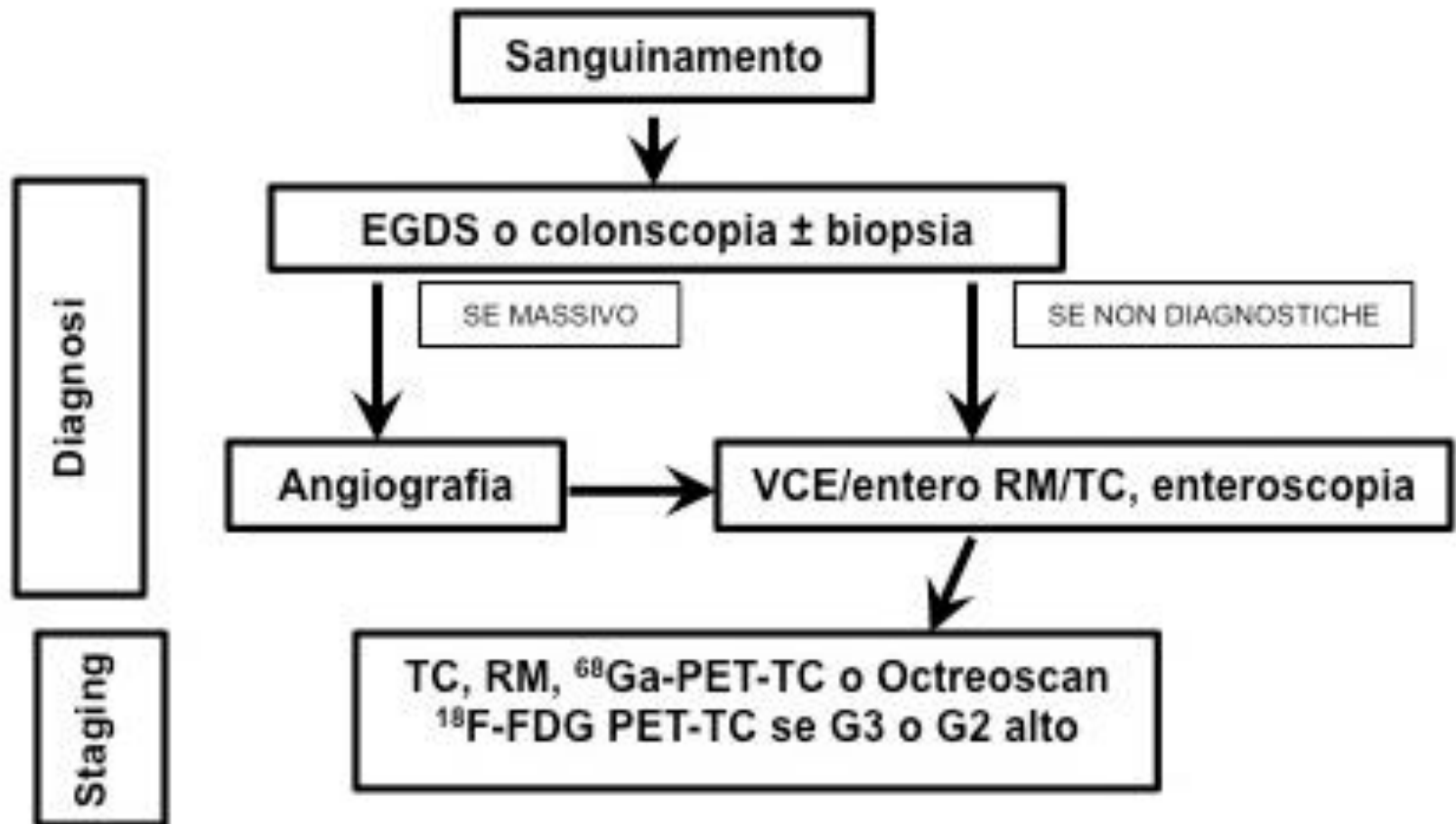


Iter diagnostico ragionato nel paziente sintomatico per effetti locali sospetti per NET

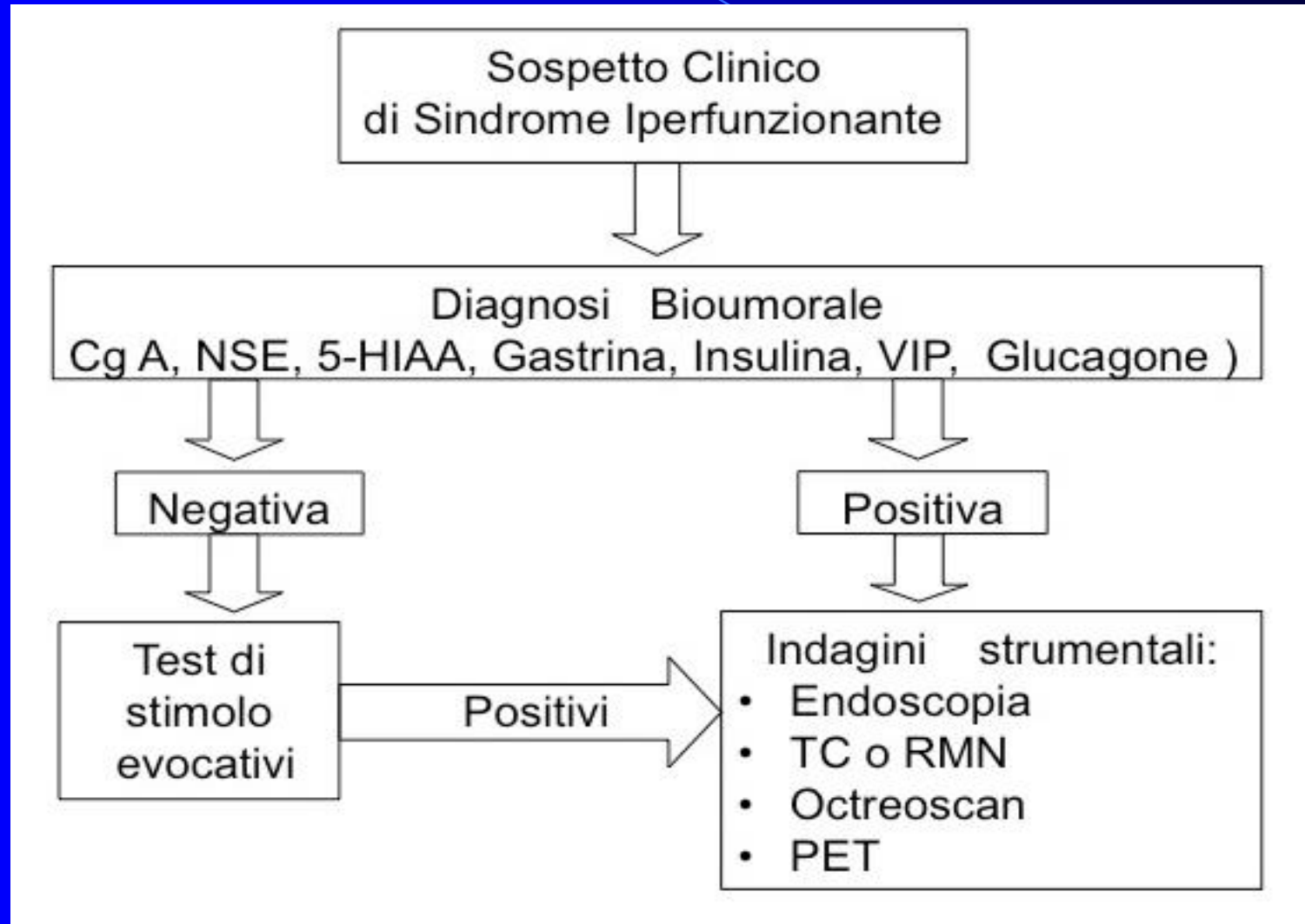




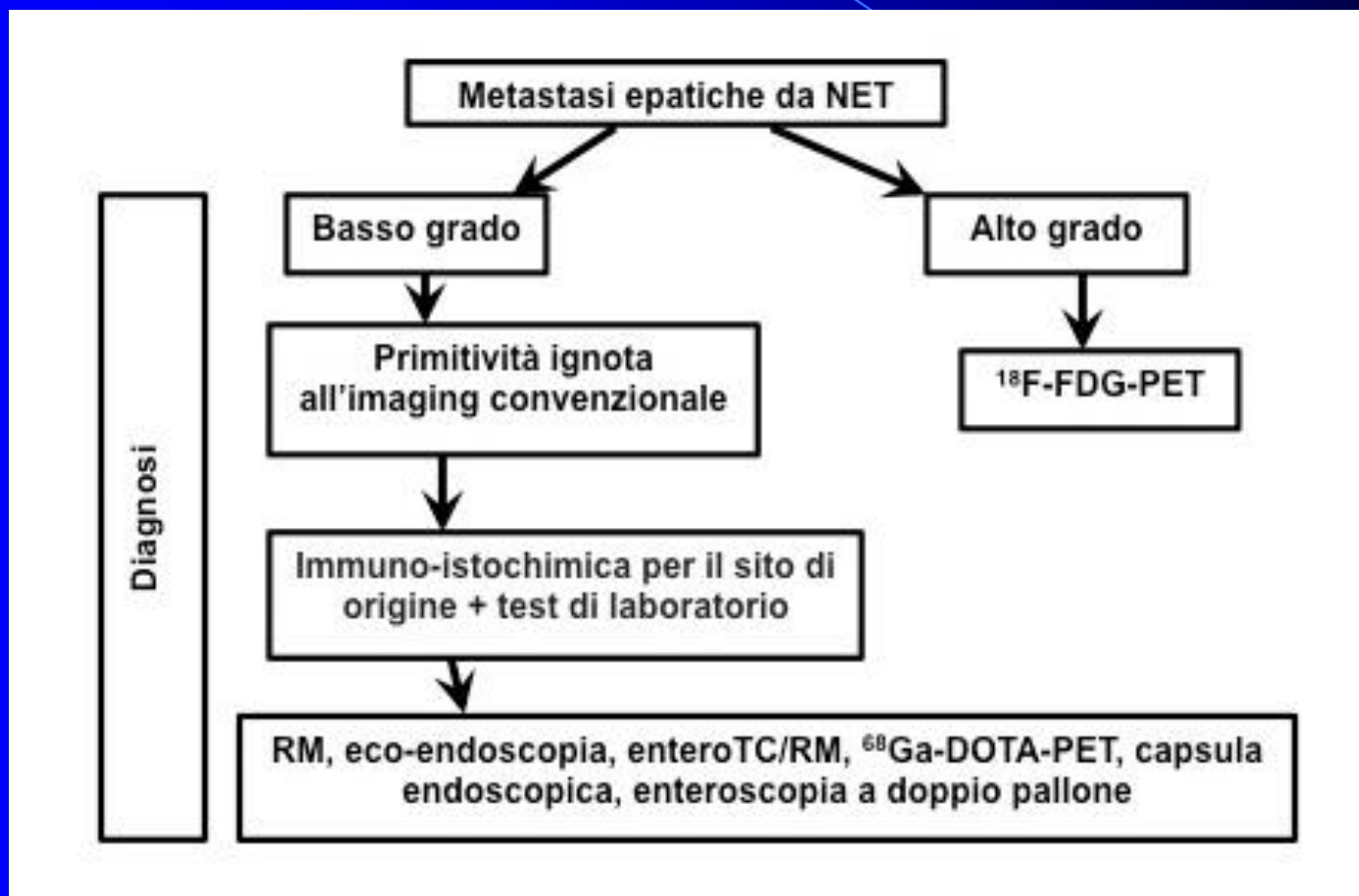




Iter diagnostico ragionato nel paziente che si presenta con sindrome iperfunzionante



Iter diagnostico ragionato nel paziente con metastasi a primitività ignota



TERAPIA

EFFICACIA

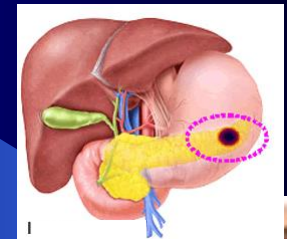
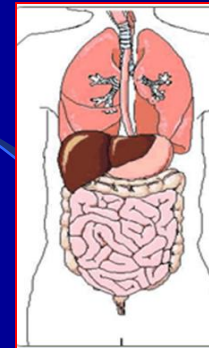


SICUREZZA

QUALITA' DI VITA

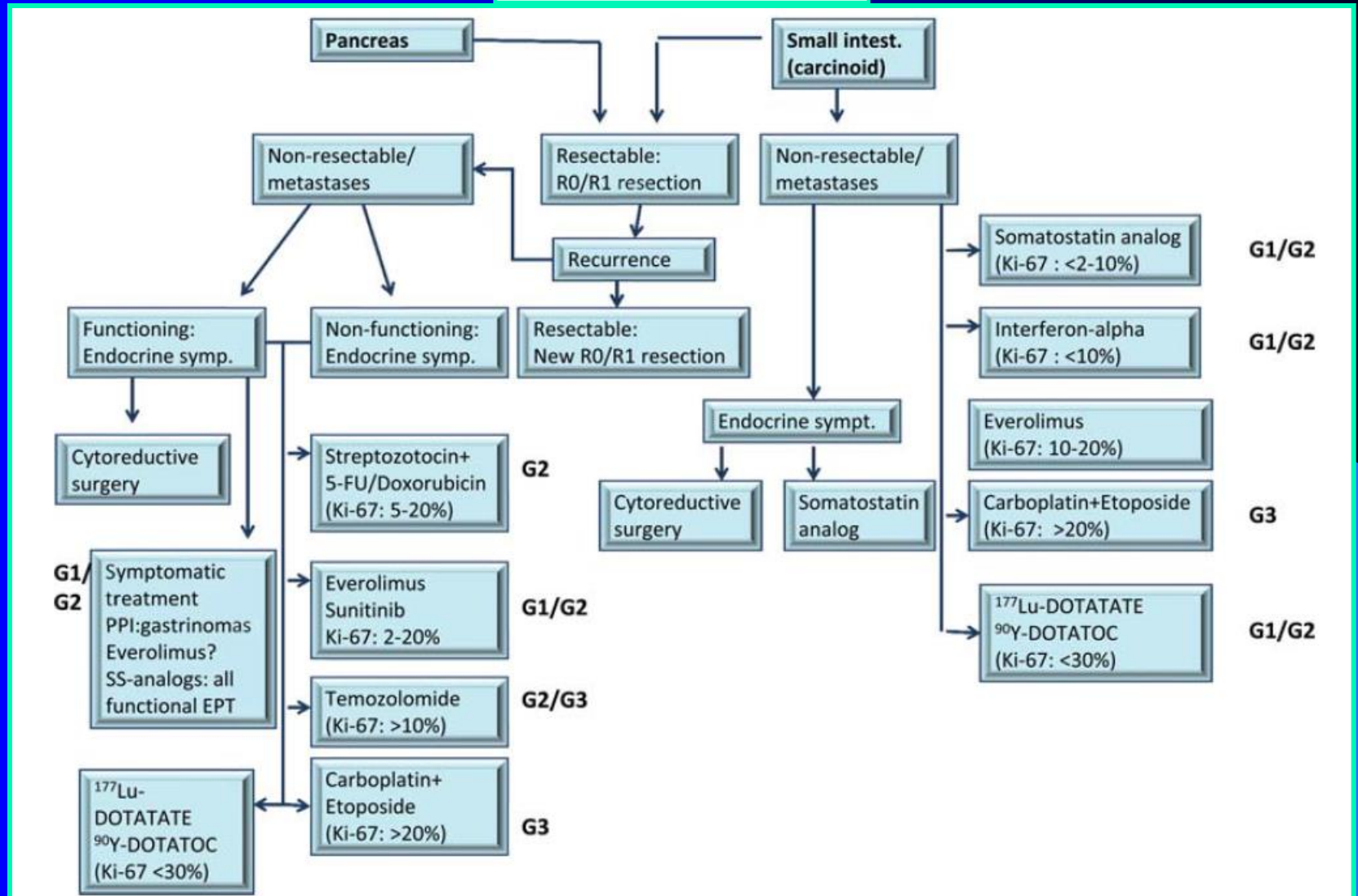
Opzioni di trattamento per i NETs dipendono da

- ➡ Sede della neoplasia primitiva
- ➡ Differenziazione istologica
- ➡ Dimensioni della neoplasia e delle metastasi
- ➡ Profilo secretorio (Funzionante/Non-Funzionante)
- ➡ Grado di captazione dell'octreotide marcato (densità SSTR)
- ➡ Performance status del paziente



ESMO Clinical Practice Guidelines

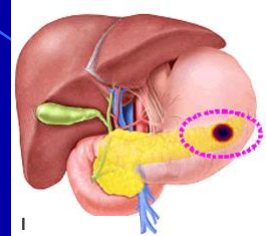
Treatment algorithm



Opzioni di trattamento per i NETs

Malattia Resecabile

➤ CHIRURGIA CURATIVA



Malattia NON Resecabile

- Chirurgia palliativa
- Terapia citoriduttiva
- Chemioterapia Sistemica
- Bioterapia (SSTAs, INFs)
- Terapia radiometabolica con Octreotide Marcato (SRRT)
- Terapia a bersaglio molecolare



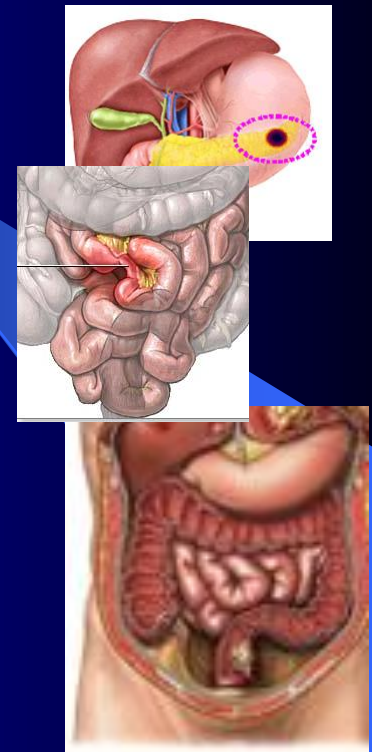
Ruolo della CHIRURGIA

Il trattamento chirurgico standard prevede

- la resezione del tumore primario, dei linfonodi regionali e/o metastasi regionali e distanti con intento curativo o citoriduttiva
- la resezione per palliazione della malattia, senza intento curativo, in caso di sanguinamento, ostruzione o perforazione

Quando permette la resezione radicale del tumore è l'unico approccio avente fini curativi

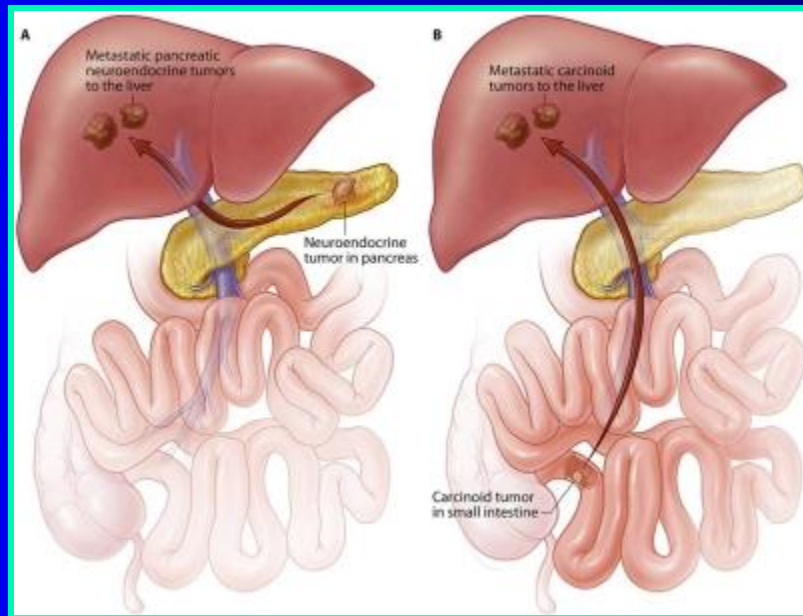
Il debulking della massa tumorale consente di ottenere un miglior controllo della sintomatologia



Neoplasie NeuroEndocrine

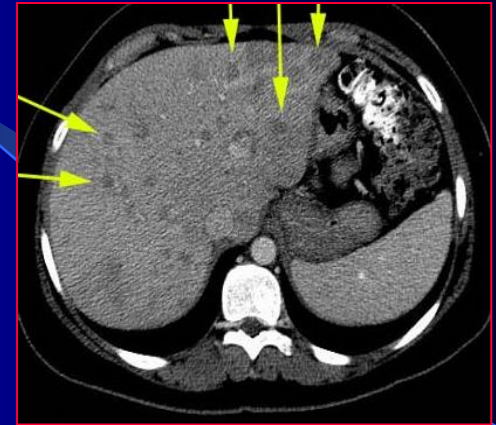
Si presentano alla prima diagnosi clinica già in fase metastatica, in una percentuale di casi che varia dal 40% all'80%

Il **fegato** è la sede elettiva di metastasi (46-93% dei casi)



Terapie ablativa loco regionale

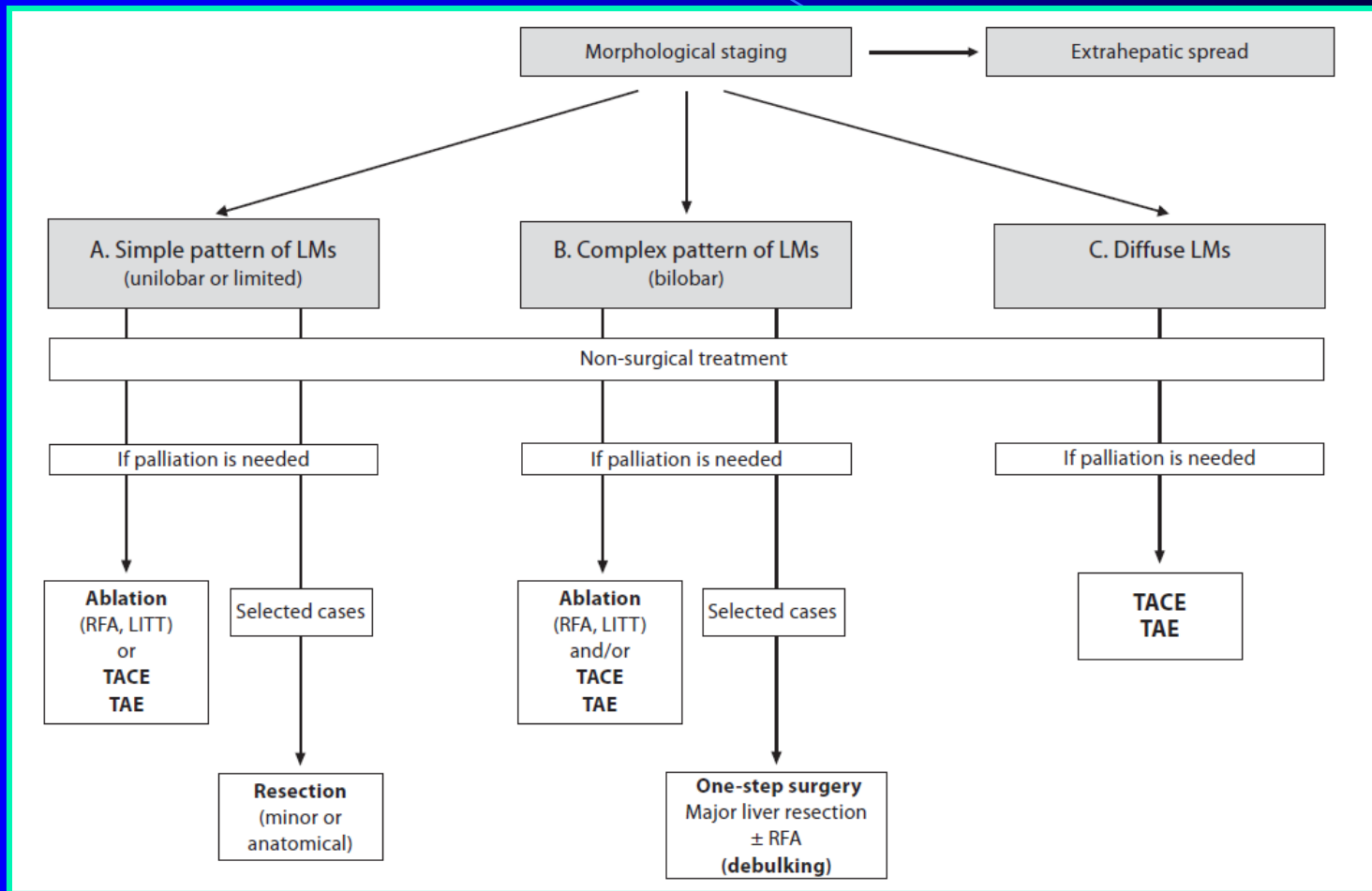
Radiofrequenza
Laserterapia
Crioterapia
Brachiterpia
Embolizzazione (TAE)
Chemoembolizzazione (TACE)
Radioembolizzazione (SIRT)



La scelta dipende dall'esperienza del centro,
dal numero e dalla sede delle lesioni epatiche

- possono essere combinate tra loro
- sono di solito usate in combinazione con il trattamento medico sistemico
- possono indurre, nei pazienti con ipersecrezione ormonale, lo scatenarsi di una sindrome vaso-motoria che può essere ridotta od eliminata con l'infusione profilattica di octreotide

Trattamento delle metastasi epatiche





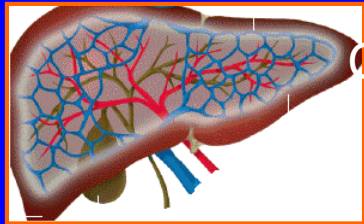
Radiofrequenza Laserterapia

- ✓ Scarsamente invasive
- ✓ Bassa morbidità/mortalità
- ✓ Agevolmente ripetibili
- ✓ Risparmiano il parenchima sano
- ✓ Associabili ad altri trattamenti citoriduttivi (resezione, TACE)
- ✓ Noduli max 4-5 cm
- ✓ Max 3-5 noduli

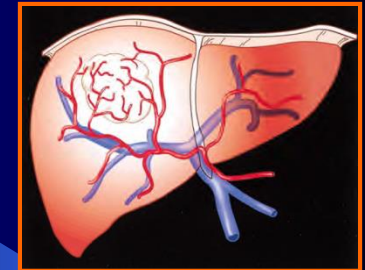


Miglioramento della sintomatologia 70-80%
Controllo del tumore 40-70%

Embolizzazione arteriosa selettiva epatica trans-catetere (TAE) Chemioembolizzazione (TACE)



Controllano i sintomi e la crescita tumorale
riducono i marcatori biochimici
in circa la metà dei pazienti



Complicanze

Sindrome post-embolizzazione
(dolore, febbre, nausea, ileo)

70%

Colecistite

Arterite

Ascesso epatico

Stenosi biliari

Insufficienza epatica

Sindrome epato-renale

4%

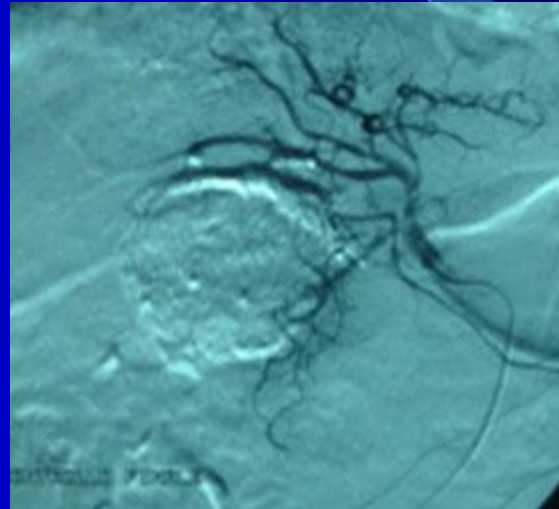
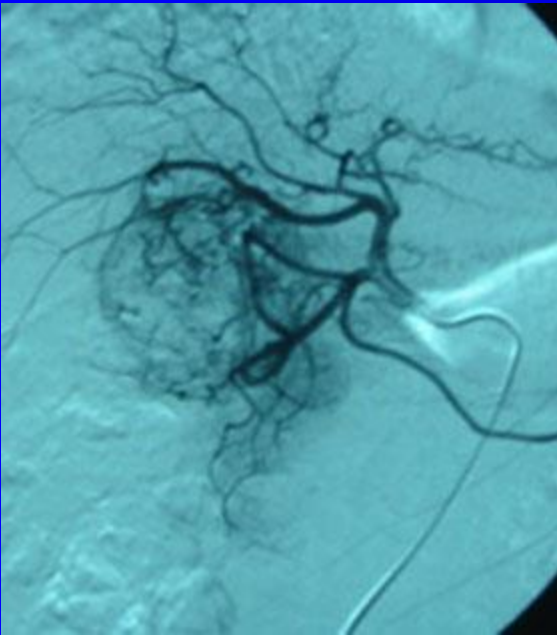
Fattori limitanti

Metastasi necrotiche e poco vascolarizzate
Patologie o varianti anatomiche vascolari

Controindicazioni sono

l'ostruzione completa della vena porta
l'insufficienza epatica
l'anastomosi biliare

Embolizzazione arteriosa selettiva epatica trans-catetere (TAE)
Chemioembolizzazione arteriosa selettiva epatica trans-catetere (TACE)



Si iniettano sostanze citostatiche in una miscela con Lipiodol come mezzo



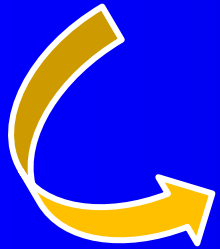
Trapianto di Fegato

Opzione Terapeutica

Nei pazienti < 60 aa
con metastasi epatiche diffuse non resecabili
refrattari alla terapia medica
Coinvolgimento epatico <50%
liberi da tumore extraepatico
con bassa espressione di Ki-67 e di E-caderina
Malattia radiologicamente stabile per almeno 6 mesi

La cura a lungo termine della malattia dopo trapianto di fegato è un evento eccezionale anche in questo sottogruppo altamente selezionato

ANALOGHI della SOMATOSTATINA (SSA)



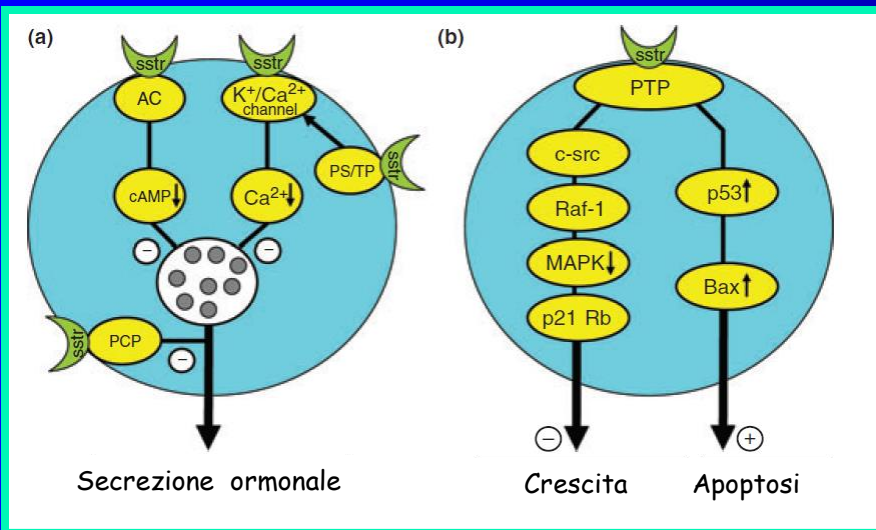
rappresentano
la pietra angolare
della terapia dei
pazienti con NETs!

Somatostatina



EFFETTI DIRETTI

Recettori presenti sulla superficie cellulare



EFFETTI INDIRETTI

- Risposta infiammatoria
- Rilascio di fattori di crescita
- Secrezione ormonale
- Angiogenesi

I tumori neuroendocrini

Recettori della Somatostatina



principalmente sottotipo 2

Analoghi della SST
usati in terapia medica
(ANALOGHI FREDDI)



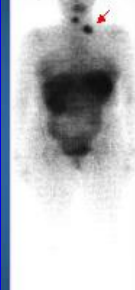
Analoghi radiomarcati

per

Imaging medico
nucleare
"octreoscan"

Terapia
radiorecettoriale
"PRRT"

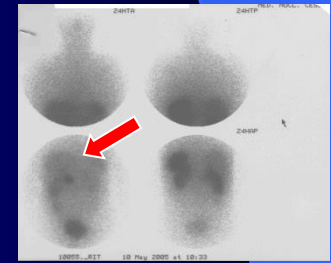
Mts linfonodali
da paraganglioma



VIPoma pancreatico



14/11/2004



10/05/2005

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA

- Terapia elettiva in sindrome da carcinoide ma suggeriti anche in GEP-NEN funzionanti e in forme non funzionanti
- In Italia gli SSA approvati e in uso clinico sono Octreotide e Lanreotide (affinità per sstr-2 e sstr-5) disponibili nelle formulazioni a lento rilascio e a rapido rilascio
- Miglioramento sintomatologia clinica in oltre il 60% dei casi e stabilizzazione della crescita tumorale nel 30-50% dei casi
- Rimane oggetto di studio il loro ruolo nei GEP-NEC

SOMATOSTATINA ed i suoi ANALOGHI

Compound	Peptide size	Half-life (immediate-release products)	Binding affinity	Administration route	Development stage
Somatostatin	14/28 Amino acids	≤3 min	All receptors	IV	—
Octreotide	8 Amino acids	2 h	Primarily sst ₂ , plus sst ₅	Octreotide acetate: IV, SC Octreotide LAR: IM	Approved and marketed
Lanreotide	8 Amino acids	2 h	Primarily sst ₂ , plus sst ₅	Lanreotide: SC Lanreotide PR: IM Lanreotide AG: SC	Approved and marketed
Pasireotide	6 Amino acids	12 h	sst ₅ , plus sst ₁₋₃	Pasireotide: SC Pasireotide LAR: IM	In clinical development

AG, autogel; IM, intramuscular; IV, intravenous; octreotide LAR, octreotide long-acting repeatable; pasireotide LAR, pasireotide long-acting release; PR, prolonged release; SC, subcutaneous.

I tumori neuroendocrini

Analoghi della Somatostatina

Riducono efficacemente i sintomi legati all'ipersecrezione ormonale

Riducono i marcatori biochimici

Aumentano il tempo libero da progressione di malattia nei GEP funzionanti e nonfunzionanti

Effetti collaterali

Nausea

Dolori addominali

Meteorismo

Malassorbimento

Steatorrea

Colelitiasi

Bradycardia

Colecistite

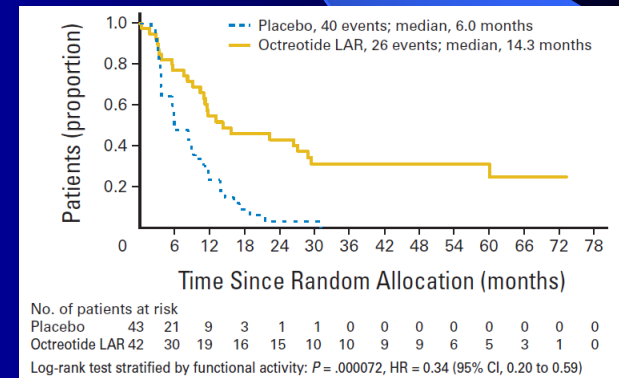
Pancreatite

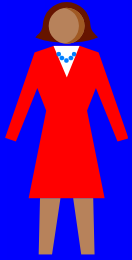
Alterata tolleranza glucidica

Diabete

octreotide- LAR (20–30 mg)
lanreotide Autogel (90- 120 mg)

} ogni 4 settimane



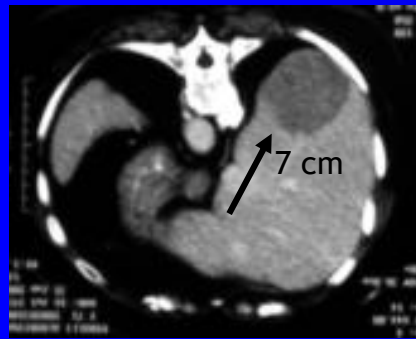


Regression of liver metastases of occult carcinoid tumor with slow release lanreotide therapy

TC

Octreoscan

Markers



CgA
(ng/ml)
922

5-HT
(ng/ml)
412

5-HIAA
(mg/24h)
14

6 mesi dopo terapia con analoghi della somatostatina



108.2

248

2.5

TUMORI NEUROENDOCRINI

Analoghi della Somatostatina

L'aumento del dosaggio

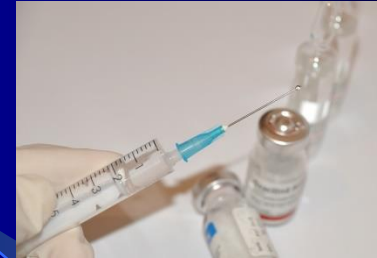
≤ 40 mg ogni 28 giorni o 30 mg ogni 21 giorni

sembra associarsi a

miglior controllo dei sintomi e della progressione di malattia



- Tumori neuroendocrini GEP
- Basso grado di malignità
- Basso indice di proliferazione cellulare
- Alta densità recettoriale specifica in vivo



ANALOGHI RADIOMARCATI

- Peptidi SSA marcati con isotopi beta emettitori come Ittrio-90 e Lutezio-177
- I pazienti candidati devono presentare lesioni con sufficiente densità di SSTR (captazione all'OCTREOSCAN o alla PET con Ga-DOTA-peptidi almeno uguale a quella del fegato sano)
- Effetti collaterali acuti (nausea, astenia) lievi e di breve durata, tossicità grave (renale ed ematologica) in meno del 13% dei pazienti trattati con Ittrio-90 e in meno del 10% dei pazienti trattati con Lutezio-177

INDICAZIONI

- ❑ Tumori neuroendocrini
soprattutto gastro-entero-pancreatici
- ❑ Funzionanti e non funzionanti
- ❑ Metastatici o localmente avanzati
- ❑ grado G1 o G2

per

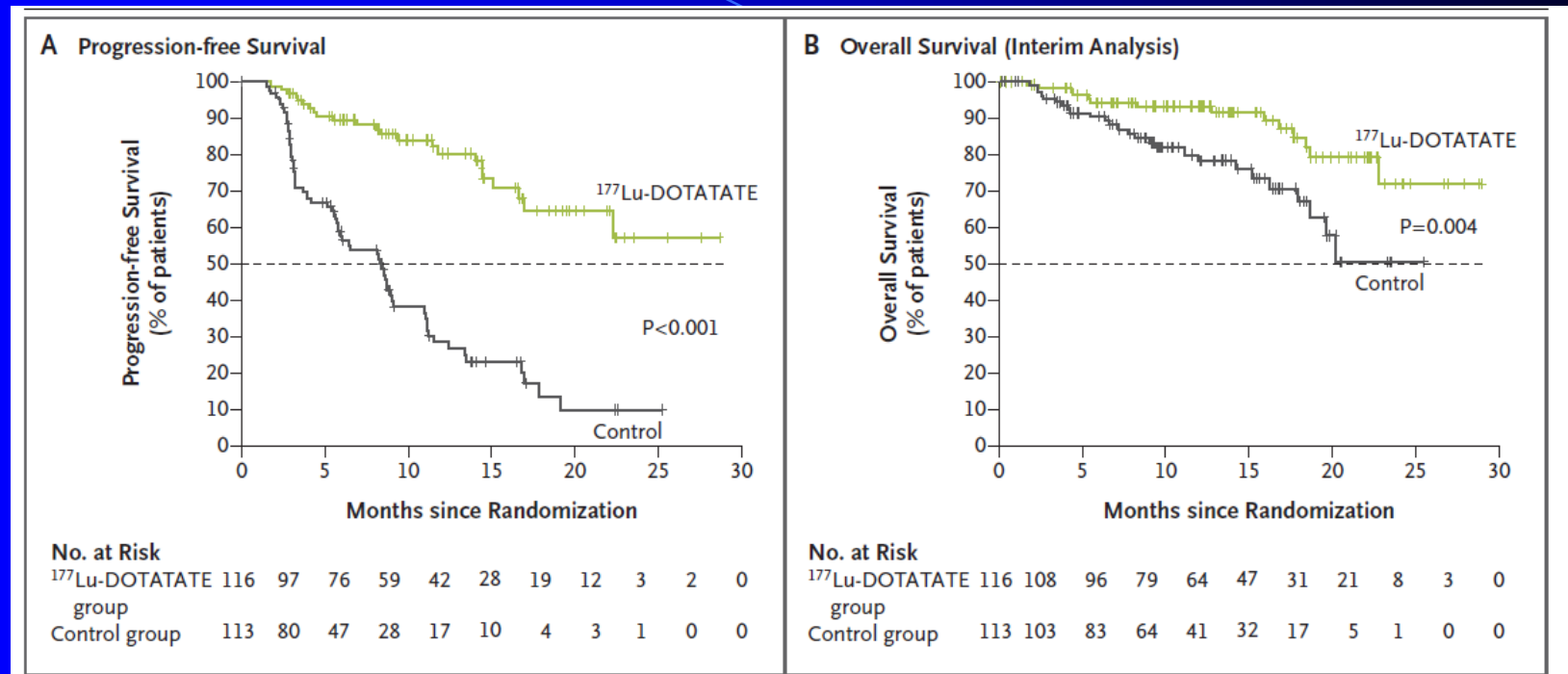
- ❖ Controllare la sindrome endocrina
- ❖ Controllare la crescita tumorale
- ❖ Eradicare il tumore

E' consigliabile far precedere una citoriduzione



NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors



CONCLUSIONS

Treatment with ^{177}Lu -Dotatate resulted in markedly longer progression-free survival and a significantly higher response rate than high-dose octreotide LAR among patients with advanced midgut neuroendocrine tumors. Preliminary evidence of an overall survival benefit was seen in an interim analysis; confirmation will be required in the planned final analysis. Clinically significant myelosuppression occurred in less than 10% of patients in the ^{177}Lu -Dotatate group.

$[^{90}\text{Y-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotide}$

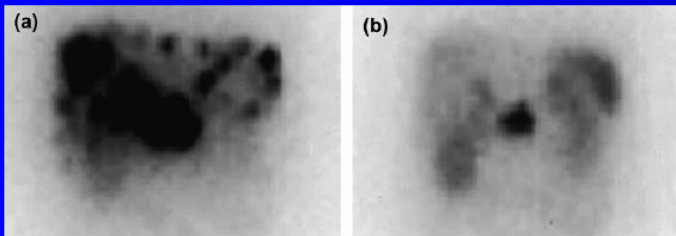
Energia massima: 2.2 Mev
Range penetrazione R_{95} : 5.7 mm, max 12 mm

90 pazienti con neoplasie metastatiche e
sintomatologia refrattaria ad analogo

Controllo dei sintomi 50%
Risposta tumorale parziale 4%
Stabilità tumorale 70%

PRE

POST



$[^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotate}$

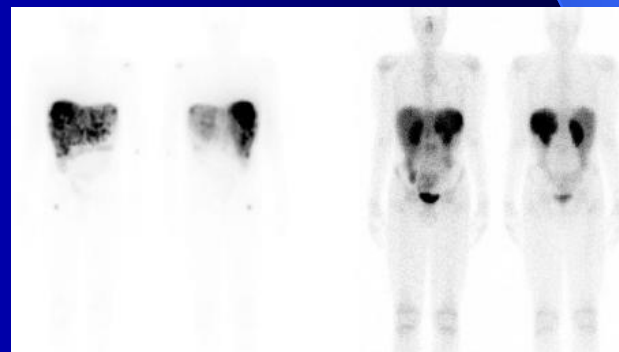
Energia massima: 0.497 Mev
Range max 2 mm

310 pazienti con GEP

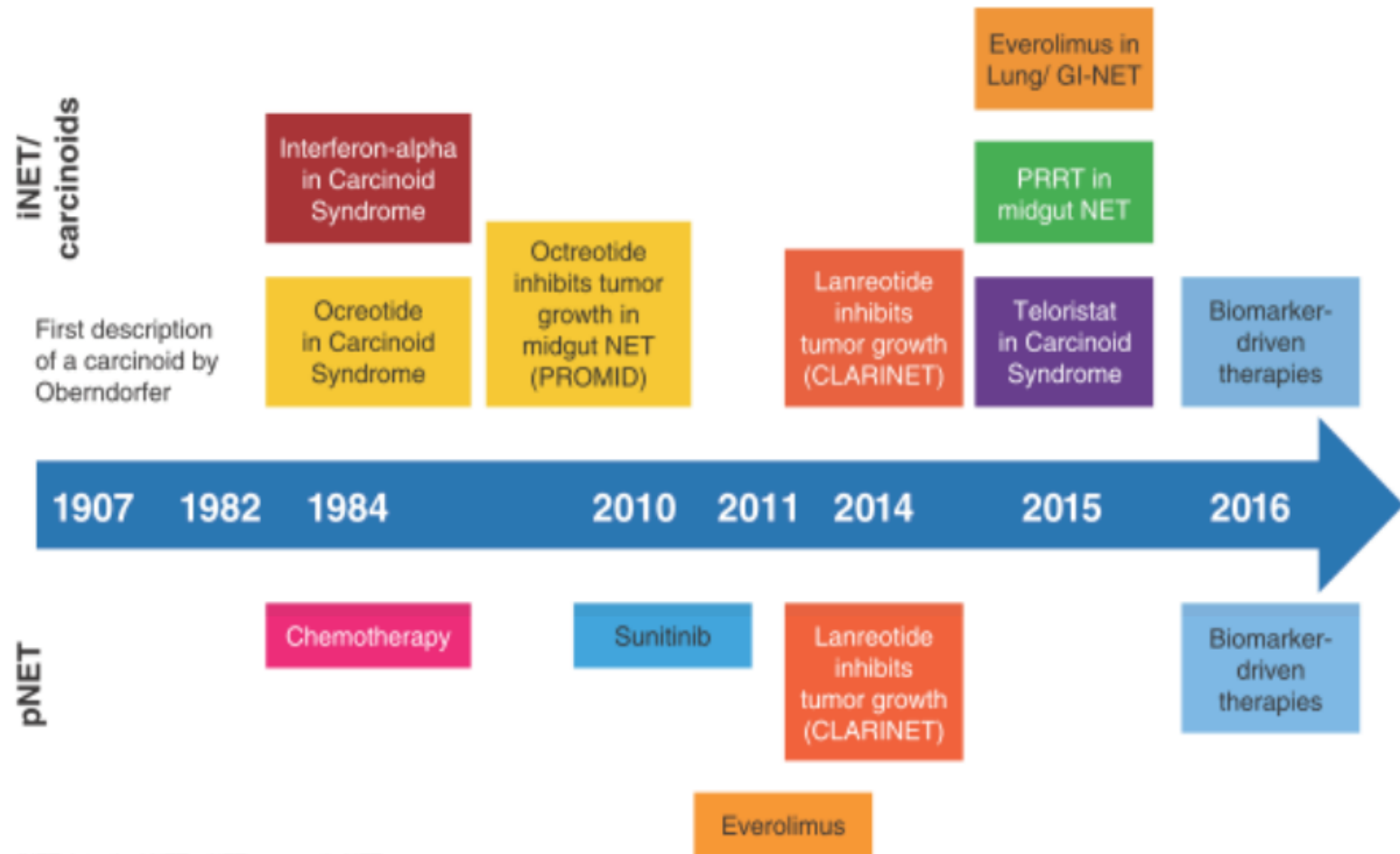
Risposta obiettiva completa 2%
Parziale 28%
Stabilità 35%
Tempo di progressione 40 mesi
Migliora la qualità di vita

PRE

POST



CURRENT APPROACHES FOR NET THERAPY



iNET, intestinal NET, pNET pancreatic NET



Interferone

→ Immunomodulatore

→ Antisecretorio

→ Antiproliferativo

Risposta biochimica e dei sintomi → ~ 50% dei pazienti

Risposta parziale dimensioni tumore → 10–15%

Durata della risposta → 12–36 mesi

Effetti collaterali

Sindrome simil influenzale

Perdita di peso

Astenia

Reazioni autoimmuni

Depressione

Disturbi mentali

Tossicità midollo osseo

Epatotossicità

Per gli effetti collaterali,
l'interferone è generalmente considerato
una terapia di seconda linea per il controllo dei
sintomi

TUMORI NEUROENDOCRINI

Chemioterapia

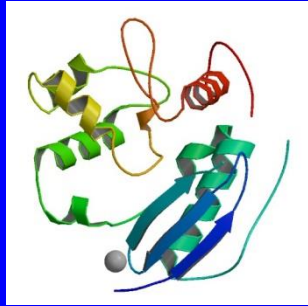
La terapia citotossica possiede le maggiori possibilità di successo per le forme mediantemente e scarsamente differenziate

indice di proliferazione è $> 10-15$

Grado 2 o n3 per ogni sede

Alcune forme di tumore ben differenziato, inizialmente responsive alle terapie con analoghi della somatostatina ed interferone, possono nel corso naturale della malattia divenire resistenti a tali trattamenti, virando verso forme più aggressive per le quali è maggiormente indicata l'attivazione di un trattamento chemioterapico

I principali studi hanno dimostrato l'efficacia di alcuni farmaci come il cisplatino, l'etoposide, il 5-fluorouracile, la streptozotocina, la dacarbazina e la doxorubicina in termini di controllo della crescita tumorale, risposta biochimica e controllo dei sintomi tumore-correlati



CHEMIOTERAPIA

TEMOZOLOMIDE

chemioterapico orale
agente citotossico alchilante



↓ O6-methylguanine-DNA methyltransferase enzima che ripara
il DNA

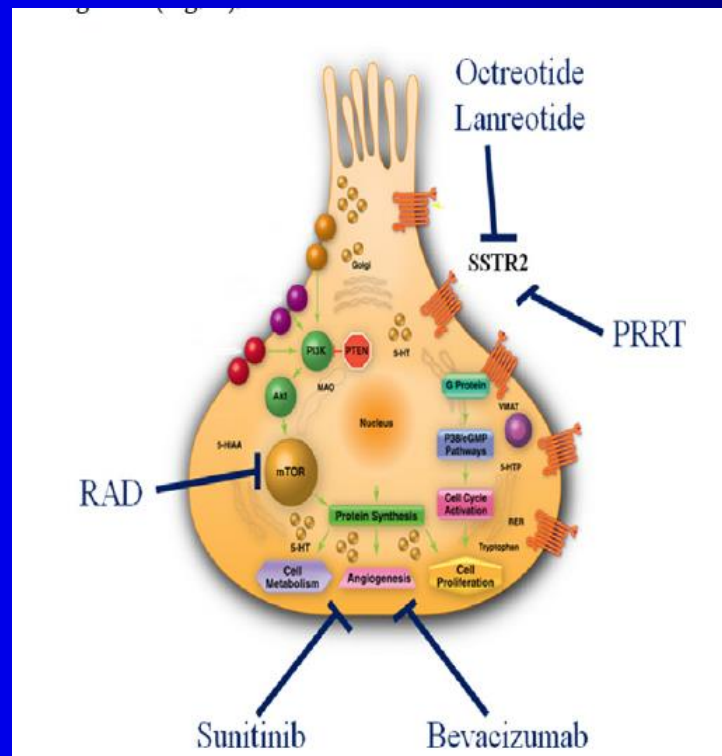


↑ danno DNA



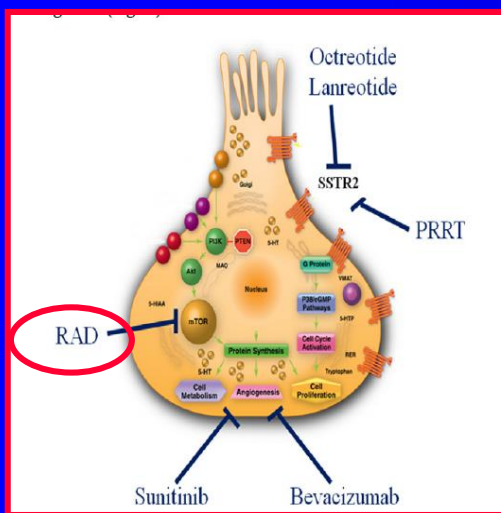
↑ apoptosi

I farmaci a bersaglio molecolare costituiscono la nuova frontiera della lotta contro i NET,
Vanno ad agire direttamente a livello di specifici bersagli cellulari



EVEROLIMUS

inibitore selettivo della proteina mTOR, la cui attivazione aberrante è correlata all'oncogenesi e alla progressione dei NET pancreatici



rimborsato in Italia
dal SSN



per
il trattamento dei tumori neuroendocrini di origine
pancreatica in stadio avanzato

La via mTOR gioca un ruolo centrale nella regolazione dei principali meccanismi che portano alla formazione e alla progressione del tumore: angiogenesi, proliferazione, crescita e metabolismo cellulare

Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

RADIANT3

è uno studio internazionale di Fase III, multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, che ha coinvolto oltre 400 pazienti con NET pancreatico avanzato trattati con everolimus in somministrazione orale alla dose di 10 mg al giorno.

EVEROLIMUS

Nei pazienti trattati

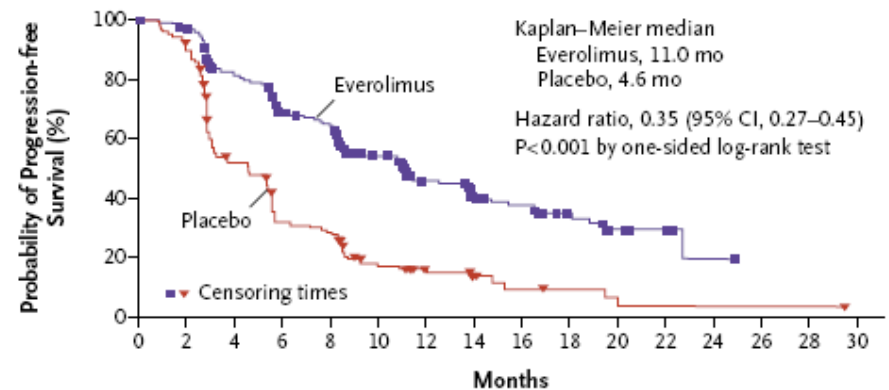
- ↘ raddoppia il tempo di sopravvivenza libero da progressione della malattia;
- ↘ dimostra una buona tollerabilità, tale da permettere il mantenimento della qualità di vita del paziente nel lungo termine

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono stati: stomatiti, rash, diarrea, affaticamento o infezioni delle vie respiratorie superiori anemia, iperglicemia

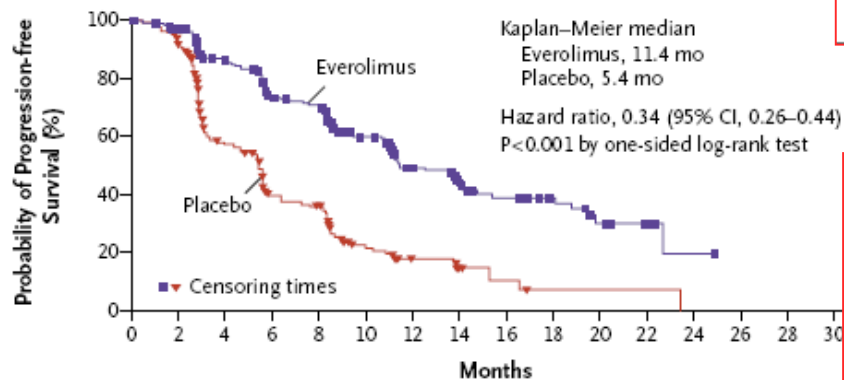
Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

RADIANT-3

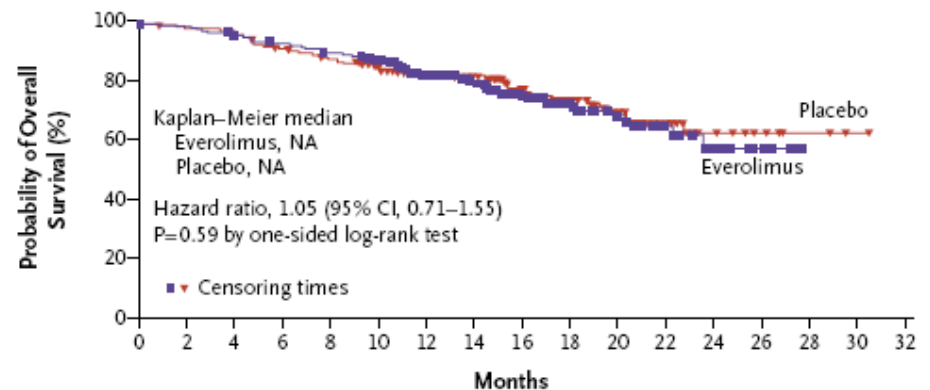
A Progression-free Survival, Local Assessment



B Progression-free Survival, Adjudicated Central Review



D Overall Survival



CONCLUSIONS

Everolimus, as compared with placebo, significantly prolonged progression-free survival among patients with progressive advanced pancreatic neuroendocrine tumors and was associated with a low rate of severe adverse events. (Funded by Novartis Oncology; RADIANT-3 ClinicalTrials.gov number, NCT00510068.)

Glycemic Control in Patients with Insulinoma Treated with Everolimus

Table 1. Characteristics of the Patients

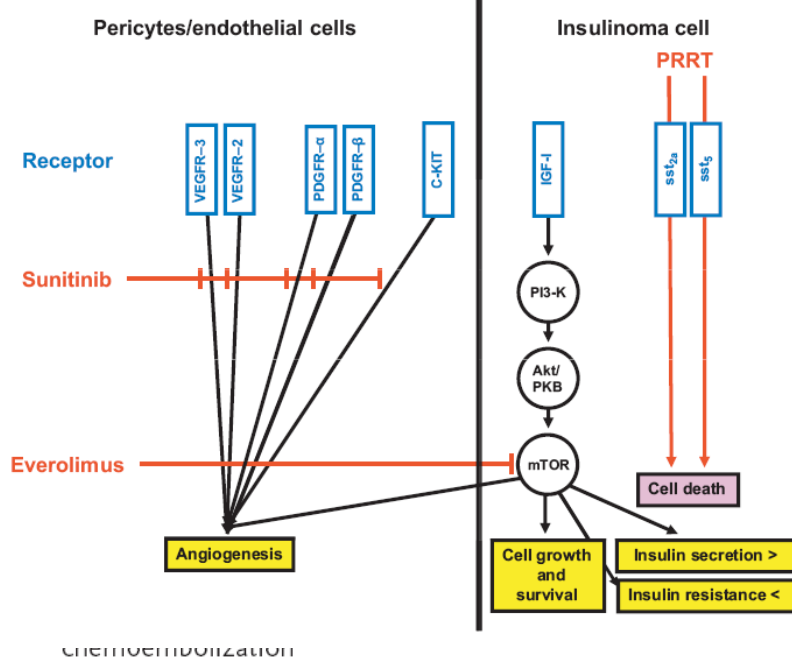
Patient No.	Age (yr)	Sex	Medical Center
-------------	----------	-----	----------------

1	57	F	M.D. Anderson Cancer Center
---	----	---	-----------------------------

2	40	F	M.D. Anderson Cancer Center
---	----	---	-----------------------------

3	22	F	Dana-Farber Cancer Institute
---	----	---	------------------------------

4	66	M	University of California, San Francisco
---	----	---	---



Tumor Response and Progression-free Survival

Partial response for 16 mo

Partial response for 29 mo

Stable disease for >6 mo

Stable disease for >6 mo

Resection of primary tumor, surgical debulking and radiofrequency ablation, temozolomide plus bevacizumab

Intermittent symptomatic hypoglycemia despite use of depot octreotide and diazoxide

Normalization of glucose level; discontinuation of diazoxide

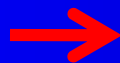
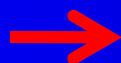
Depot octreotide, streptozocin plus doxorubicin, surgical debulking, FOLFOX plus bevacizumab

Glucose control requiring nocturnal dextrose infusion

Normalization of glucose level; discontinuation of nocturnal dextrose infusions

Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Drug-Related Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients



Adverse Event	Everolimus (N=204)		Placebo (N=203)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
	<i>no. of patients (%)</i>			
Stomatitis*	131 (64)	14 (7)	34 (17)	0
Rash	99 (49)	1 (<1)	21 (10)	0
Diarrhea	69 (34)	7 (3)	20 (10)	0
Fatigue	64 (31)	5 (2)	29 (14)	1 (<1)
Infections†	46 (23)	5 (2)	12 (6)	1 (<1)
Nausea	41 (20)	5 (2)	37 (18)	0
Peripheral edema	41 (20)	1 (<1)	7 (3)	0
Decreased appetite	40 (20)	0	14 (7)	2 (1)
Headache	39 (19)	0	13 (6)	0
Dysgeusia	35 (17)	0	8 (4)	0
Anemia	35 (17)	12 (6)	6 (3)	0
Epistaxis	35 (17)	0	0	0
Pneumonitis‡	35 (17)	5 (2)	0	0
Weight loss	32 (16)	0	9 (4)	0
Vomiting	31 (15)	0	13 (6)	0
Pruritus	30 (15)	0	18 (9)	0
Hyperglycemia	27 (13)	11 (5)	9 (4)	4 (2)
Thrombocytopenia	27 (13)	8 (4)	1 (<1)	0
Asthenia	26 (13)	2 (1)	17 (8)	2 (1)
Nail disorder	24 (12)	1 (<1)	2 (1)	0
Cough	22 (11)	0	4 (2)	0
Pyrexia	22 (11)	0	0	0
Dry skin	21 (10)	0	9 (4)	0

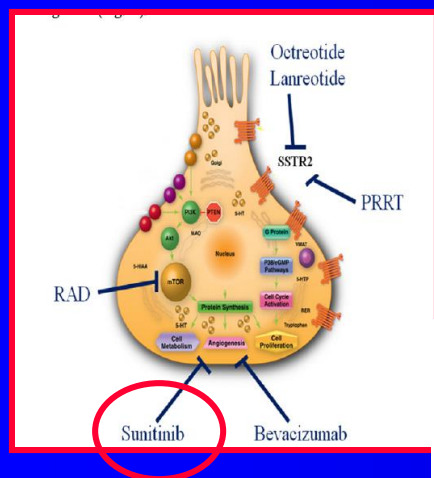
* Included in this category are stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, and tongue ulceration.

† All types of infections are included.

‡ Included in this category are pneumonitis, interstitial lung disease, lung infiltration, and pulmonary fibrosis.

SUNITINIB

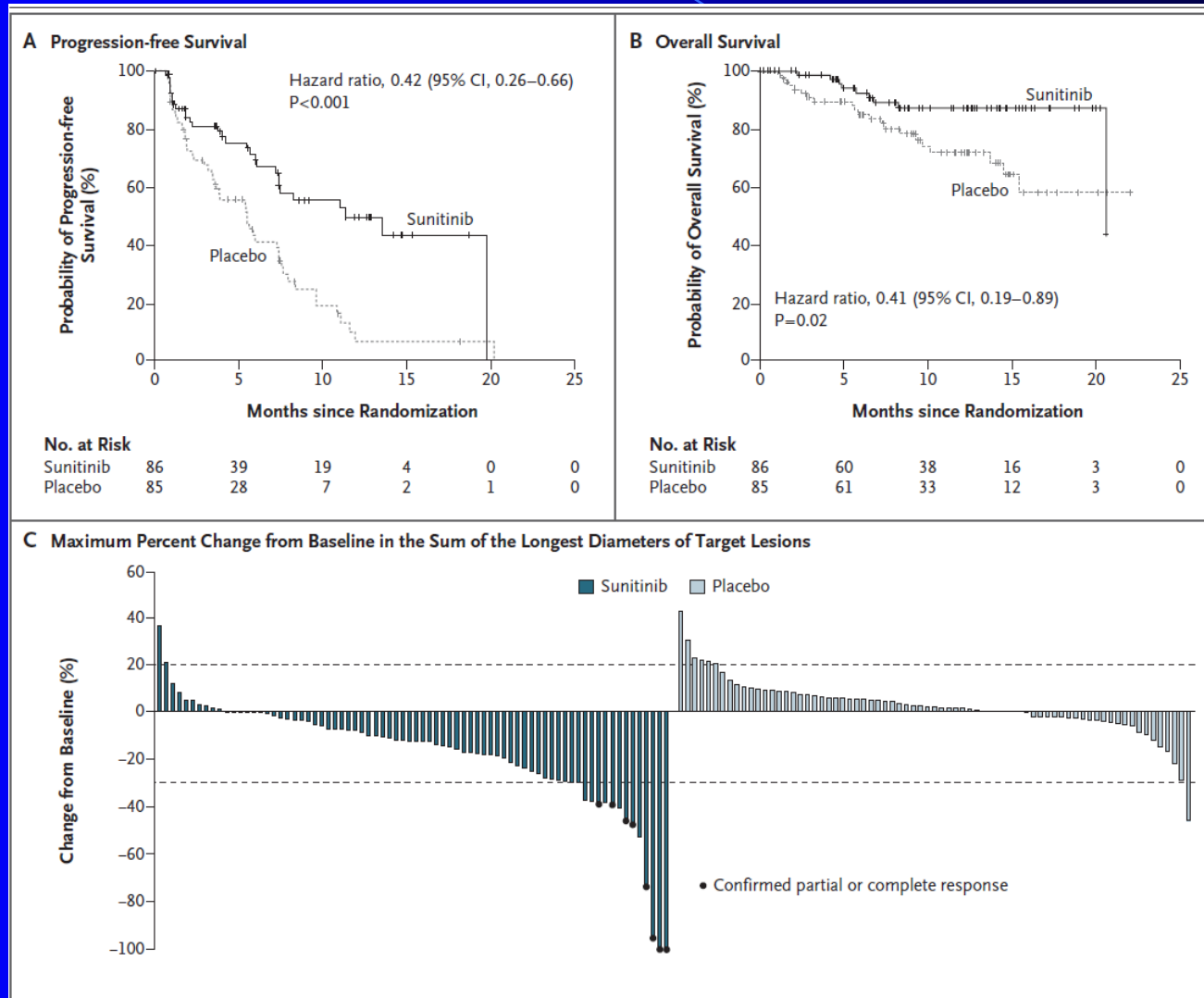
inibisce molteplici recettori delle tirosin chinasi che sono coinvolte nella crescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro



INDICATO per
Tumori neuroendocrini pancreatici ben differenziati, non operabili o metastatici, in progressione di malattia, negli adulti

Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Kaplan-Meier Analysis of Progression-free Survival and Overall Survival in the Intention-to-Treat Population and the Maximum Percent Change from Baseline in the Sum of the Longest Diameters of Target Lesions, According to Patient.



Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Common Adverse Events in the Safety Population

Event	Sunitinib (N = 83)			Placebo (N = 82)		
	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Diarrhea	49 (59)	45 (54)	4 (5)	32 (39)	30 (37)	2 (2)
Nausea	37 (45)	36 (43)	1 (1)	24 (29)	23 (28)	1 (1)
Asthenia	28 (34)	24 (29)	4 (5)	22 (27)	19 (23)	3 (4)
Vomiting	28 (34)	28 (34)	0	25 (30)	23 (28)	2 (2)
Fatigue	27 (32)	23 (28)	4 (5)	22 (27)	15 (18)	7 (8)
Hair-color changes	24 (29)	23 (28)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
Neutropenia	24 (29)	14 (17)	10 (12)	3 (4)	3 (4)	0
Abdominal pain	23 (28)	19 (23)	4 (5)	26 (32)	18 (22)	8 (10)
Hypertension	22 (26)	14 (17)	8 (10)	4 (5)	3 (4)	1 (1)
Palmar-plantar erythro- dysesthesia	19 (23)	14 (17)	5 (6)	2 (2)	2 (2)	0
Anorexia	18 (22)	16 (19)	2 (2)	17 (21)	16 (20)	1 (1)
Stomatitis	18 (22)	15 (18)	3 (4)	2 (2)	2 (2)	0
Dysgeusia	17 (20)	17 (20)	0	4 (5)	4 (5)	0
Epistaxis	17 (20)	16 (19)	1 (1)	4 (5)	4 (5)	0
Headache	15 (18)	15 (18)	0	11 (13)	10 (12)	1 (1)
Insomnia	15 (18)	15 (18)	0	10 (12)	10 (12)	0
Rash	15 (18)	15 (18)	0	4 (5)	4 (5)	0
Thrombocytopenia	14 (17)	11 (13)	3 (4)	4 (5)	4 (5)	0
Mucosal inflammation	13 (16)	12 (14)	1 (1)	6 (7)	6 (7)	0
Weight loss	13 (16)	12 (14)	1 (1)	9 (11)	9 (11)	0
Constipation	12 (14)	12 (14)	0	16 (20)	15 (18)	1 (1)
Back pain	10 (12)	10 (12)	0	14 (17)	10 (12)	4 (5)

* Adverse events were defined on the basis of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0. Events listed are those of any grade that occurred in more than 15% of patients in either group.

Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Studio internazionale di Fase III, multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, che ha coinvolto 171 pazienti con NET pancreatico avanzato trattati con sunitinib in somministrazione orale alla dose di 37,5 mg al giorno

SUNITINIB

Nei pazienti trattati

- migliora la sopravvivenza libera da progressione di malattia
- migliora la sopravvivenza globale
- migliora il tasso di risposta obiettiva

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono stati: neutropenia, stomatite, alterazioni nel colore dei capelli, mal di stomaco, astenia, ipertensione, mancanza di appetito, nausea, vomito e diarrea

NET PANCREATICI E GASTROINTESTINALI

Therapy of Pancreatic NETs

Selection of everolimus or sunitinib

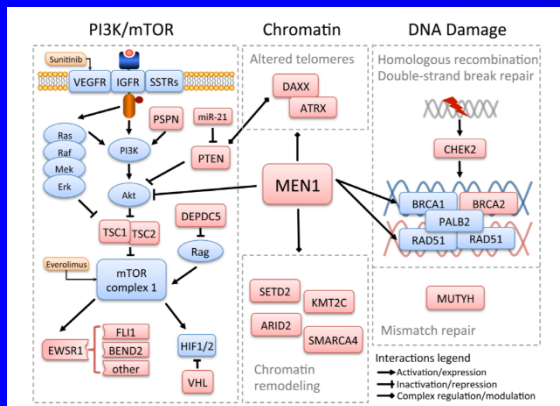
at present

is guided by the toxicity profile of the drugs
everolimus is recommended in metastatic insulinomas to better control hypoglycemia

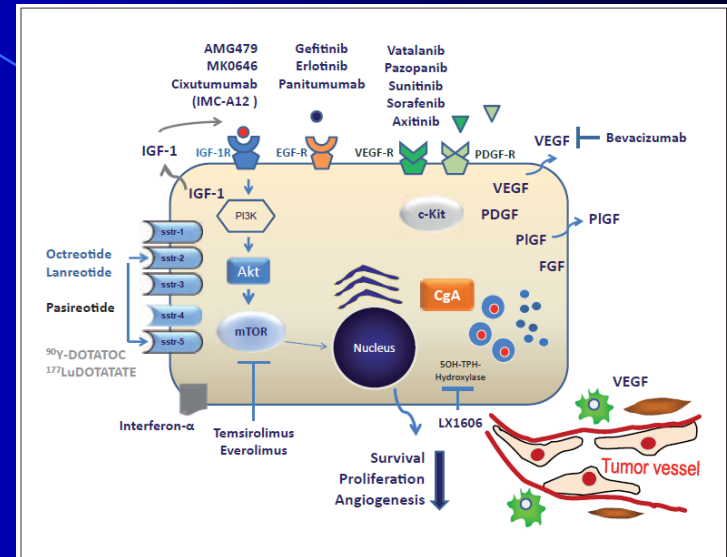
in perspective

it should be guided by the genotype

Outline of main altered pathways in pancreatic neuroendocrine tumours



Targeted therapies in NET focusing on inhibitors of VEGF and mTOR signaling pathways



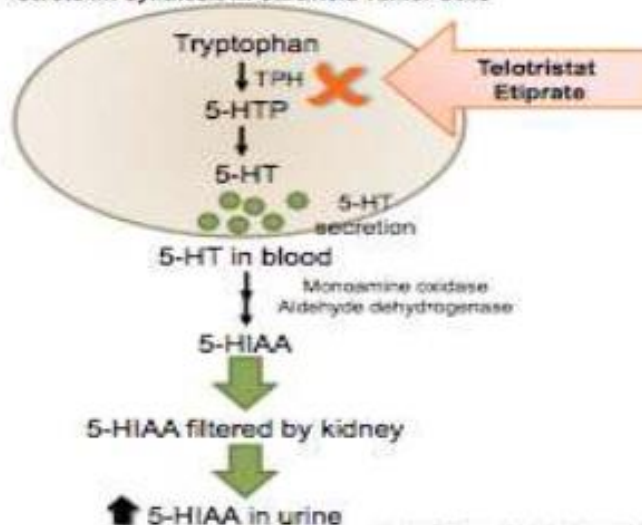
Pavel M. Neuroendocrinology 2013

mutations in MEN1, PDGFR, KIT, or FLT3 → sunitinib
mutations in NF1, PTEN, PI3K, AKT, MTOR, VHL, or TP53 → everolimus

Telotristat Etiprate

A Tryptophan Hydroxylase (TPH) Inhibitor

Serotonin Synthesis in Carcinoid Tumor Cells



Adapted from ref. 5, Figure 44-3

- Telotristat etiprate is a novel oral inhibitor of TPH, the rate-limiting enzyme in serotonin biosynthesis¹
- Two early-stage clinical studies of telotristat etiprate demonstrated a favorable safety profile and evidence of clinical activity in carcinoid syndrome^{2,3}
- Both preclinical and clinical studies suggested that telotristat etiprate is associated with minimal CNS activity⁴⁻³
- Granted Fast Track Status and Orphan Drug Designation⁴

5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid; **5-HT**, serotonin; **5-HTP**, hydroxytryptophan; **CNS**, central nervous system; **TPH**, tryptophan hydroxylase.

1. Liu Q, Yang Q, Sun W, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325:47–55. 2. Kulke MH, O'Donoghie T, Phan A, et al. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:705–714.

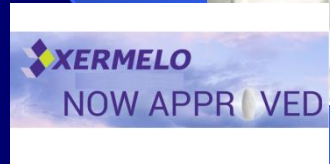
3. Pavel M, Horach D, Caplin M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1511–1519. 4. FDA Orphan Drug Designations. Available at:

<http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/opdlistings/opd/index>. Accessed September 2015. 5. Kronenberg HM, Maimed S, Polonsky KS, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edn. 2008:1823–1824.

TELOTRISTAT

somministrato per via orale, il composto è stato progettato per ridurre la produzione di serotonina nei tumori neuroendocrini attraverso l'inibizione dell'enzima triptofano idrossilasi (TPH), enzima coinvolto nella biosintesi della serotonina.

250 mg per tre volte al giorno, come sola e unica terapia orale in combinazione con gli analoghi della somatostatina (SSA)



Effetti collaterali più comuni: nausea, dolori addominali, affaticamento e aumento della gamma-glutamyl transferasi

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE

Endocrinologo

Nutrizionista

Radiologo

Patologo

Oncologo

Medico Nucleare

Cardiologo

Chirurgo

Pneumologo

Radiologo Interventista

Gastroenterologo

Radioterapista

Infermiere

Farmacista

Laboratorista

Genetista

>> Efficienza
>> Efficacia
>> Sicurezza
>> Risparmio di risorse
>> Soddisfazione
dell'utente