



**Università
degli Studi
di Ferrara**

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

NET TORACICI



NET polmonari



NET del timo



NEN polmonari

Le neoplasie neuroendocrine (NEN) del polmone sono un gruppo eterogeneo di tumori con differenti aspetti morfologici e diversi livelli di aggressività clinica

Rappresentano l'1 - 2 % di tutti i tumori maligni polmonari ed il **10 - 30%** di tutte le neoplasie neuroendocrine

Classificazione

NEN BEN DIFFERENZIATE

IM <2/2/10HPF

IM 2-10/10HPF

NECROSI
ASSENTE

NECROSI
INCOSTANTE/FOCALE

NEN SCARSAMENTE DIFFERENZIATE

IM
>10/10HPF
(mediana

IM >10/10HPF
(mediana 80mm²)

NECROSI
SEMPRE
Estesa intra e/ o extratumorale

CATEGORIA DIAGNOSTICA IN ACCORDO CON OMS 2015

CARCINOIDE
TIPICO

CARCINOIDE
ATIPICO

CARCINOMA
NEUROENDOCRINO
A GRANDI CELLULE

CARCINOMA
NEUROENDOCRINO
A PICCOLE CELLULE



BASSO
GRADO



GRADO
INTERMEDIO



ALTO GRADO

NELL'ATTUALE CLASSIFICAZIONE DEI NET POLMONARI NON
È ACCETTATO UN SISTEMA DI "GRADING" A TRE LIVELLI
(G1, G2, G3)

Ki67% è una valutazione consigliata, ma non ritenuta indispensabile ai fini diagnostici e prognostici nei NEN polmonari

Possibilità di usare il Ki-67 come criterio prognostico nell'ambito dei carcinoidi, mentre non vi sono dati in tale senso nei NEC scarsamente differenziati

Epidemiologia

- Aumento di incidenza di CT e CA, dovuto sia ad una migliorata consapevolezza diagnostica che all'uso sistematico delle colorazioni immuno-istochimiche
- L'incidenza dei SCLC è in declino, verosimilmente per la progressiva riduzione dell'abitudine tabagica
- Dati epidemiologici sui LCNEC scarseggiano, ma essi appaiono sempre più frequentemente diagnosticati

Caratteristiche clinico-patologiche delle NEN polmonari

		CT	CA	LCNEC	SCLC
Età	Media	45 anni*	55 anni	65	65
	Decade	IV-V	V-VI	VI-VII	VI-VII
Sesso		F>M	M>F	M>F	M>F
Prevalenza		1-2%	0.2%	3%	15%
Fumo		No fumatori	Correnti o ex-fumatori	Fumatori	Fumatori
Associazione con MEN 1		5%	Molto rara	Assente	Assente
Metastasi		10-15%	45-50%	50-70%	>80%
Grado		Basso	Intermedio	Alto	Alto
Morfologia		Ben differenziata	Ben differenziata	Poco differenziata	Poco differenziata
Mitosi per 2 mm ²		<2	2-10	>10 (mediana 70)	> 10 (mediana 80)
Necrosi		Assente	Presente (focale)	Presente (estesa)	Presente (estesa)

CT: carcinoide tipico; CA: carcinoide atipico; LCNEC: carcinoma neuroendocrino a grandi cellule; SCLC: carcinoma neuroendocrino a piccole cellule; * in età infantile i CT prevalgono sui CA.

Stadiazione TNM (UICC/AJCC, 8° edizione 2017)

T (Tumore primitivo)	
T0	Assenza di tumore primitivo
– Tis	Carcinoma in situ (squamoso o adenocarcinoma)
T1	Tumore ≤ 3 cm
– T1a(mi)	Adenocarcinoma minimamente invasivo
– T1a	Tumore superficiale confinato alla parete della trachea o dei bronchi
– T1a	Tumore ≤ 1 cm
– T1b	Tumore > 1 ma ≤ 2 cm
– T1c	Tumore > 2 ma ≤ 3 cm
T2	Tumore > 3 ma ≤ 5 cm o interessante la pleura viscerale o un bronco principale (ma non la carena) o associato ad atelettasia che si estende alla regione ilare.
– T2a	Tumore > 3 ma ≤ 4 cm
– T2b	Tumore > 4 ma ≤ 5 cm
T3	Tumore > 5 ma ≤ 7 cm o interessante la parete toracica, il pericardio, il nervo frenico o caratterizzato dalla presenza di nodulo/i nello stesso lobo.
T4	Tumore > 7 cm o interessante il mediastino, il diaframma, il cuore, i grandi vasi, il nervo laringeo ricorrente, la carena, la trachea, l'esofago, la colonna vertebrale oppure caratterizzato dalla presenza di nodulo/i in un lobo differente omolaterale.
N (Linfonodi Regionali)	
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ai linfonodi polmonari omolaterali o ilari
N2	Metastasi ai linfonodi mediastinici o sottocarenali omolaterali
N3	Metastasi ai linfonodi mediastinici od ilari controlaterali o ai linfonodi sovraclaveari.
M (Metastasi a distanza)	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Versamento pleurico o pericardico maligno o noduli pleurici o pericardici Noduli polmonari in un lobo controlaterale
M1b	Singola metastasi extratoracica
M1c	Multiple metastasi extratoraciche (≥ 1 organo)

Stadiazione TNM (UICC/AJCC, 8° edizione 2017)

Raggruppamento in stadi VIII Edizione [45]			
Stadio	T	N	M
Stadio IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadio IA2	T1b	N0	M0
Stadio IA3	T1c	N0	M0
Stadio IB			
Stadio IIA	T2b	N0	M0
Stadio IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
Stadio IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stadio IVA	Qualunque T	Qualunque N	M1a
	Qualunque T	Qualunque N	M1b
Stadio IVB	Qualunque T	Qualunque N	M1c

CLINICA

Neoplasie Endobronchiali (3/4 dei casi)

Sintomatiche nel 90% dei casi

→ Emottisi, tosse, dolore toracico, febbre, polmoniti ostruttive ricorrenti

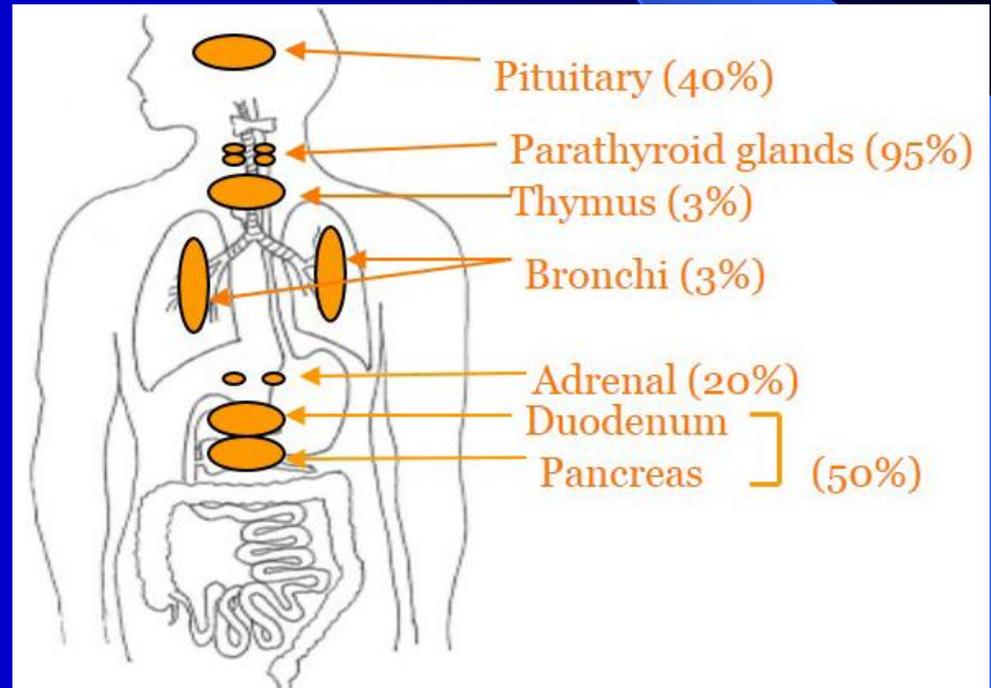
Neoplasie Periferiche (1/4 dei casi)

Asintomatiche

60% dei casi interessano il polmone destro (lobo medio)

- Sporadiche
- Familiari (MEN I)

LOH 11q13



DIAGNOSI

Table 2. Diagnosis bronchial NET

Clinical symptoms bronchial NET

Hemoptysis, cough, recurrent pulmonary infections, wheezing

Carcinoid syndrome } Rare
Cushing's syndrome }

Clinical symptoms thymic NET

Chest discomfort, superior vena cava syndrome, stridor, Cushing's syndrome, acromegaly

Pathology

Histopathology

Immunohistochemistry (chromogranin A, synaptophysin, CD56, Ki-67)

Biochemistry (specific)

p-Chromogranin A, p-NSE, u-5HIAA, [²⁵I]-cortisol, p-ACTH, p-GHRH, IGF-1]

Imaging

Multislice CT scan

¹¹¹In-DTPA-scintigraphy: (Octreoscan[®])

PET: ⁶⁸Ga-DOTATATE, FDG

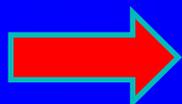
Bronchoscopy

Genetic screening

MEN-1 genetic screening when suspected

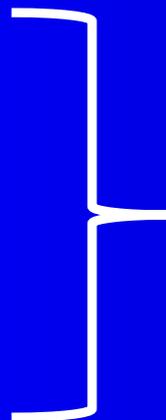
^aClinical symptoms suggesting Cushing's syndrome alt acromegaly.

NSE, neuron-specific enolase; 5HIAA, 5-hydroxy indol acetic acid.

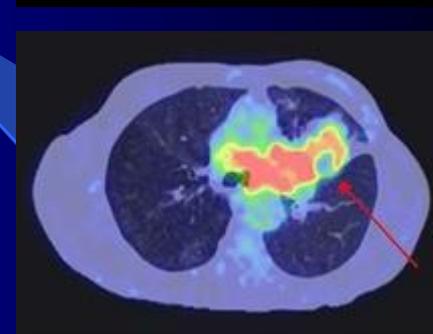
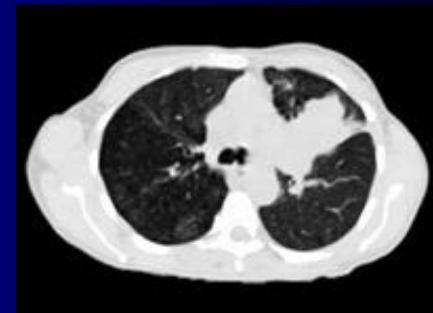


INDAGINI STRUMENTALI

- Rx
- TC
- RMN



informazioni di tipo
ANATOMICO
(sede e dimensioni
del tumore, rapporto
con le strutture
circostanti)



- Scintigrafia con ^{111}In -pentetreotide
- PET/TC con ^{68}Ga -DOTATOC



informazioni di tipo
FUNZIONALE
(espressione dei
recettori della
somatostatina)

- PET CON ^{18}F -FDG

Valore prognostico

Fino all'80% dei NET esprime i recettori SSTR2 e SSTR5, rendendo possibile la diagnostica per immagini con analoghi radiomarcanti della somatostatina.

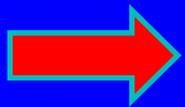
Le indicazioni cliniche sono:

- localizzazione del tumore primitivo
- stadiazione
- ristadiatione (rilievo della malattia residua, recidiva o in progressione)
- valutazione dello stato funzionale dei recettori SSTR2 (i pazienti con intensa positività hanno maggiore probabilità di rispondere alla terapia con analoghi)
- selezione dei pazienti per la terapia radiorecettoriale
- monitoraggio della risposta alla terapia



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

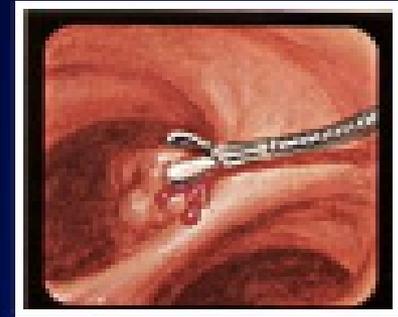


DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA

Broncoscopia con biopsia
bronchiale/transtoracica
tipizzazione e stadiazione

Brushing e lavaggio broncoalveolare
bassa sensibilità e specificità

Biopsia
endobronchiale



Spazzolamento



Lavaggio
bronchiale



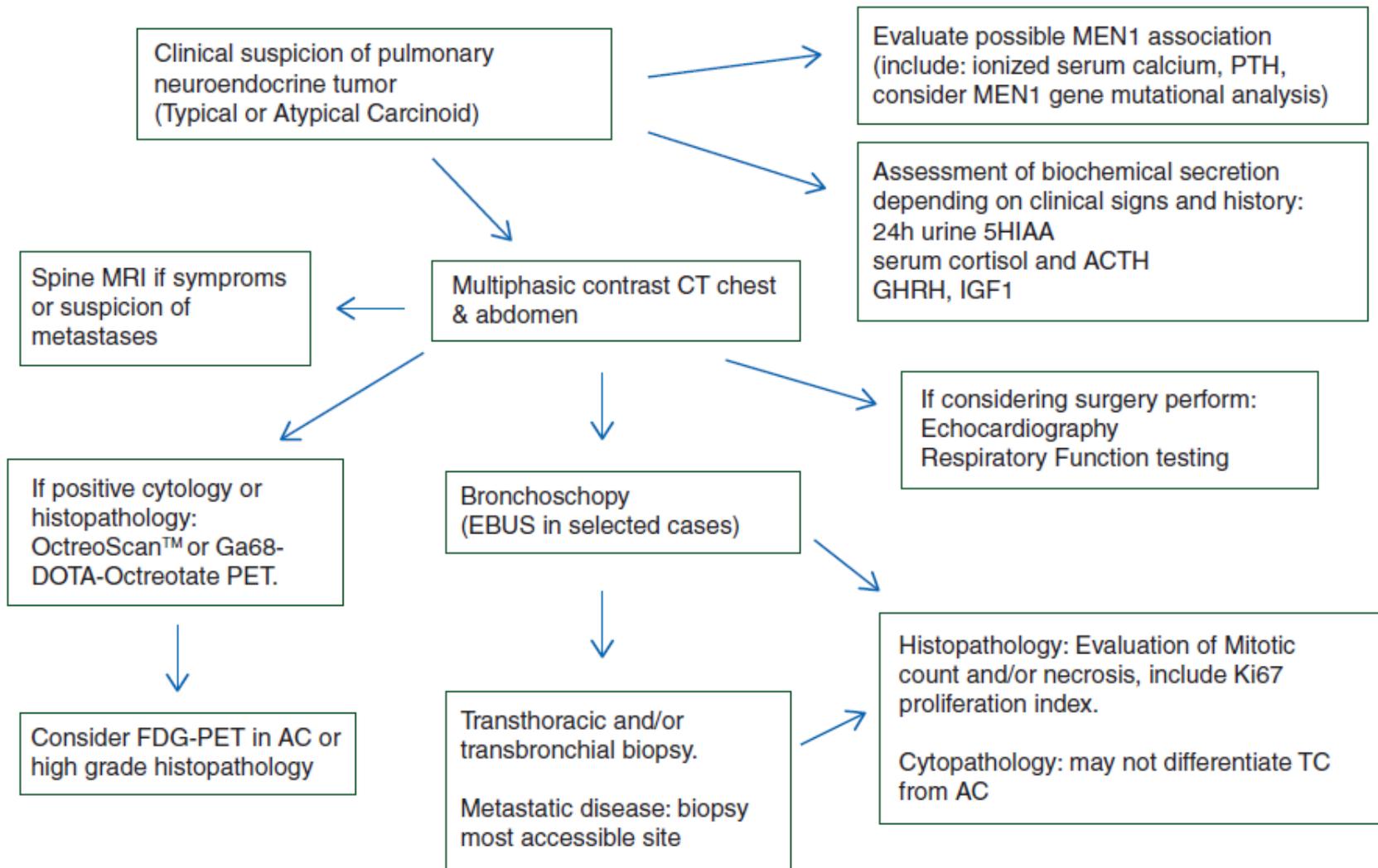


Figure 1. Algorithm for diagnosis of pulmonary neuroendocrine tumor.

NET TORACICI



NET polmonari



NET del timo



NEN del timo

- Molto rare (<1 caso/100000 abitanti/anno)
- 2-5% di tutte le neoplasie timiche, 2% di tutte le neoplasia mediastiniche
 - M>F (3:1)
- 25% si rinvengono in MEN1, ma solo l'1-8% di tali pazienti sviluppa NET del timo

- L'attuale classificazione segue i criteri dell'OMS 2015 con una terminologia e criteri diagnostici che si sovrappongono a quelli delle NEN polmonari
- La maggior parte delle NEN timiche appartiene alla categoria intermedia di CA
- I CT e CA timici hanno un atteggiamento biologico *più aggressivo* rispetto alla controparte polmonare (verosimilmente dovuto alla difficoltà di diagnosi precoce e alla maggiore frequenza di associazione con MEN1)
- Fino al 30% dei pazienti con NEN del timo presentano metastasi già all'esordio della malattia (fegato, encefalo, ossa, distretto testa-collo)

- **Biologicamente inattive**

Sintomi loco-regionali (“effetto massa”) e/o sistemici

→ tosse, toracoalgia, dispnea, calo ponderale, febbre, sindrome da compressione venosa

- **Biologicamente attive**

Sindrome di Cushing (1/3 dei casi)

Miastenia gravis (rara)

Sindrome da carcinoide (molto rara)

- In circa il 30% dei casi i pazienti sono asintomatici e la diagnosi è incidentale nel corso di indagini di imaging condotte per altri scopi

TERAPIA

EFFICACIA

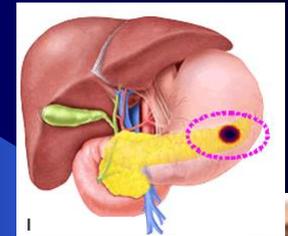
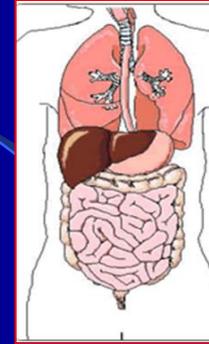


SICUREZZA

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



Opzioni terapeutiche

1) TERAPIA CHIRURGICA DEL TUMORE PRIMITIVO E DELLE METASTASI

2) TERAPIE LOCO REGIONALI (TRATTAMENTO DELLE METASTASI)

Terapia interstiziale (radiofrequenza)

Terapie endovascolari (embolizzazione, chemioembolizzazione e radioembolizzazione)

Irradiazione delle metastasi ossee

3) TERAPIA MEDICA

Analoghi della somatostatina

Interferone α

Inibitori di m-TOR (Everolimus)

Inibitori VEGF (Sunitinib)

Chemioterapia

4) TERAPIA RADIOMETABOLICA

Analoghi della somatostatina marcati con ^{177}Lu / ^{90}Y

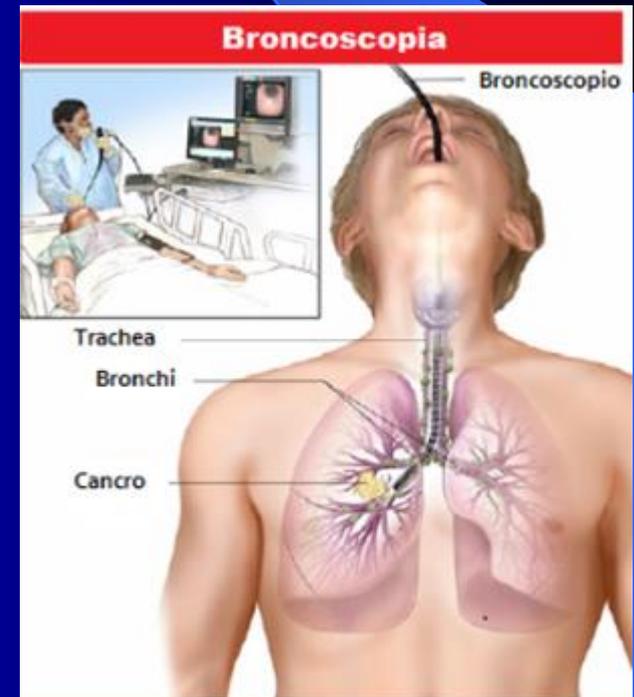


TERAPIA CHIRURGICA

- Rappresenta la terapia migliore (quando possibile) e l'unica opzione potenzialmente curativa
- Il tipo di approccio dipende da tipo, localizzazione e dimensione della neoplasia
- ✓ Tecnica chirurgica di scelta → lobectomia o sleeve resection
- ✓ Pneumonectomia dovrebbe essere evitata eccetto in casi selezionati
- Dovrebbe essere eseguita una linfadenectomia radicale poiché metastasi linfonodali possono essere presenti fino al 25% dei casi di CT e >50% nei CA

La resezione broncoscopica dovrebbe essere considerata:

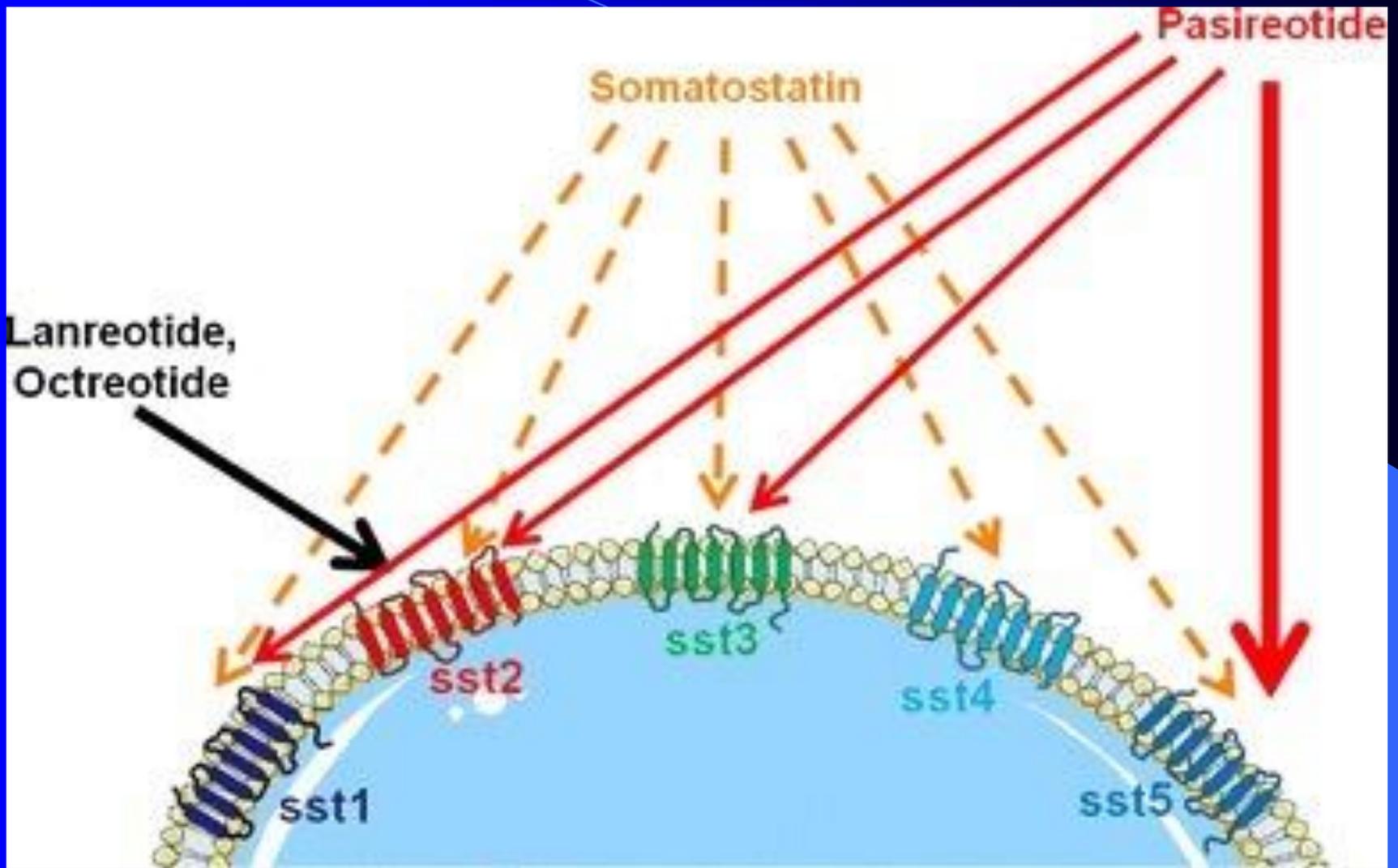
- ✓ per la disostruzione palliativa
- ✓ quale trattamento neoadiuvante al successivo trattamento chirurgico radicale
- ✓ quale opzione terapeutica in alternativa alla chirurgia toracica per i carcinoidi polmonari a sviluppo esclusivamente endoluminale, che non infiltrino la sottomucosa, senza evidenza di linfadenopatie mediastiniche, con base d'impianto piccola e di volume inferiore ai 5 cm.



TERAPIA MEDICA

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA:

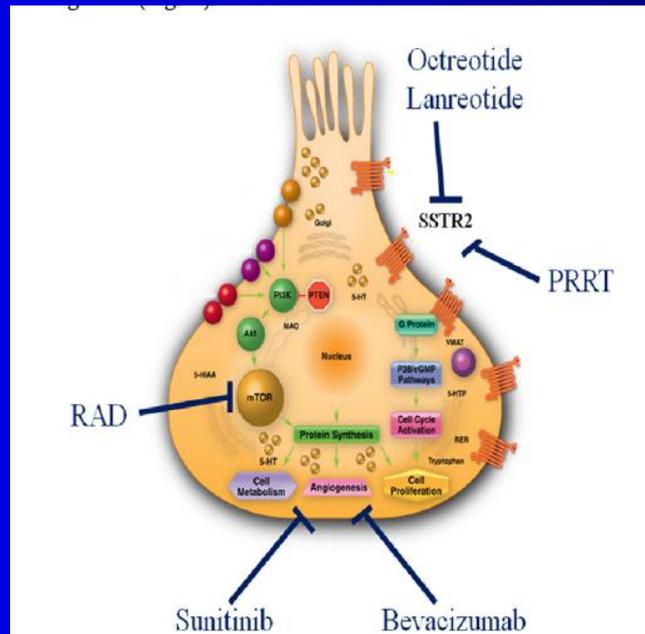
- inibizione della secrezione ormonale
- soppressione del rilascio di fattori di crescita insulino-simili
- modulazione negativa dell'angiogenesi
- incremento del processo di apoptosi del tessuto tumorale.



FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE:

Costituiscono la nuova frontiera terapeutica, in quanto capaci di agire direttamente a livello di specifici bersagli cellulari.

- **Everolimus:** inibitore selettivo della proteina mTOR
- **Sunitinib:** inibitore di molteplici recettori delle tirosin chinasi (RTK)



CHEMIOTERAPIA

- Data la loro bassa attività proliferativa, i carcinoidi sono da ritenersi in generale neoplasie chemio-resistenti.
- Tale trattamento è riservato ai casi di malattia inoperabile, localmente avanzata e/o metastatica in rapida progressione, in pz sintomatici, con alto carico di malattia.
- Non esiste uno schema standard. I regimi di polichemioterapia hanno mostrato maggiore attività.
- Il trattamento standard dei pazienti con SCLC e LCNEC è rappresentato dalla chemioterapia e dalla radioterapia (regimi contenenti sali di platino ed etoposide sono i più utilizzati sia nello stadio limitato che nella malattia estesa).

➔ TERAPIA RADIOMETABOLICA

con peptidi SSA opportunamente radiomarcati con isotopi (**^{177}Lu / ^{90}Y**), che irradiano selettivamente le cellule tumorali dotate di recettore per la somatostatina, con conseguente danneggiamento del loro DNA ed apoptosi cellulare

