

NEN PRECEPTORSHIP

LA PRATICA CLINICA NELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE

5/6 Aprile 2018 | IEO, Istituto Europeo di Oncologia - Milano

MARCATORI CIRCOLANTI

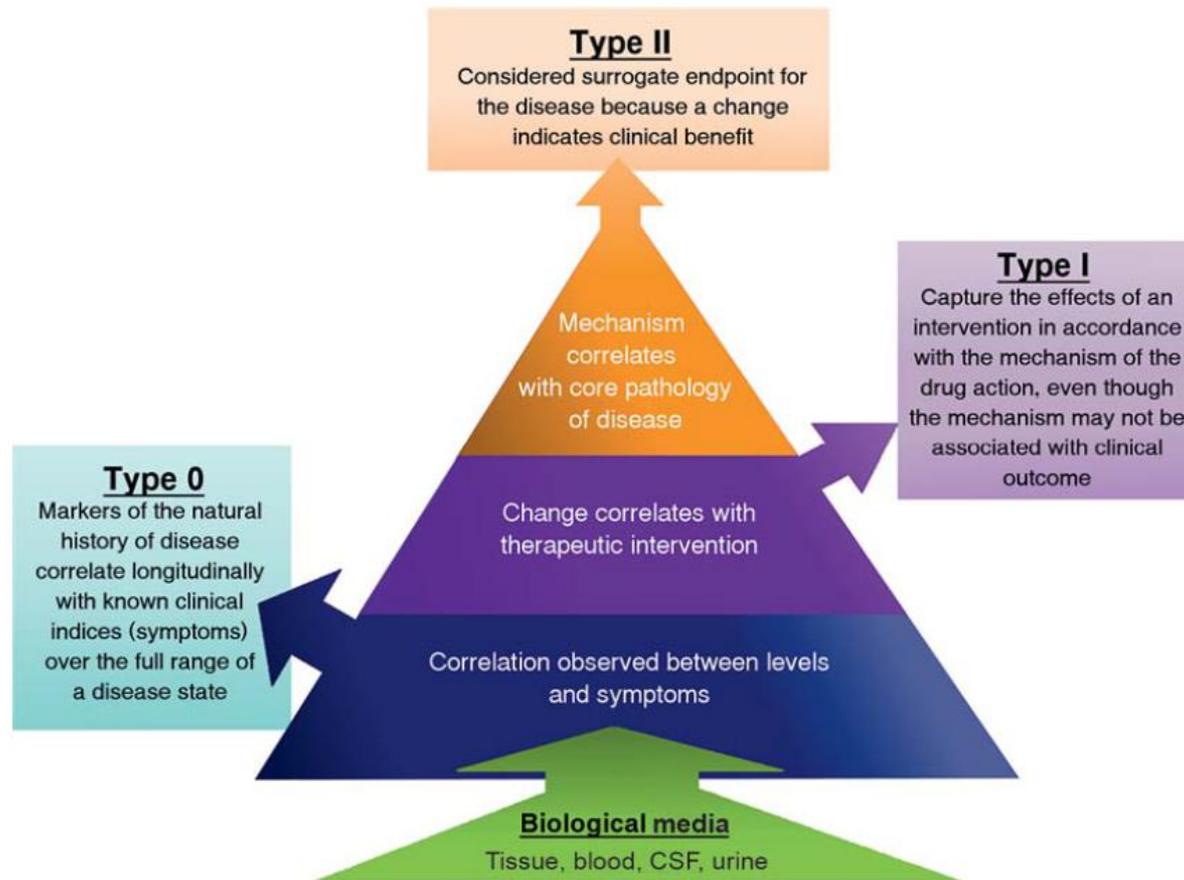
Manila Rubino

NEN  Preceptorship  IEO
Istituto Europeo di Oncologia



BIOMARKER: alterazione cellulare, biochimica o molecolare misurabile nei tessuti umani, nei fluidi biologici o a livello cellulare.

SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE DEI BIOMARKER IN 3 CATEGORIE:



Il potere scientifico di un biomarker si basa sulla sua SENSIBILITA' e SPECIFICITA'

La **SENSIBILITA'** rappresenta la percentuale di veri positivi

La **SPECIFICITA'** rappresenta la percentuale di veri negativi

Una bassa sensibilità risulterà in un alta percentuale di falsi negativi, mentre una bassa specificità determinerà un alta percentuale di falsi positivi.

MARKER	TIPO	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'
CgA	0-II	43-100%	10-96%
5HIAA	0-II	35%	100%
Polipeptide pancreatico	0	50-80%	No data
Pancreastatina	I	64%	58-100%
NSE	I	33%	Fino a 100%
CgB	I	99%	No data
NT-pro BNP	II	87%	80%

**MARKER COSTITUTIVAMENTE
ASSOCIATI AI NET**

MARKER DI SECREZIONE

MARKER COSTITUTIVAMENTE ASSOCIATI ALLE NEN

Cromogranina A (CgA)

- Glicoproteina secreta dalle cellule neuroendocrine
- É espressa sia dai tumori funzionanti che non funzionanti
- Sensibilità nei NET metatstatici é del 76-87% specificità 10-96%

LIMITI

- Non specifico → falsi positivi
(trattamento con PPI, insufficienza renale, insufficienza cardiaca, malattie infiammatorie, altre neoplasie)
- Non standardizzato
- Poco sensibile nei tumori neuroendocrini scarsamente differenziati.
- Poco utile nella diagnosi precoce

MARKER COSTITUTIVAMENTE ASSOCIATI ALLE NEN

Cromogranina A (CgA)

VALORE PROGNOSTICO

- Alcuni studi retrospettivi hanno dimostrato un valore predittivo negativo di elevati valori di CgA nei GEP NET, mentre altri studi non hanno dimostrato correlazione.

VPN CgA	Nessuna correlazione
Arnold et al 2008	Kouvaraki et al 2004
Ekeblad et al 2008	Clancy et al 2006
Nikou et al 2008	Binderup et al 2010
Ahmed et al 2009	Nykjaer et al 2008
Janson et al 1997	
Bergestuen et al 2009	
Korse et al 2009	

- **Una volta stabilito un valore baseline puo dare un informazione sul tumeur burden.**

MARKER COSTITUTIVAMENTE ASSOCIATI ALLE NEN

Pancreastatina

- Polipeptide, frammento della CgA
- É elevato nel 58-81% dei pazienti con NET
- I valori non sono influenzati dai PPI
- Più alta sensibilità e specificità della CgA e migliore indicatore dell'attività tumorale

LIMITI:

- Non correla con la localizzazione del tumore primitivo, all' aggressività e alla sopravvivenza
- Falsi positivi: farmaci, glicemia, alimentazione, diabete e iperparatiroidismo.
- Non é utilizzato nella routine della pratica clinica

Altre granine

CgB e CgC attendibilità più bassa della CgA, non utilizzate nella pratica clinica

MARKER COSTITUTIVAMENTE ASSOCIATI ALLE NEN

Enolasi neurono-specifica (NSE)

- **É un enzima espresso soprattutto nei NET scarsamente differenziati**
- **Indica la presenza di una malattia di alto grado e estesa**
- **É stato dimostrato che elevati valori hanno un valore prognostico negativo nei pazienti con SCLC (Petrovic et al. 2014) e nei pazienti con pNET in trattamento con everolimus (Yao et al. 2010)**

MARKER DI SECREZIONE

Dosati in caso di sintomatologia suggestiva di una secrezione ormonale

SINTOMI	
DIARREA	S. Da Carcinoide (serotonina, 5HIAA)
	VIPoma (VIP)
	GASTRINOMA (gastrina)
IPOGLICEMIA	INSULINOMA (insulina, glicemia e C peptide)
DIABETE	GLUCAGONOMA (glucagone a digiuno)
	SOMATOSTATINOMA (somatostatina a digiuno)

SINDROME DA CARCINOIDE

MIDGUT

❖ **SINDROME CARCINOIDE TIPICA** → eccesso di produzione di **serotonina (5-HT)** e **tachichinine**

-diarrea

-flushing volto

-cardiopatía destra

-broncocostrizione

• Si associa -malattia metastatica → metastasi epatiche

→ malattia retroperitoneale estesa

-tumore primitivo polmone o dell' ovaio (accesso diretto al circolo sistemico)

FOREGUT

❖ **SINDROME CARCINOIDE ATIPICA** → ipersecrezione di di **istamina** e di **bradichinina**

-flushing severo generalizzato di lunga durata, rosso brillante con distribuzione a macchia di leopardo su tutto sul corpo

-cefalea, lacrimazione, edema cutaneo

-broncocostrizione

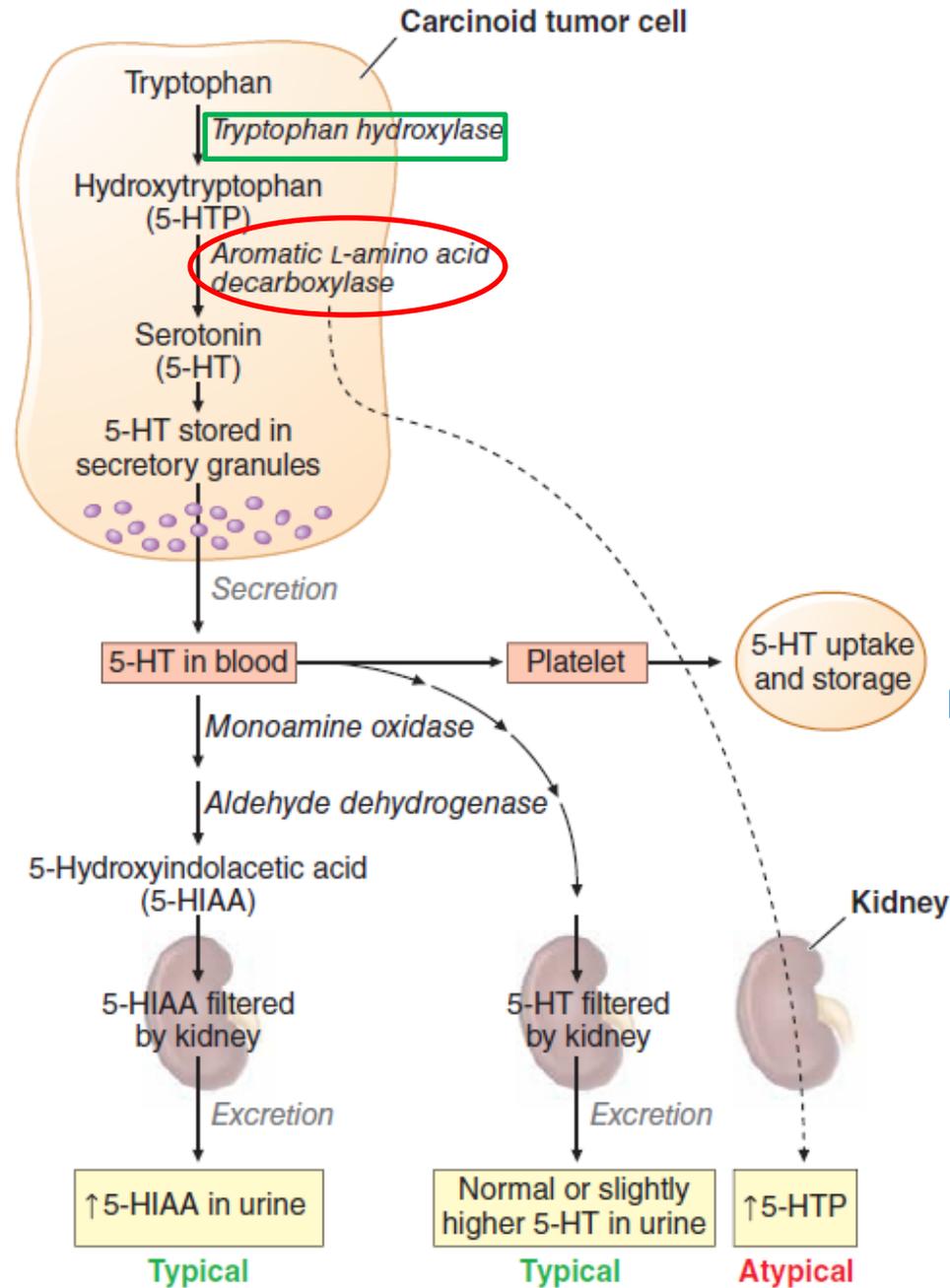
• I tumori del foregut raramente producono 5-HT → **deficit dell'enzima L-aminoacidi-aromatici decarbossilasi** (triptofano decarbossilasi)

• Possono secernere 5-HTP, che in parte è decarbossilato dal rene in 5HIAA

• Il dosaggio del principale metabolita dell'istamina **acido imidazol-acetico** nelle urine

SINTESI, SECREZIONE E METABOLISMO DELLA SEROTONINA

MIDGUT NETs



FOREGUT NETs

ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers

SEROTONINA E ACIDO 5 OH INDOLACETICO

DIAGNOSI

-dosaggio dell' 5-HIAA sensibilità del 100% ed una specificità dell' 85% per la diagnosi di S. da carcinoida

-dosaggio della serotonina sierica è meno sensibile e specifico e quindi non viene raccomandato

-misurazione della serotonina all'interno delle piastrine è più sensibile, ma non ampiamente disponibile

- 5HIAA ha uno scarso valore prognostico, tranne quando associato alla cardiopatia da carcinoida

- On day 1, urinate into the container upon rising in the morning.
- Collect all subsequent urine for the next 24 h.
- On day 2, urinate into the container upon rising in the morning.
- Keep the sample in the refrigerator or a cool place during the collection period. Upon completion, return it as instructed as soon as possible.

Some foods contain high levels of serotonin which may increase the levels of urinary 5-HIAA and consumption should be avoided 3 days prior to urine collection: plums, pineapples, bananas, eggplants, tomatoes, avocados, and walnuts.

Certain medications may also interfere with the assay. If on medications this should be discussed with your specialist physician who will give further advice.

ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers

nT-pro-BNP

- **Proposto nello screening della cardiopatia da carcinoide**
- **Valore prognostico, alta sensibilità (87%) e specificità (80%) nel predire lo sviluppo della cardiopatia ed é correlato con la sopravvivenza. (Korse et al JCO 2009)**

GASTRINOMA

- Incidenza 0.5-2 1000000/anno e si localizzano soprattutto a livello pancreatico (70%) e duodenale (25%)
- Ulcera peptica refrattaria al trattamento con PPI, oppure multiple ulcere gastro-duodenali, dolori addominali, diarrea
- Marker: gastrina 10 N associata a un $\text{pH} \leq 2$ diagnostico
- Test alla secretina o al calcio (aumento della gastrina >200 pg/ml)

VIPOMA

- Incidenza 1/10000000/anno e si localizzano soprattutto a livello pancreatico (80%)
- Diarrea secretoria severa, disidratazione, ipokaliemia, acidosi ipercloremica.
- Marker: VIP

INSULINOMA

- **Incidenza 1-3/1000000/anno e >99% localizzati a livello pancreatico**
- **Markers: insulina a digiuno, glicemia e C-peptide**
- **Sintomi neuroglicopenia + sintomi adrenergici**
- **Triade di Whipple: segni e sintomi di ipoglicemia associati ad una glicemia bassa e che si risolvono con la somministrazione di glucosio**
- **Test del digiuno**

GLUCAGONOMA

- Incidenza 0.01-0.1 su 1000000/anno e si localizzano soprattutto a livello pancreatico
- Perdita di peso, diabete mellito, eritema necrolitico migrante, stomatite
- Marker: glucagone a digiuno

SOMATOSTATINOMA

- Incidenza 1/40000000/anno e si localizzano soprattutto a livello pancreatico (85-60%), del piccolo intestino e del duodeno (40-50%).
- Colelitiasi, diabete, steatorrea
- Marker: somatostatina a digiuno

Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease

Prof Kjell Oberg, MD^{*}, Prof Irvin M Modlin, MD^{*}, Prof Wouter De Herder, MD, Prof Marianne Pavel, MD, Prof David Klimstra, MD, Prof Andrea Frilling, MD, Prof David C Metz, MD, Anthony Heaney, MD, Dik Kwekkeboom, MD, Jonathan Strosberg, MD, Prof Timothy Meyer, MD, Prof Steven F Moss, MD, Prof Kay Washington, MD, Prof Edward Wolin, MD, Eric Liu, MD, and Prof James Goldenring, PhD

- **Utili nel contribuire alla diagnosi, ma non necessari e non sufficienti a porre diagnosi di neoplasia neuroendocrina**
- **Non accurati nell' identificare il tumore primitivo**
- **Non sono correlati al « tumour grade » → non differenziano tumori di alto e basso grado**
- **Non c'è consenso sul fatto che i marcatori siano correlati al « tumour burden »**
- **I marker di secrezione sono utili nel differenziare tra tumori funzionanti e non funzionanti**

GRAZIE

MARKER COSTITUTIVAMENTE ASSOCIATI ALLE NEN

Cromogranina A (CgA)

Alcuni studi hanno mostrato un valore prognostico della CgA:

- Nel RADIANT-1 Una diminuzione della CgA, dopo 4 settimane di trattamento con Everolimus era associata con un miglior outcome.
- Nel RADIANT-2 valori elevati di CgA al baseline erano associati con peggiore PFS e una riduzione >30% dopo 4 settimane di trattamento era associata a una migliore PFS.

MARKER COSTITUTIVAMENTE ASSOCIATI ALLE NEN

Enolasi neurono-specifica (NSE)

- É un enzima espresso soprattutto nei NET scarsamente differenziati
- Indica la presenza di una malattia di alto grado e estesa
- É stato dimostrato che elevati valori hanno un valore prognostico negativo nei pazienti con SCLC (Petrovic et al. 2014) e nei pazienti con pNET in trattamento con everolimus (Yao et al. 2010)

Progastrin-releasing peptide

- Proposto come un marker per i NET polmonari
- In uno studio ha dimostrato una specificità del 99% e una sensibilità del 43%
- Associato con la sopravvivenza, in particolare valori elevati erano associati negativamente con l'outcome
- Non é ampiamente utilizzato

SEROTONINA E ACIDO 5 OH INDOLACETICO

- Dosaggio della serotonina plasmatica o depositata all'interno delle piastrine é complicato, poco riproducibile e poco accurato.
- Dosaggio dell' 5HIAA sulle urine delle 24h é specifico (100%) , ma poco sensibile (35%)
- 5HIAA ha uno scarso valore prognostico, tranne quando associato alla cardiopatia da carcinoide

nT-pro-BNP

- Proposto nello screenig della cardiopatia da carcinoide
- Valore prognostico, alta sensibilità (87%) e specificità (80%) nel predire lo sviluppo della cardiopatia ed é correlato con la sopravvivenza. (Korse et al JCO 2009)