



Seconda Università degli Studi di Napoli
Azienda Sanitaria Locale Napoli 1

Istituto di Anatomia e Istologia Patologica

L. Armanni

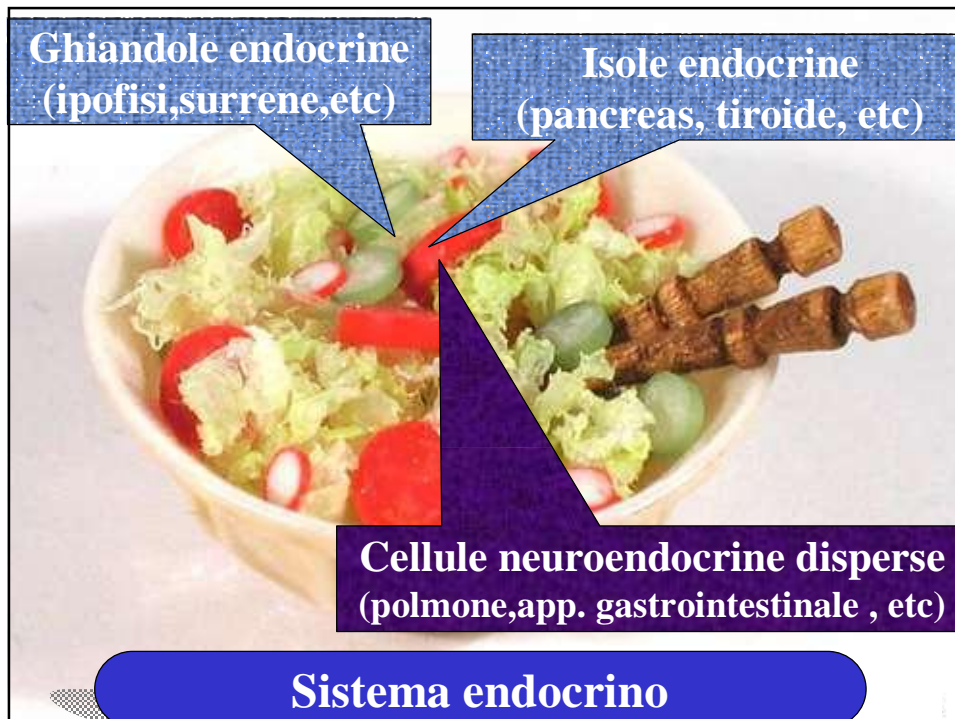
L'ENIGMA DELLE CELLULE ENDOCRINE



Incidenza tumori :0,8-2,1 casi/100.000/anno(Modlin 1997)
Casistiche autoptiche : 8,5 casi /100.000/anno(Berge 1974) Follow-up
a 5 anni : 50%;metastasi 45%dei casi al momento della diagnosi.

STORIA DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO

- ✓ **Lubarsh** 1888: Tumori multipli dell'ileo
- ✓ **Kultschitsky** 1897: cellule cromaffini
- ✓ **Oberndorfer** 1907: Karcinoid
- ✓ **Pearse** 1974: APUD
- ✓ **Feyrter** 1984: Sistema endocrino diffuso
- ✓ **Gould** 1983: Sistema endocrino disperso
- ✓ **Capella** 1995: Sistema neuroendocrino
- ✓ **Solcia** 2000: Sistema endocrino

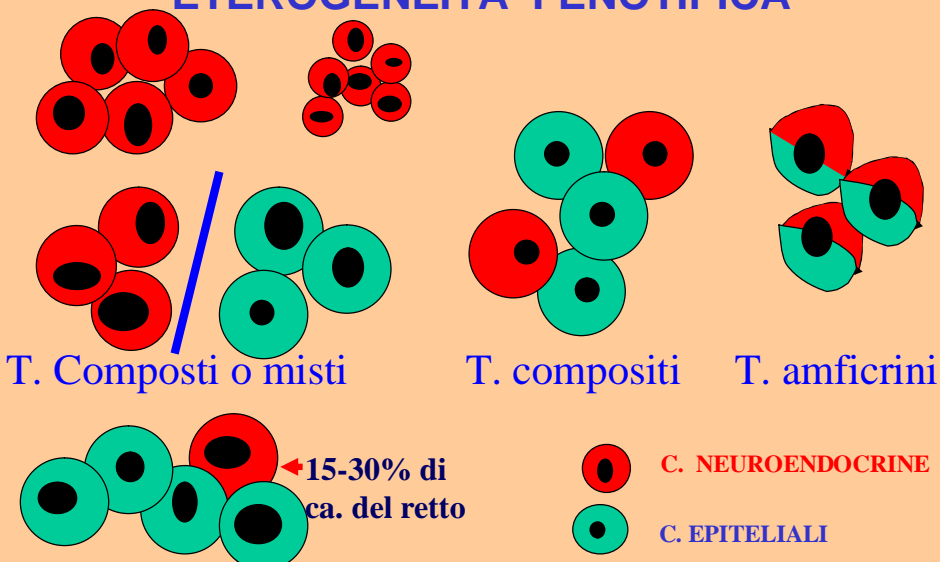


DIFFERENTI TIPI DI NET

- ✦ FORME SPORADICHE
- ✦ FORME ASSOCIATE A SINDROMI GENETICHE
MEN I, MEN IIA, MEN IIB, M. DI VON HIPPEL-LINDAU,
COMPLESSO DI CARNEY, NEUROFIBROMATOSI,
SCLEROSI TUBEROSA
- ✦ FORME ASSOCIATE AD ALTRE PATOLOGIE
GASTRITI CRONICHE TIPO A, RCU.....
- ★ FORME BIOLOGICAMENTE ATTIVE → SINTOMATOLOGIA CLINICA
- ★ FORME BIOLOGICAMENTE INATTIVE → SENZA SINTOMATOLOGIA CLINICA

TUMORI NEUROENDOCRINI

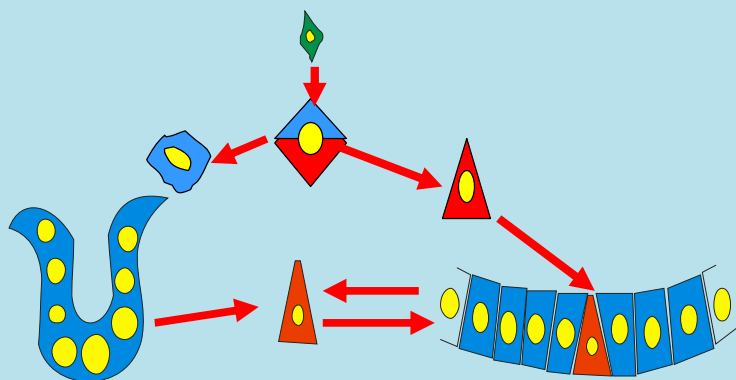
ETEROGENEITA' FENOTIPICA



IPOSTESI ISTOGENETICHE

- CELLULE STAMINALI
- CANCEROGENO ATTIVO SU DUE LINEE CELLULARI
- INSTABILITA' GENOTIPICA

MODULAZIONE NEUROENDOCRINA / EPITELIALE



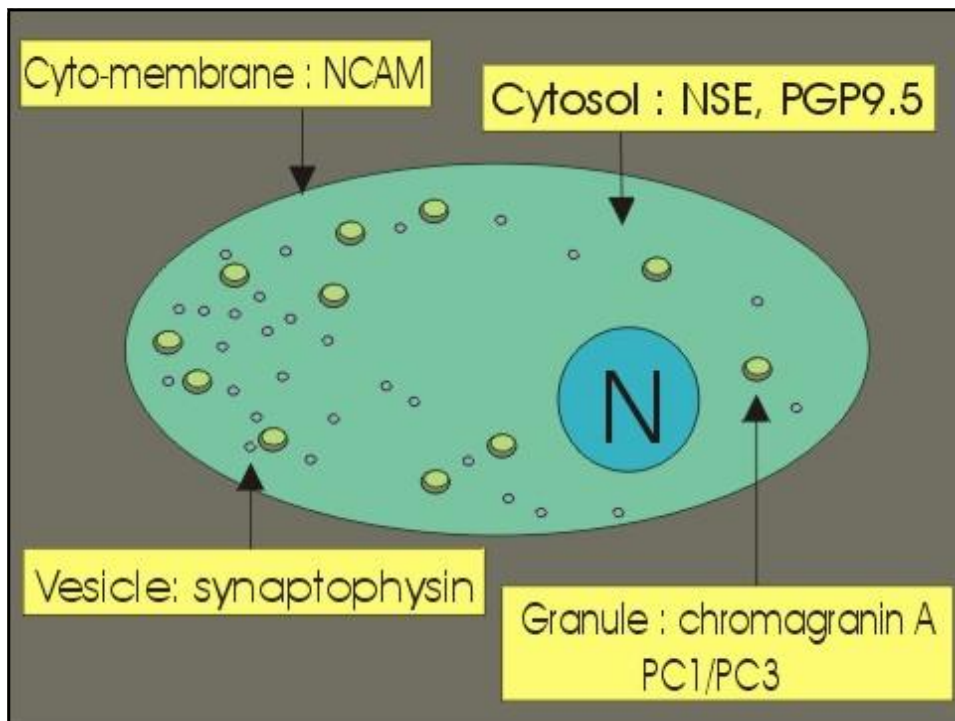
CARATTERISTICHE COMUNI DEI TUMORI EUROENDOCRINI

ASPETTI MORFOLOGICI

ASPETTI ULTRASTRUTTURALI(100 - 400 nm)

CARATTERISTICHE GENICHE

MARKERS ENDOCRINI COMUNI



ALTRI MARCATORI IMMUNOISTOCHIMICI

COMUNI: TTF1, NEUROFILAMENTI, 34 β E12
CD56, CD57, CD99, CITOK n°20 e 34
VAMP2, SNAP25

SPECIFICI: CATECOLAMINE, VIP, CALCITONINA,
ENCEFALINA, GASTRINA, BOMBESINA
MOTILINA, BETA-ENDORFINA, SRIF,
NEUROTENSINA, CT, PP, HCG, GRH,
PROSTAGLANDINE, NEUROTENSINA,
GH, SOSTANZA P, PEPTIDE YY, GRP,
SOMATOSTATINA, MSH, ACTH.....

ASPETTI GENETICI DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

MUTAZIONI COMUNI 17 p13(p53), 1p34(L-myc), 9p21(P16)

MUTAZIONI VARIABILI 3p(OGG1), 1p34(myc), 5q(MCC/APC)
10q23(PTEN), 12p12(ras). RET, MEN
(MEN1, MEN2A, MEN2B, FMTC)
NF1, (VHL, Complesso di Carney)

PROCEDURE DIAGNOSTICHE ISTOPATOLOGICHE

- 1^a FASE: ANALISI MORFOLOGICA
- 2^a FASE: MARCATORI IMMUNOISTOCHIMICI
- 3^a FASE: MARCATORI IMMUNOISTOCHIMICI SPECIFICI
- 4^a FASE: MICROSCOPIA ELETTRONICA
BIOLOGIA MOLECOLARE

GRADING DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

	Basso grado	Grado intermedio	Alto grado
Invasività	+/-	+	++/+++
Figure mitotiche	+/-	+	++/+++
Attività prolifer.	< 2%	> 2%	> 2%
Necrosi	+/-	+	++/+++
Atipie	+/-	+	++/+++
Dimensioni	→		
Altri parametri di significato prognostico : Sede , Tipo di secrezione			

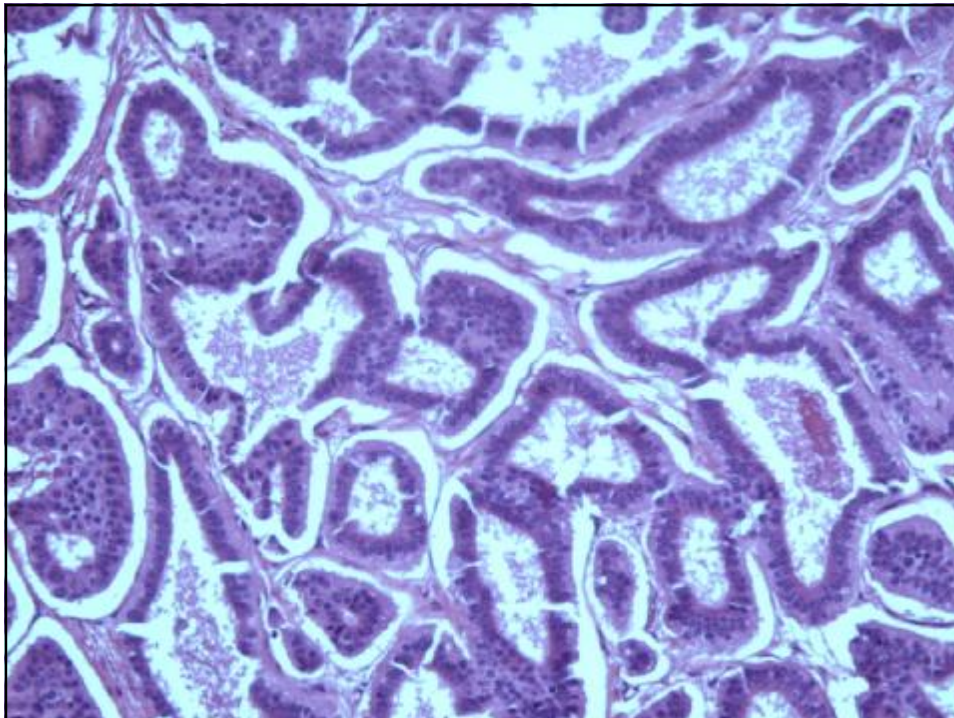
NOSOLOGIA E BIOLOGIA DEI NETs		
	Citocheratina +	Neurofilamenti +
Tumori ben differenziati	Iperplasia Adenoma	Paraganglioma Gangliocitoma
Carcinomi a basso grado	Carcinoidi	Ganglioneuro- blastoma
Carcinomi di grado intermedio	Carcinoidi atipici	
Carcinomi ad alto grado	Carcinomi poco differenziati a piccole o grandi cellule	Neuroblastoma Tumore di Ewing Altri tumori

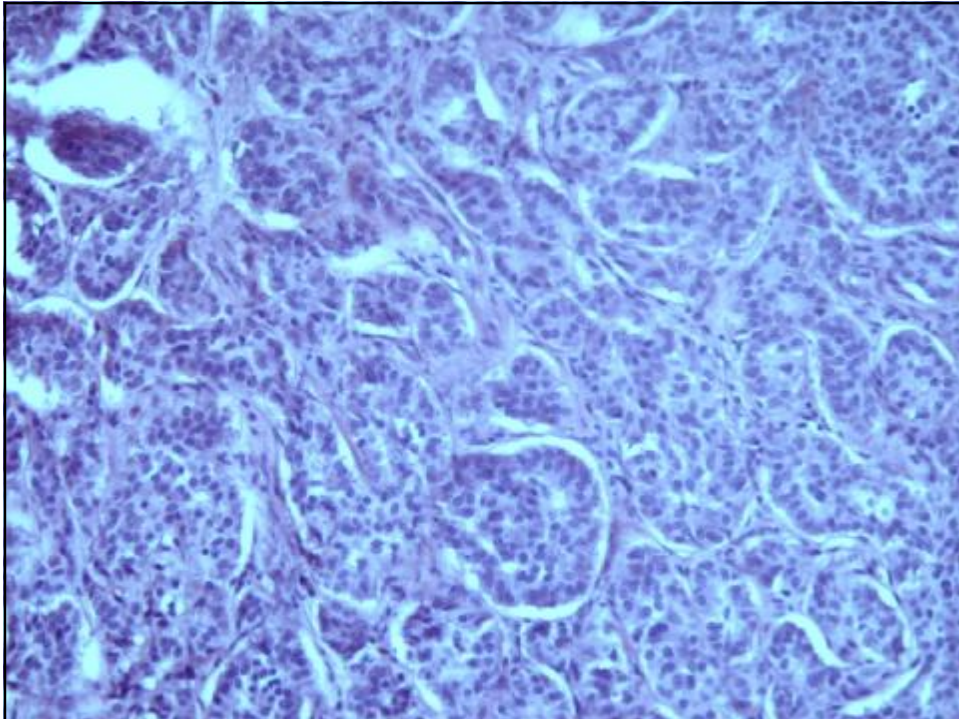
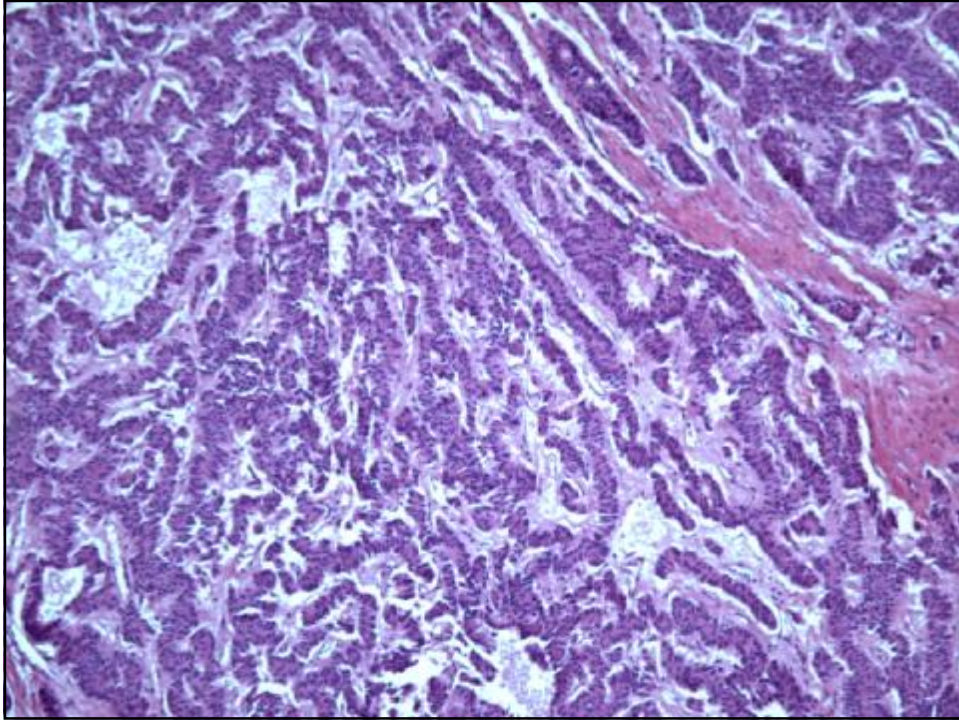
SEDI PRINCIPALI DEI TUMORI NEUROENDOCRINI
è POLMONE
è APPARATO GASTROINTESTINALE
è ghiandole endocrine (TIROIDE, SURRENE, IPOFISI)
è TIMO
è CUTE (MERKEL)
è APPARATO GENIT. FEMMINILE (OVAIO,UTERO,MAMMELLA,VULVA,VAGINA)
è APPARATO GENIT. MASCHILE (TESTICOLO, PROSTATA, URETRA)
è APPARATO URINARIO (VESCICA, RENE)

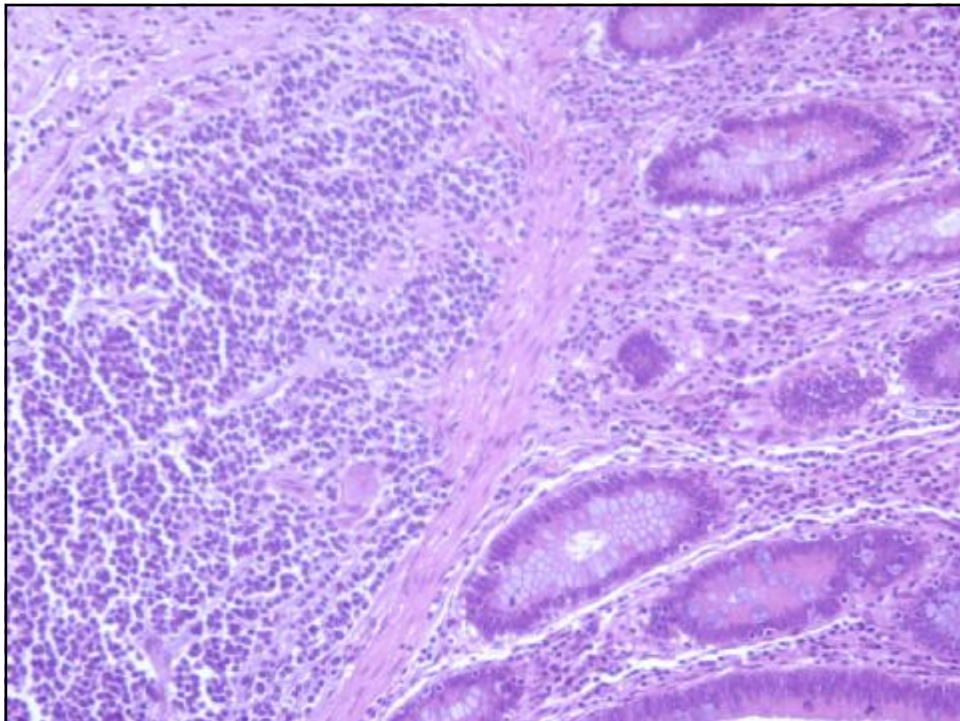
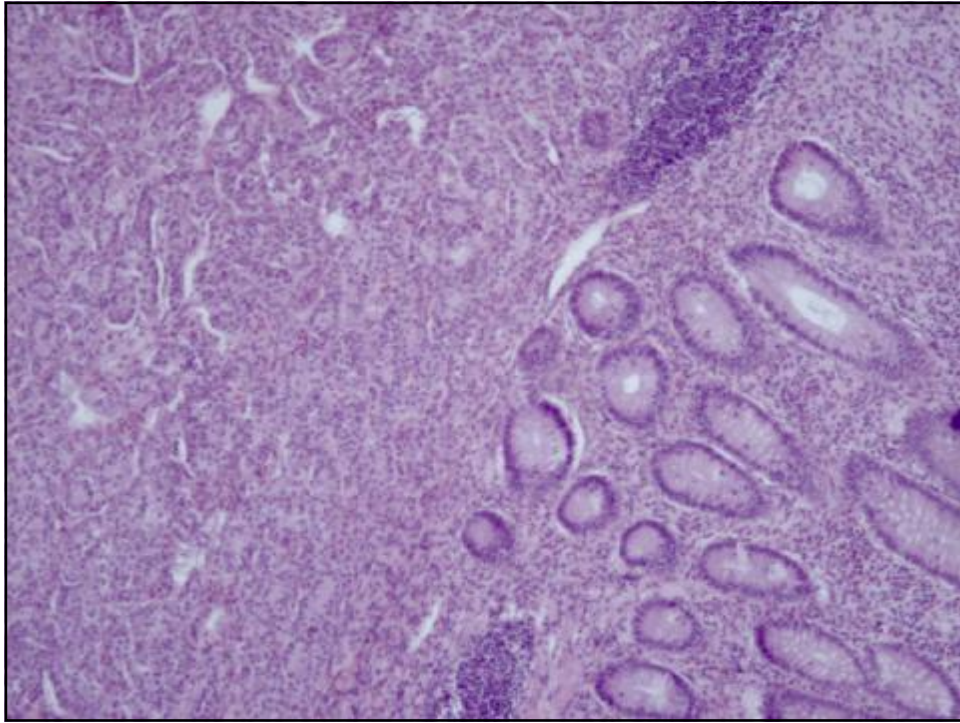
INCIDENZA E PROGNOSI DEI NET

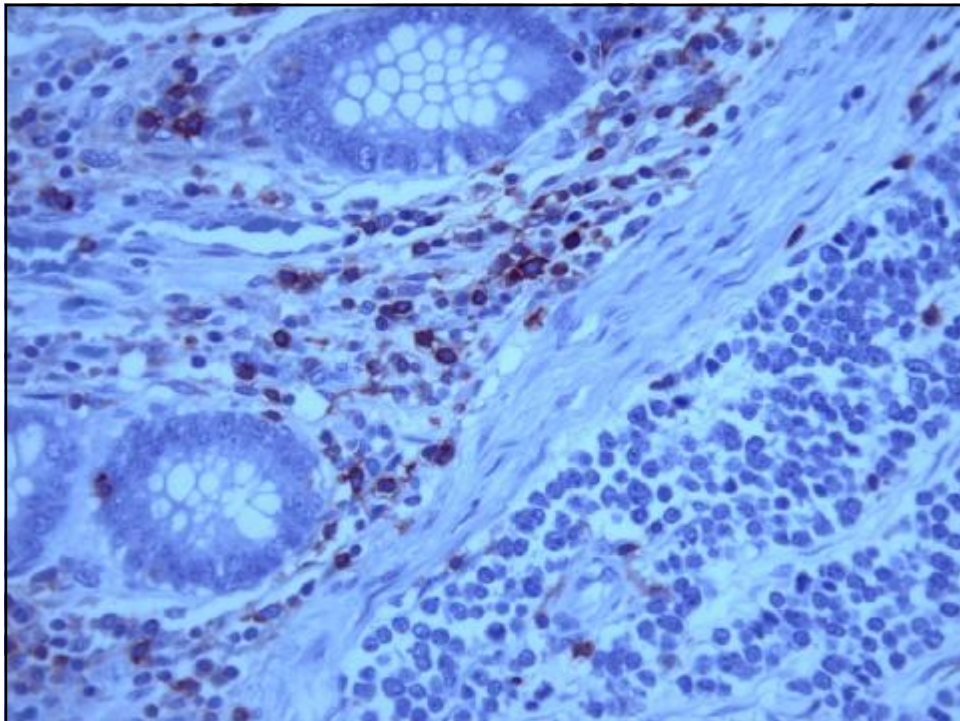
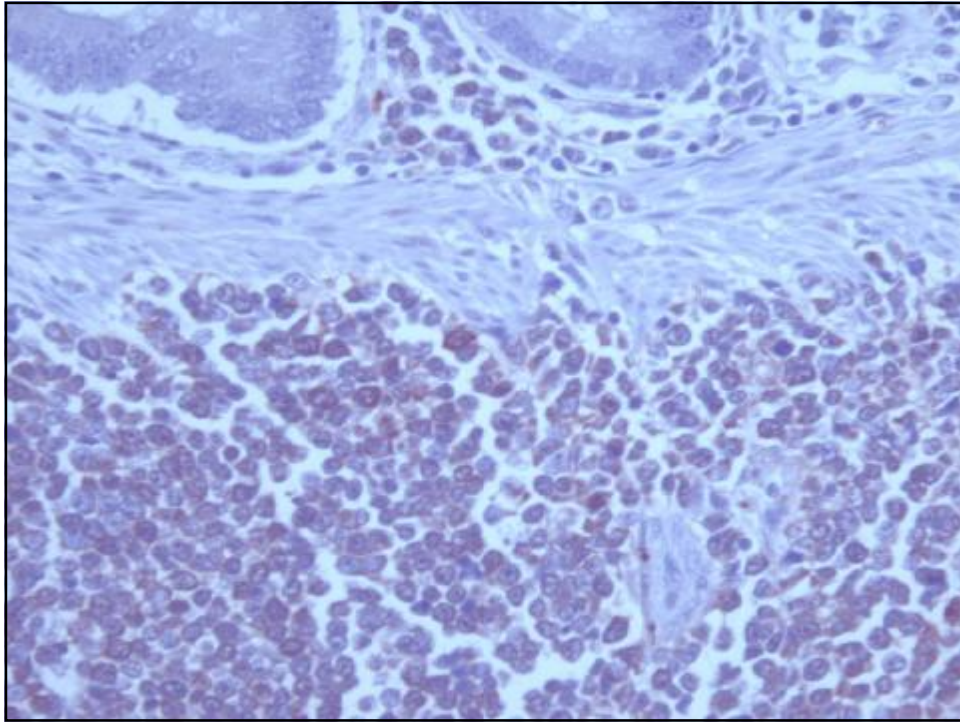
	%	Follow-up a 5 anni	
		WD	PD
BRONCHI-POLMONI	2-3	90	60-40*
STOMACO	<1	↑CAG-A,↑MEN,↓Spor.	
INTEST. TENUE(ileo)	30-33	65-70	60-40
APPENDICE (0,3%)	70-80	94	80-34
COLON	<1	70	44-20
RETTO	2-3	81	47-18
PANCREAS	<1%	↓	

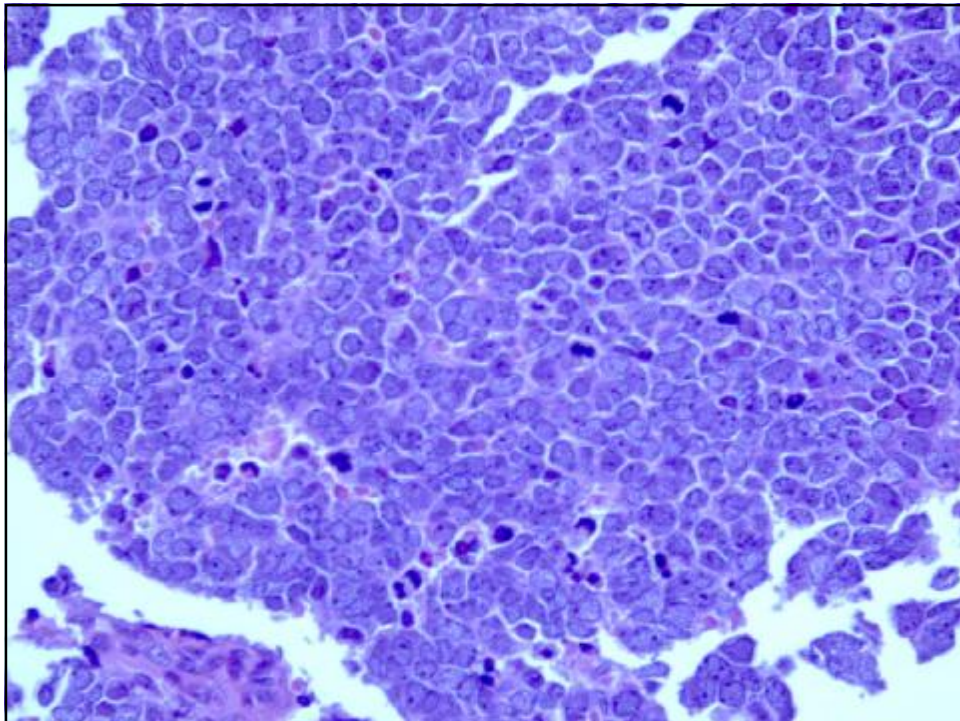
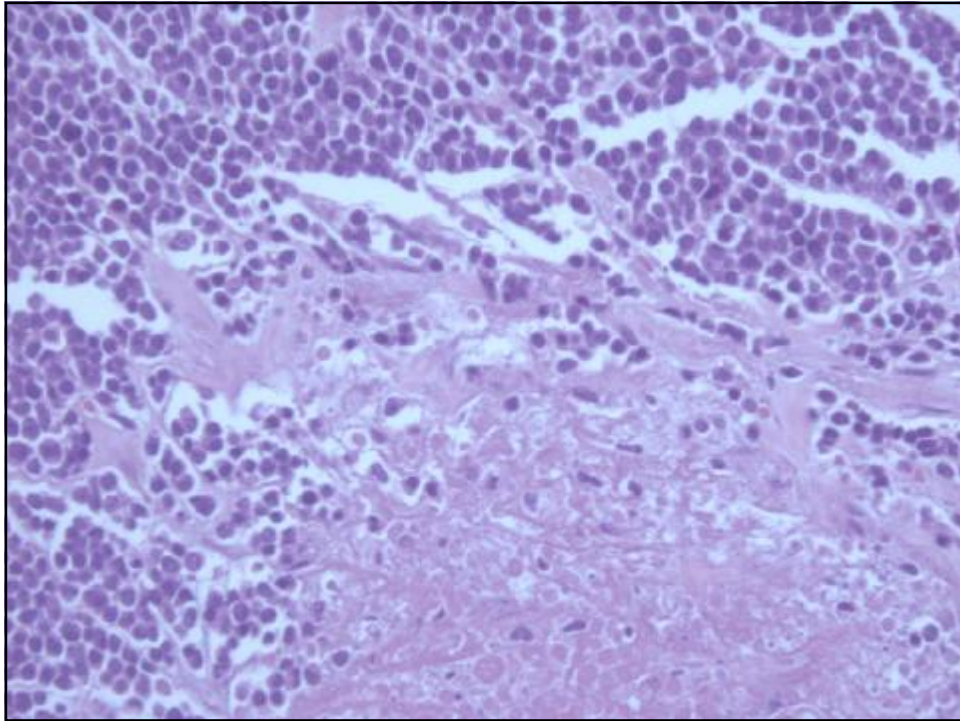
* = le due cifre si riferiscono rispettivamente : a) forme con metastasi regionali; metastasi a distanza

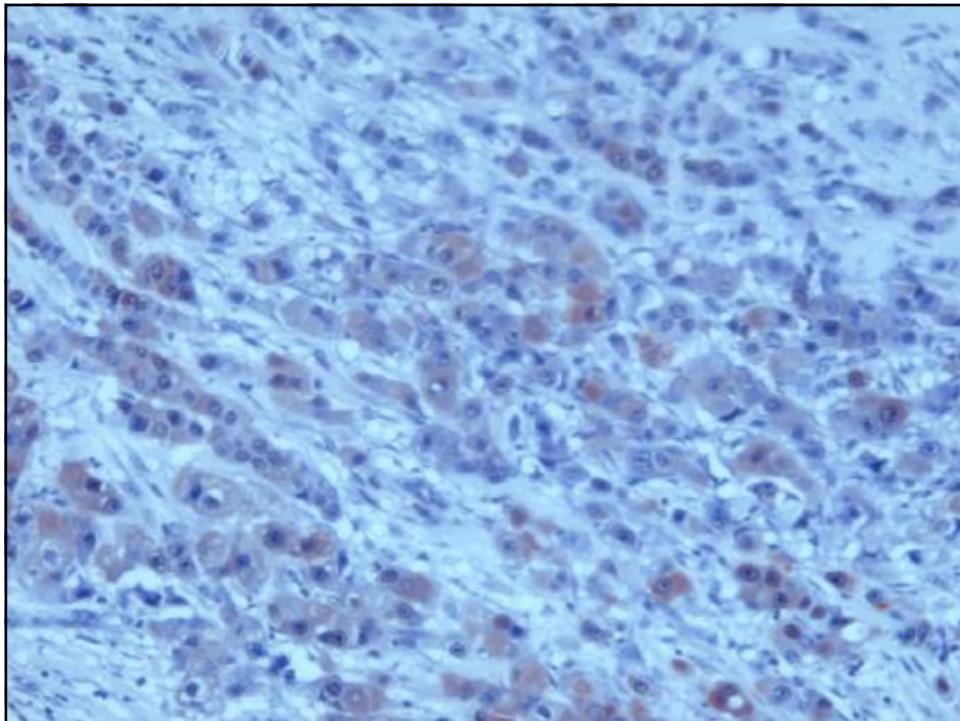
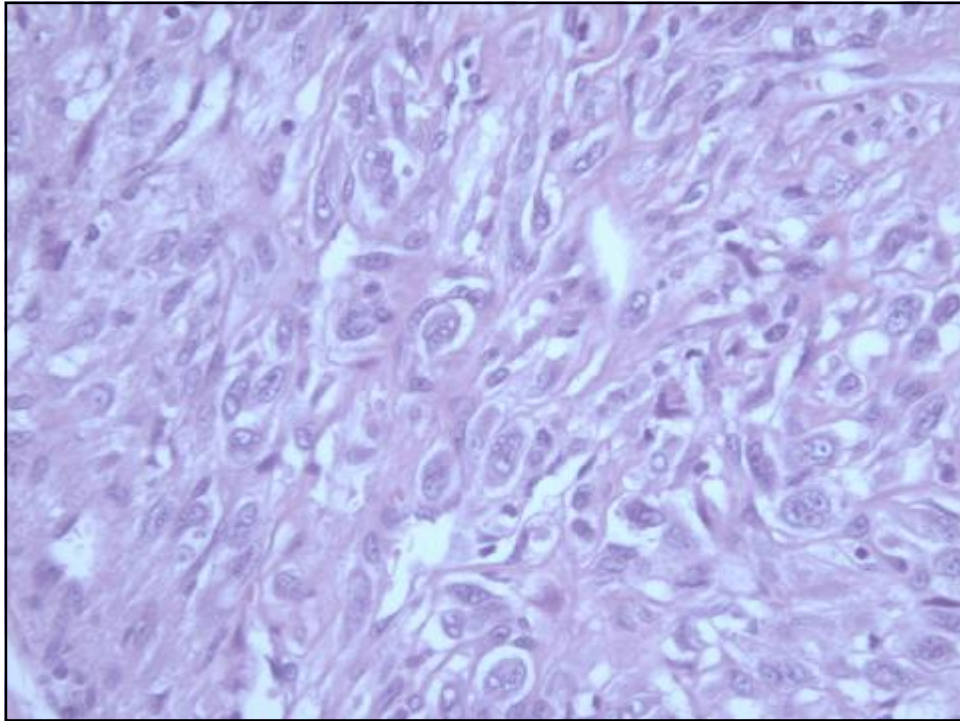


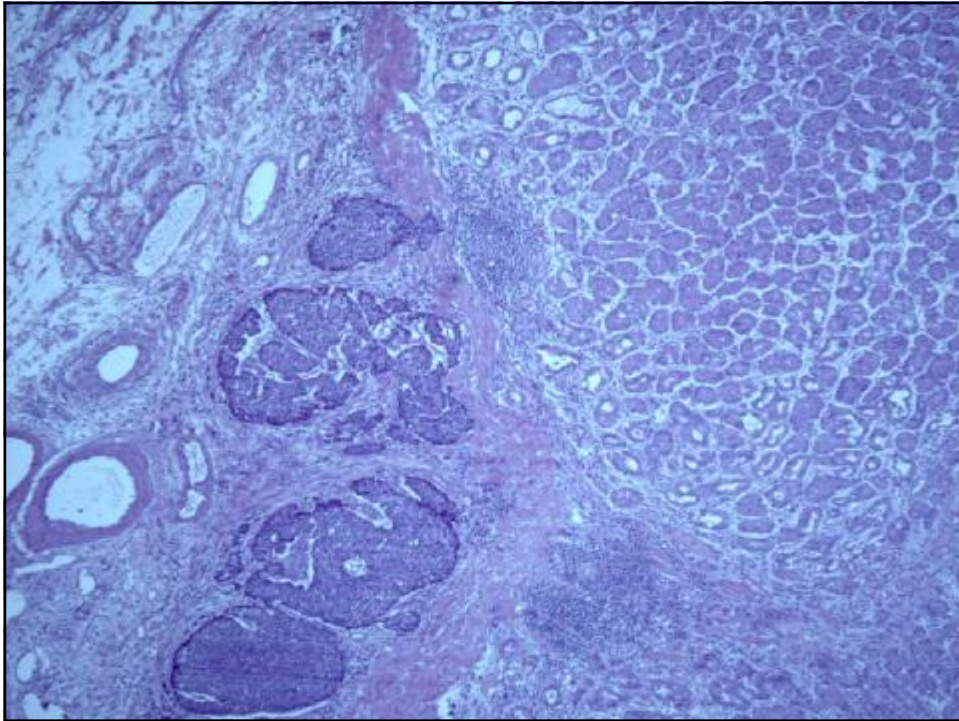
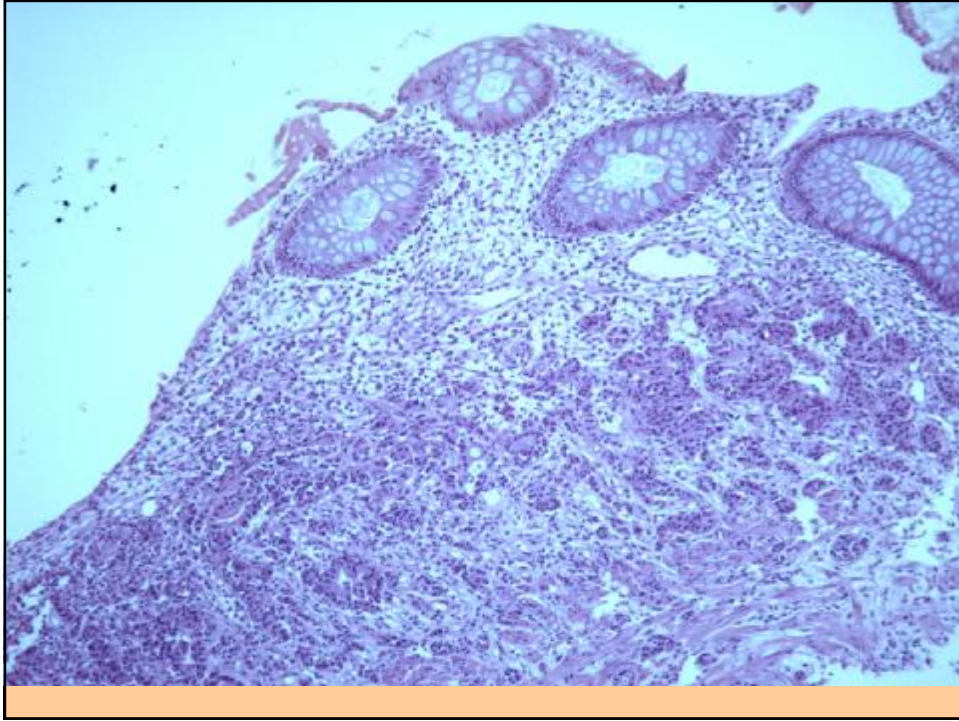


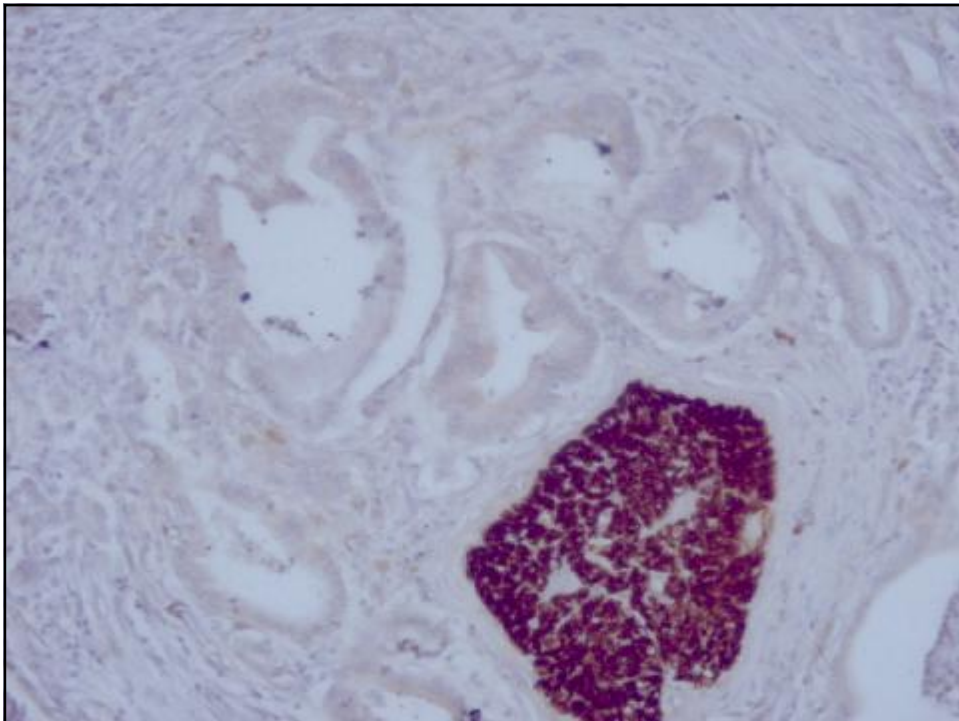
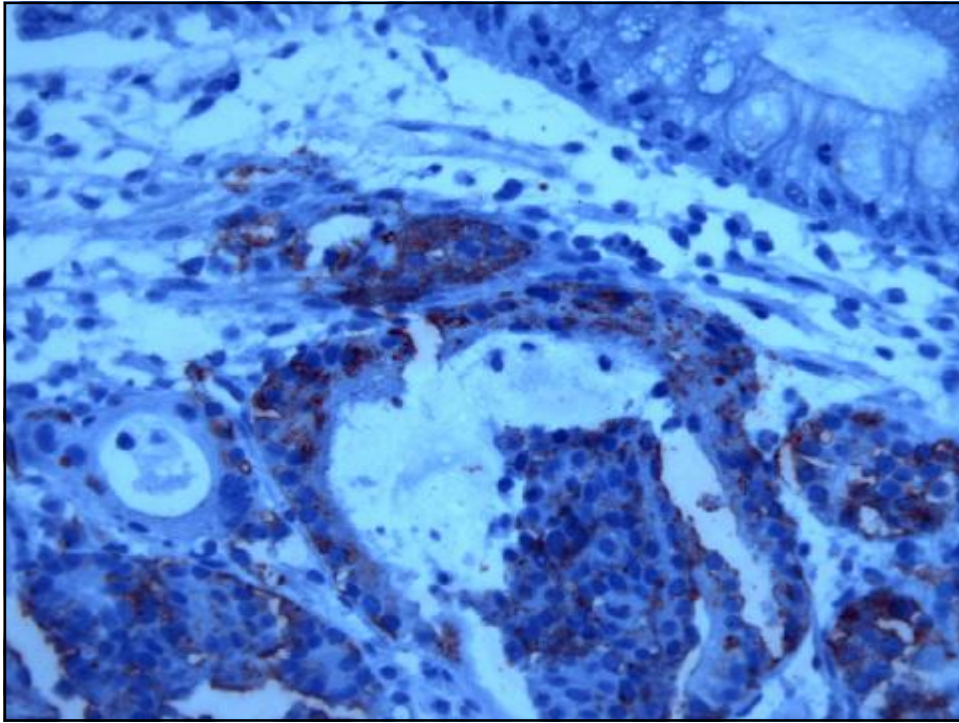


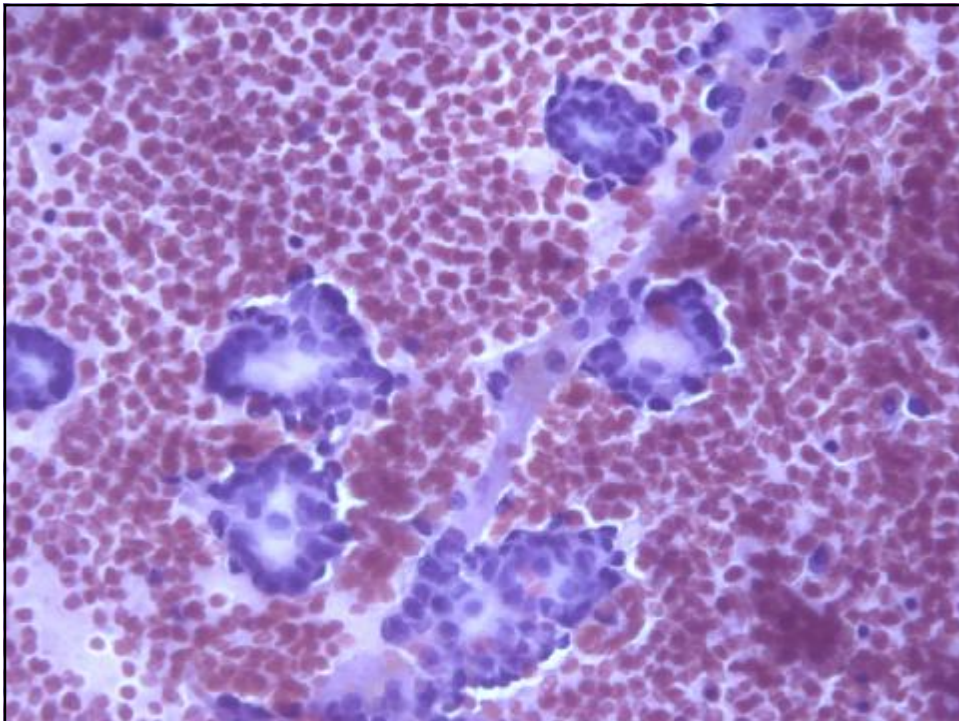
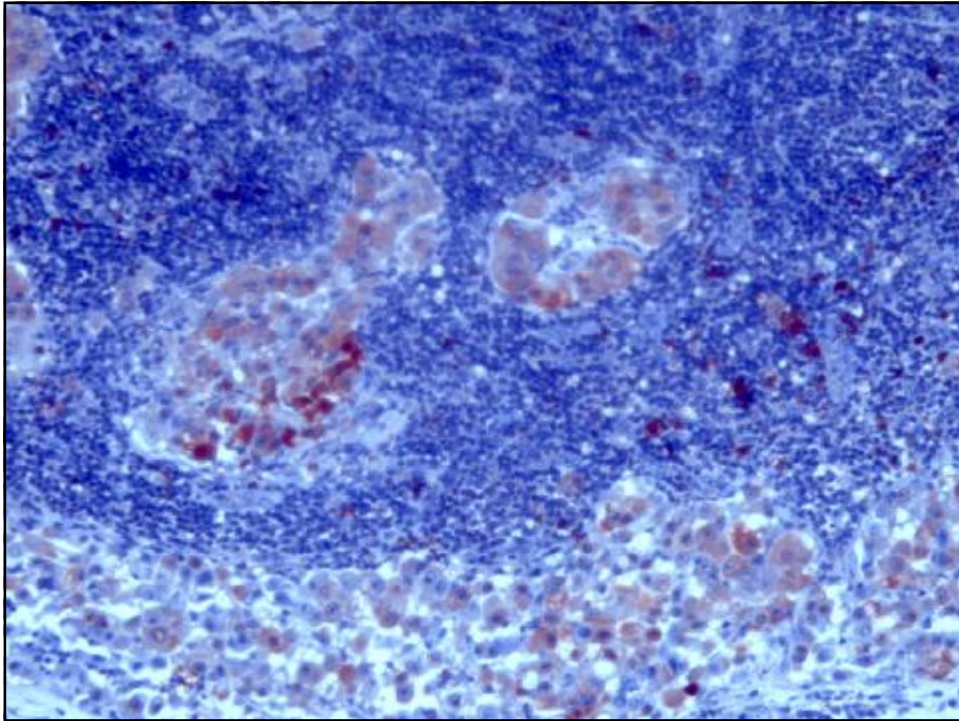












**CARATTERISTICHE CLINICO-BIOLOGICHE
DEI NET DEL COLON E DEL RETTO**

	COLON(Cieco)	RETTO
Secrezione	Serotonina	Glucagone, PP,Glicentina
Sintomatologia	Dolore,Anoressia Perdita di peso	50% asintomatici;Dolore Emorragia, Costipazione
Metastasi	< 1cm:22%;>2cm 70%	<1cm:5%; >2cm: 30%
Follow-up a 5 anni	Non metastatico:70% Metast. Regionali :44% Metast. a distanza: 20%	Non metastatico:81% Metast. Regionali :47% Metast. a distanza: 20%