

CONGRESSO MIRAGE

Tumori neuroendocrini: uno sguardo al futuro

Dalla caratterizzazione clinica alla medicina di precisione

Profilo clinico dei pazienti con tumore neuroendocrino

Alessandra Piccione

Unità di Messina

INQUADRAMENTO

Le NEN: tumori rari ma in crescita

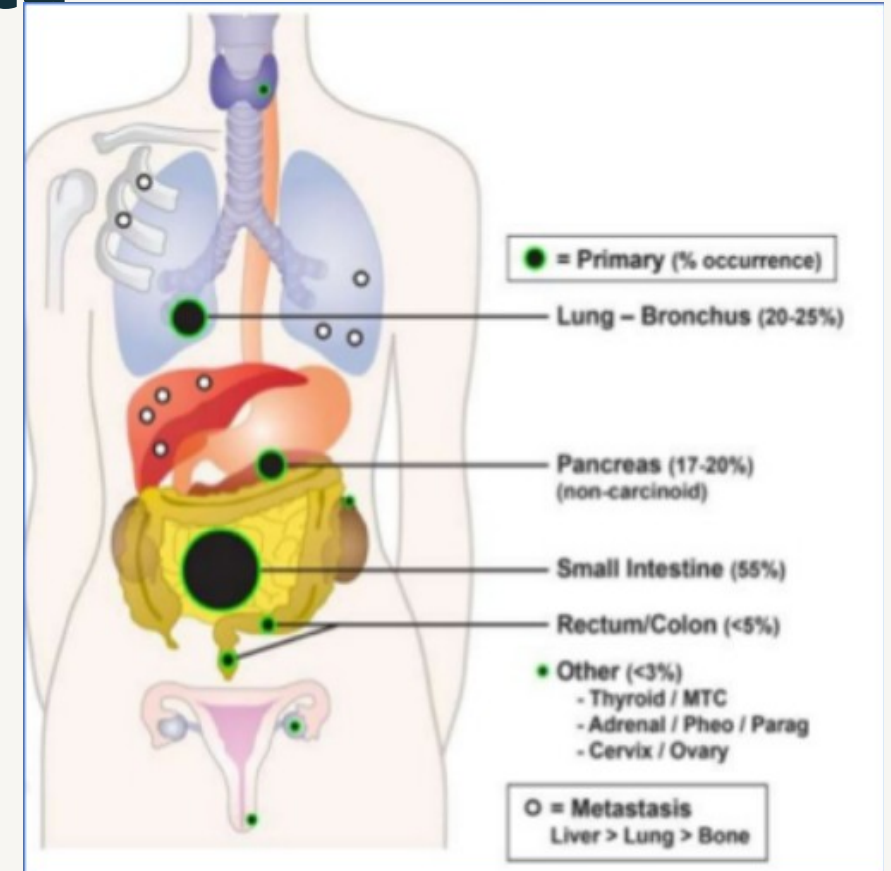
- Originano dal sistema neuroendocrino diffuso: possono insorgere in qualsiasi distretto
- **Sedi principali:** tratto gastro-entero-pancreatico e bronco-polmonare
- Per lo più ben differenziate e a crescita lenta, quindi prevalenza elevata
- Incidenza in aumento: diagnostica più accurata, endoscopia, possibili fattori ambientali
- Gestione in centri esperti con team multidisciplinare

< 6 / 100.000

nuovi casi l'anno: **malattia rara**

Diagnosi tardiva

spesso la malattia è già metastatica



Come si classificano le GEP-NEN

1

Sede

Organo di origine del
tumore primitivo

2

Differenziazione morfologica

Ben differenziate o
scarsamente
differenziate

3

Grading prognostico

NET G1, NET G2, NET
G3 e NEC

4

Stadio

Sistema TNM, specifico
per sede

INQUADRAMENTO

Classificazione per sede



INQUADRAMENTO

Classificazione WHO

GEP-NEN · WHO 2022

Categoria	Differenziazione	Ki-67	Mitosi /2 mm ²
NET G1	Ben differenziato	< 3%	< 2
NET G2	Ben differenziato	3–20%	2–20
NET G3	Ben differenziato	> 20%	> 20
NEC	Scarsamente differenziato	> 20%	> 20

NEC a piccole o grandi cellule · MiNEN: neoplasie miste, ciascuna componente ≥ 30%

BP-NEN · WHO 2021

Categoria	Differenziazione	Mitosi*	Necrosi
Carcinoide tipico	Ben differenziato	< 2	Assente
Carcinoide atipico	Ben differenziato	2–10	Focale
LCNEC	Scarsamente differenziato	> 10	Presente
Microcitoma (SCLC)	Scarsamente differenziato	> 10	Presente

*Per 2 mm² · Il Ki-67 non definisce il grado, ma è utile sulle piccole biopsie

NET G3 ≠ NEC: pur con Ki-67 elevato, differiscono per biologia, risposta alle terapie e prognosi

INQUADRAMENTO

Marcatori per la caratterizzazione

Ruolo del marcatore	Tipo di marcatore
Diagnostico di NEN	Sinaptofisina (SIN), cromogranina A (CgA)
Distribuzione nei NET	SIN e CgA espresse nel 100% delle cellule neoplastiche
Distribuzione nei NEC	SIN nel 100% delle cellule; CgA in meno del 100%
Indicativo di sede primitive*	CDX2, Islet1 (ISL1), TTF1
Prognostico (grading)	Ki-67
Predittivo (terapia con analoghi della somatostatina)	Recettore della somatostatina sottotipo 2A (SST2A)
Genetico	MEN1, VHL, TSC1, TSC2, NF1, CDKN1B

* solo nei NET: nei NEC l'espressione è variabile

INQUADRAMENTO

Caratteristiche cliniche

Non funzionanti
~ 70–90%

Diagnosi incidentale o per effetto massa, spesso tardiva

Funzionanti
~ 10–30%

Sindromi da ipersecrezione ormonale, che orientano verso la sede (Tabella 1).

Sporadiche ed ereditarie

Per lo più sporadiche; ereditarie: MEN1, MEN2, VHL, NF1, sclerosi tuberosa

Tabella 1 · Forme funzionanti: sindrome ed esami biochimici

Sindrome	Sede tipica	Esami biochimici
Sindrome da carcinoide	Piccolo intestino (con metastasi epatiche)	5-HIAA urinario
Insulinoma	Pancreas	Glicemia, insulina, peptide C (test del digiuno)
Gastrinoma (Zollinger-Ellison)	Duodeno, pancreas	Gastrinemia a digiuno, pH gastrico
VIPoma	Pancreas	VIP sierico
Glucagonoma	Pancreas	Glucagone sierico

CgA plasmatica : principale marker generico

Imaging morfologico e funzionale

Morfologico

- **TC** torace-addome-pelvi con mdc : stadiazione e follow-up
- **RM con DWI**
- **Ecoendoscopia**: pancreas e duodeno, con prelievo

Funzionale

- **PET/TC 68Ga-SST**: prima scelta; stadiazione, primitivo occulto, selezione per SSA e PRRT
- **PET/TC 18F-FDG**: G3, G2 con Ki-67 elevato, NEC; valore prognostico
- **PET/TC 18F-DOPA**: scarsa espressione dei SST (feocromocitoma, carcinoma midollare)
- **MIBG**: per feocromocitomi, paraganglioma e neuroblastoma

Sedi più frequenti di metastasi : fegato (70-82%), polmoni (9-15%)

INQUADRAMENTO

Strategie terapeutiche

La scelta dipende da biologia del tumore, Ki-67, stadio, carico metastatico e sede.

Malattia localizzata

Endoscopia: lesioni piccole e indolenti (gastriche, rettali)

Chirurgia: malattia localizzata, sottotipi a rischio più alto, metastasi resecabili

Follow-up prolungato, anche per molti anni

Malattia avanzata

Opzione	
Analoghi della somatostatina	NET ben differenziati, effetto antiproliferativo
Terapia radiorecettoriale	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE nei NET SSTR-positivi (in progressione; in prima linea nei G2-G3 GEP)
Target therapy	Everolimus (NET pancreatici, polmonari e GI); sunitinib (NET pancreatici), Cabozantinib
Chemioterapia	Platino-etoposide prima linea nei NEC/alto grado; capecitabina-temozolomide (CAPTEM) nei NET pancreatici.

LA NOSTRA CASISTICA

I pazienti del nostro reparto

22 pazienti con NEN analizzati

25 arruolati in 12 mesi · esclusi 3: 2 per ritiro del consenso, 1 portatore MEN1 senza tumore (in sorveglianza)

44 anni

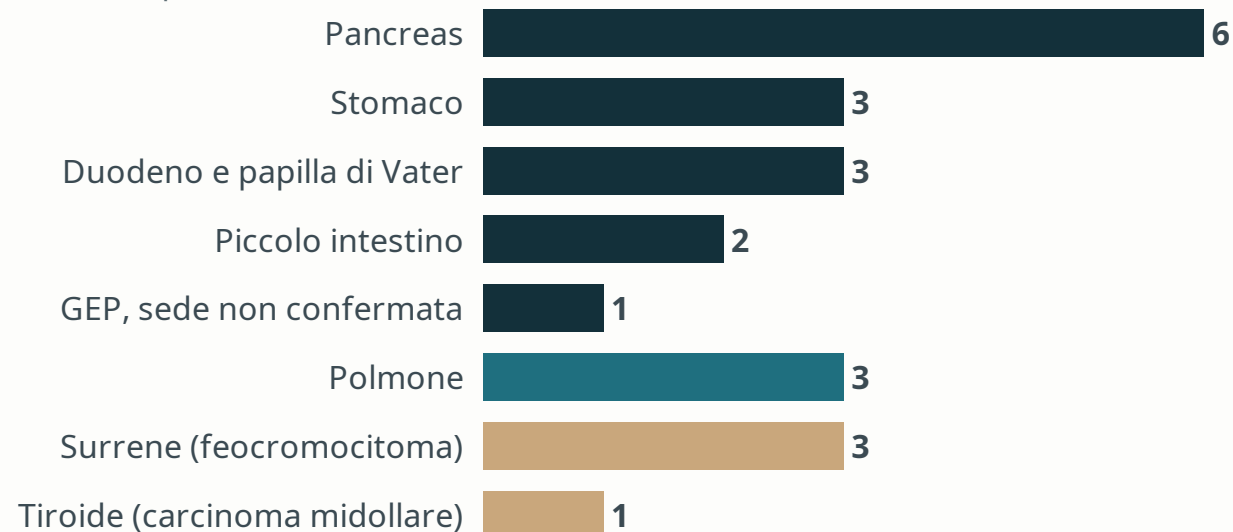
età mediana (range 17-80)

12 F · 10 M

distribuzione per sesso

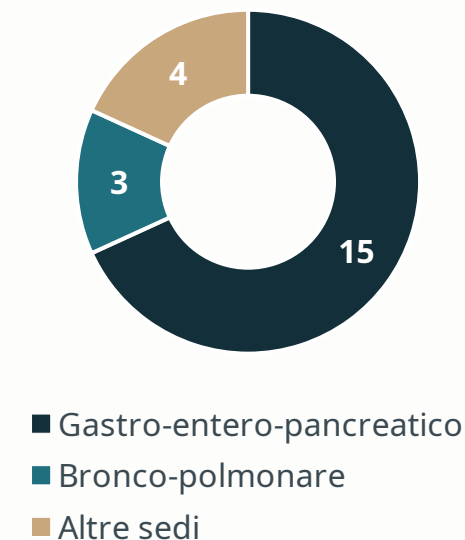
Sede primitiva

numero di pazienti



Per distretto

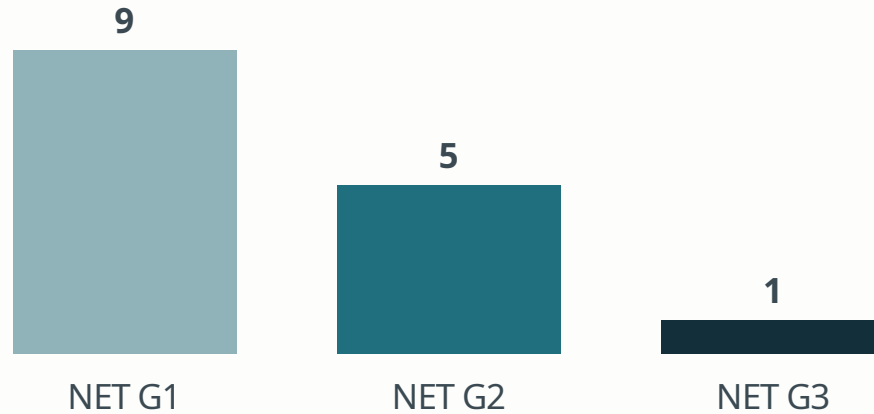
GEP 68% · BP 14% · altre 18%



Istologia e stadio alla diagnosi

Grading delle GEP-NEN

15 pazienti · grado alla diagnosi, OMS 2022



1 NET G2 (Ki-67 15–20%) → G3 su metastasi (Ki-67 26%)

Bronco-polmonari (3)

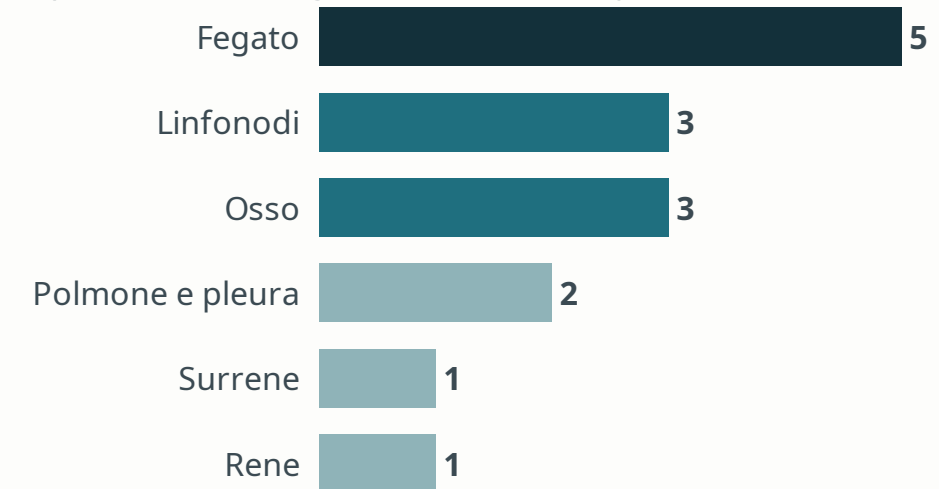
- 1 carcinoide tipico
- 1 carcinoide NOS, Ki-67 10%
diagnosi iniziale di microcitoma, rivista
- 1 NEC a piccole cellule, Ki-67 80%

5 su 22 · 23%

metastatici alla diagnosi (+2 nel follow-up)
registri SEER: 27% (Dasari, JAMA Oncol 2017)

Sedi di metastasi

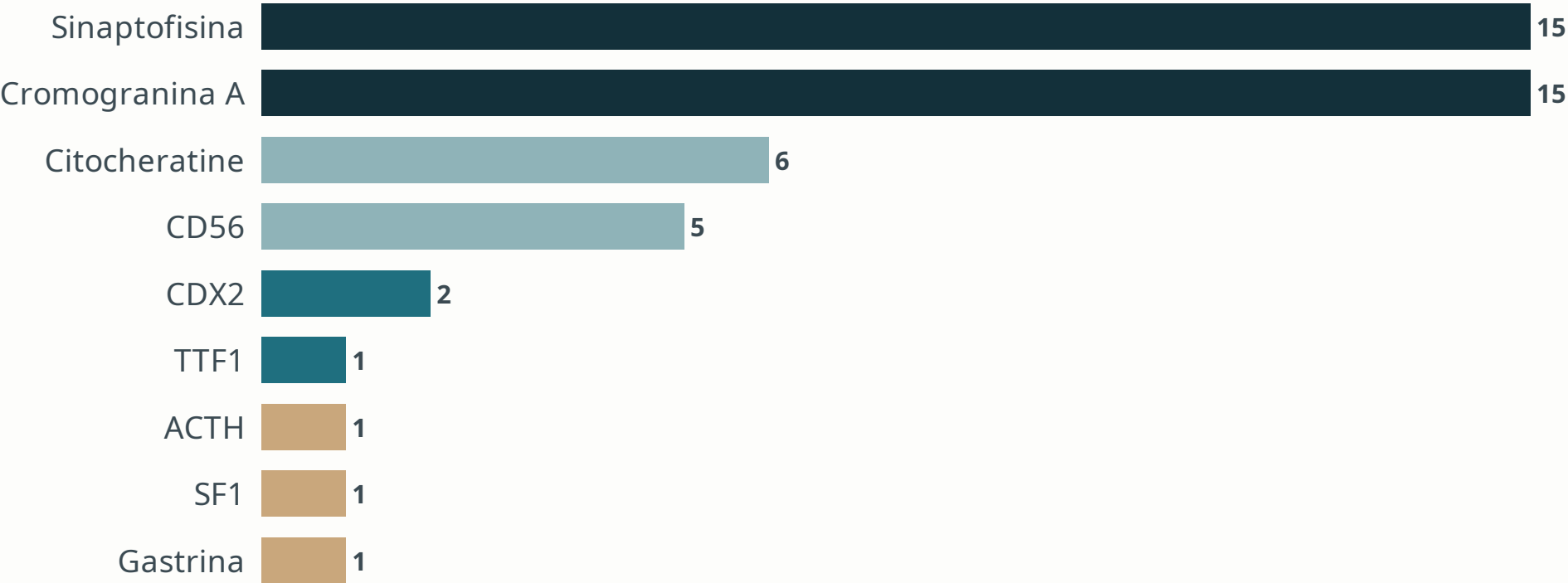
7 pazienti: 5 alla diagnosi + 2 nel follow-up



Immunohistochimica

Marcatori valutati

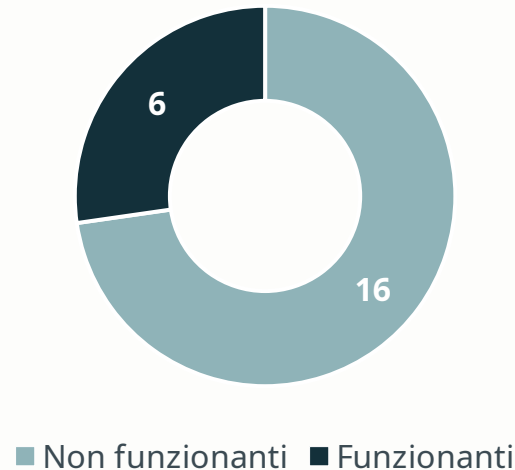
numero di pazienti · dato disponibile in 15 su 22 · sinaptofisina e cromogranina A positive nella maggior parte dei pazienti



Profilo clinico: funzionalità e forme ereditarie

Funzionalità

22 pazienti

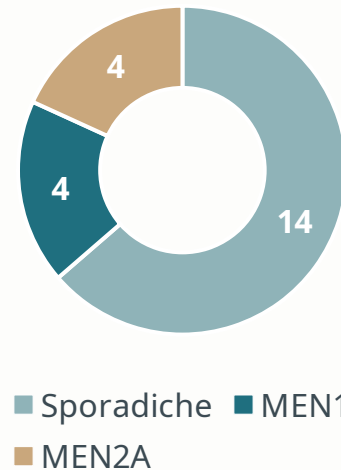


6 funzionanti (27%)

- 3 secrezioni ectopiche di ACTH
- 3 insulinomi (2 pregressi, in MEN1)

Forme ereditarie

8 su 22 · 36% (+1 portatore MEN1)



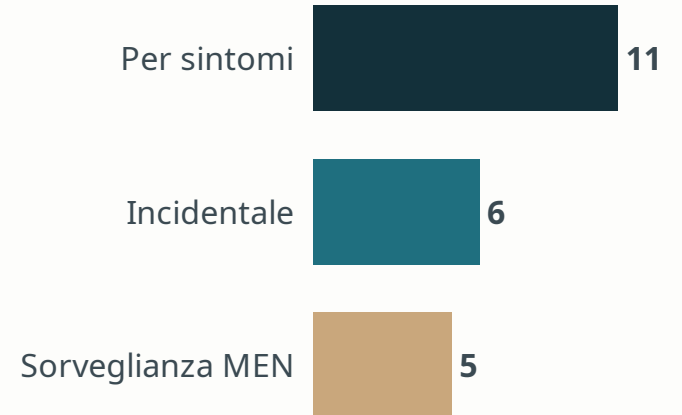
Età mediana alla diagnosi

28 anni nelle ereditarie

62 anni nelle sporadiche

Modalità di diagnosi

numero di pazienti



5 delle 8 forme ereditarie

sono state diagnosticate durante la sorveglianza

Percorso diagnostico-terapeutico ed esiti

Imaging funzionale

cosa ha mostrato · pazienti valutati

16/17

PET 68Ga-SST positiva

Eseguita in tutte le 15 GEP-NEN, sempre positiva: base per SSA (13 pazienti) e PRRT (2)

11/12

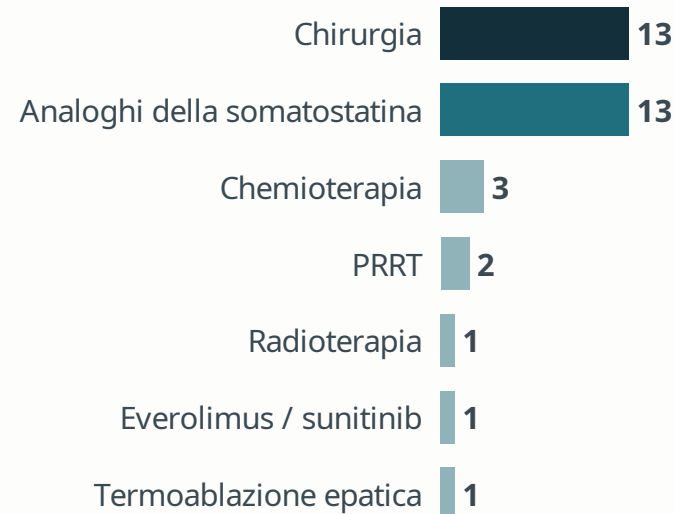
PET-FDG positiva

Anche in 5 NET G1 (2 metastatici) e nel carcinoide NOS, negativo al gallio

Scintigrafia MIBG nei 4 pazienti con MEN2A

Trattamenti

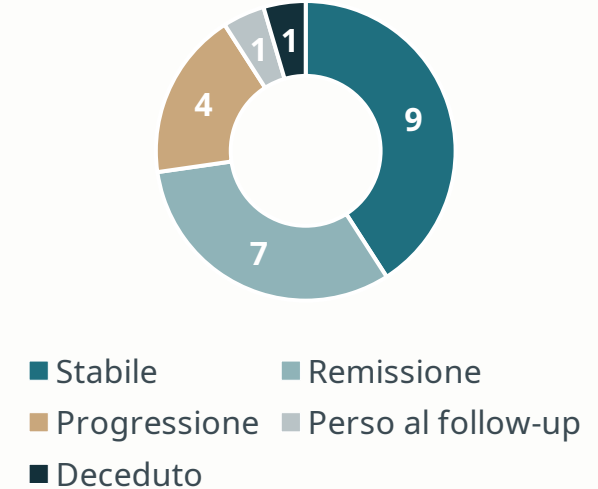
numero di pazienti



Solo biopsia in 9 pazienti (41%)

Stato di malattia

all'ultima valutazione · 22 pazienti



Follow-up di durata variabile; per alcuni pazienti non disponibile

CONCLUSIONI

Cosa ci dice la nostra casistica

1

NEN eterogenee: serve una caratterizzazione completa

Sede, differenziazione, grado e stadio (OMS, AIOM). Nei nostri 22 pazienti: GEP 68%, dai NET G1 al microcitoma, e forme funzionanti rare come l'ACTH ectopico (3 casi).

2

Le forme ereditarie non sono rare

36% dei pazienti (4 MEN1, 4 MEN2A), più un portatore MEN1 in sorveglianza: la valutazione genetica va cercata attivamente ed estesa ai familiari.

3

La sorveglianza anticipa la diagnosi

5 forme ereditarie su 8 diagnosticate ai controlli; età mediana 28 vs 62 anni. Metastatici alla diagnosi: 23%, in linea con i registri SEER (27%).

4

Istologia e imaging funzionale guidano la terapia

Sinaptofisina e CgA positive nella maggior parte dei pazienti (15/22); PET 68Ga positiva in 16/17, base per SSA e PRRT; FDG positiva anche in 5 NET G1.

Prospettive: verso la medicina di precisione

5 Un team multidisciplinare

Gestione in centri esperti, con endocrinologo, oncologo, chirurgo, patologo, radiologo, medico nucleare e genetista coinvolti fin dalla diagnosi.

6 Nuovi biomarcatori

I marcatori attuali, come la CgA, hanno limiti: servono marcatori circolanti e molecolari affidabili per diagnosi, prognosi e risposta alla terapia.

7 Medicina di precisione

Dalla teranostica, già realtà clinica, alla profilazione molecolare: la terapia giusta per ogni paziente.

8 Dati raccolti e condivisi

Registri e reti come MIRAGE per costruire casistiche più ampie e generare evidenze su tumori rari.

CONGRESSO MIRAGE

Tumori neuroendocrini: uno sguardo al futuro

Grazie per l'attenzione!

Un ringraziamento a tutto il gruppo MIRAGE

Alessandra Piccione

Unità di Messina

