

V CORSO DI AGGIORNAMENTO
AME IN ENDOCRINOLOGIA
CLINICA

Agrigento, 20-22 marzo 2014



Tumori
neuroendocrini:
classificazione e
definizioni

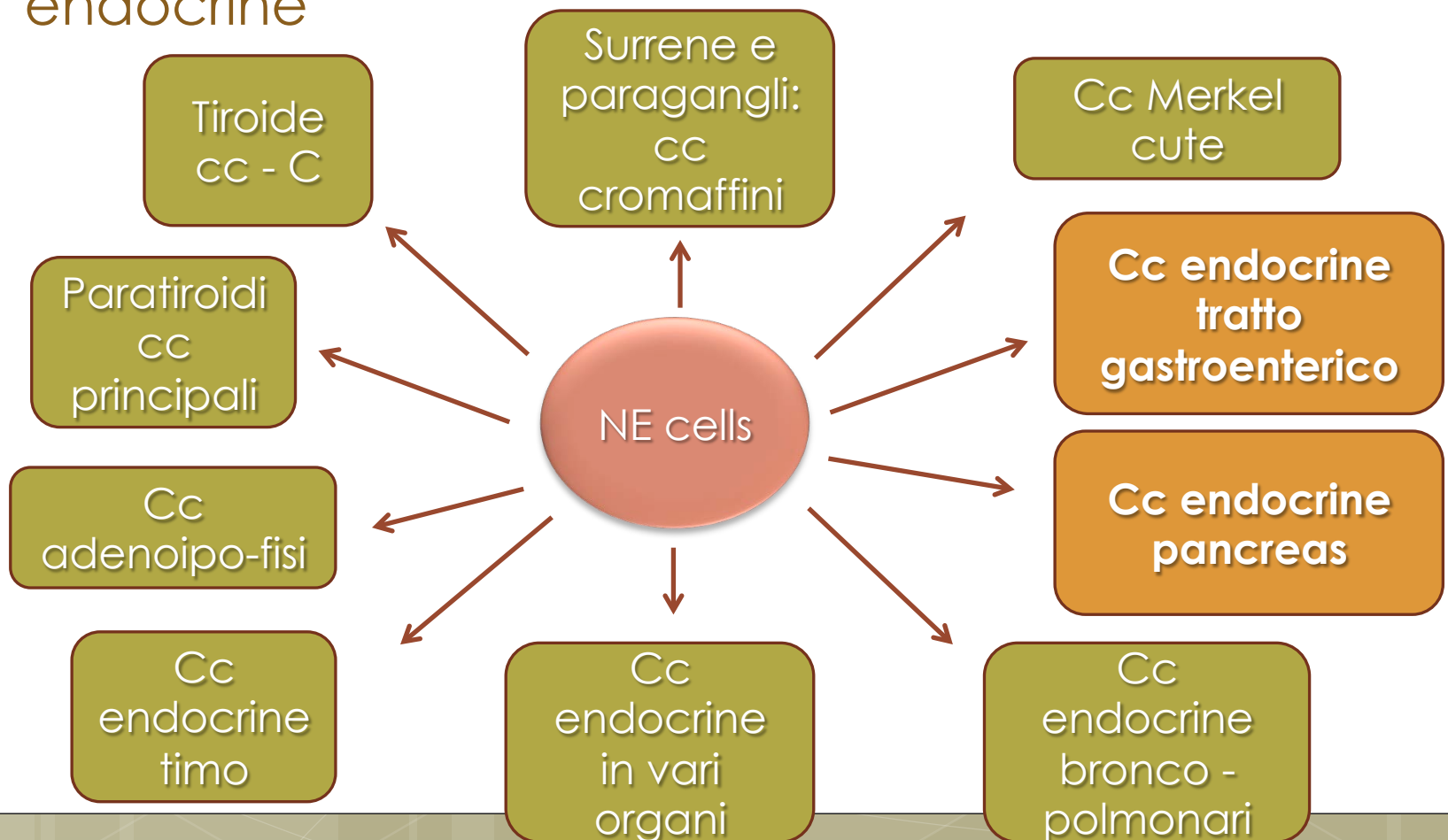
Nadia Cremonini

U.O.S.D. di Endocrinologia
Ospedale Maggiore
Azienda Usl di Bologna



NET: di cosa parliamo oggi?

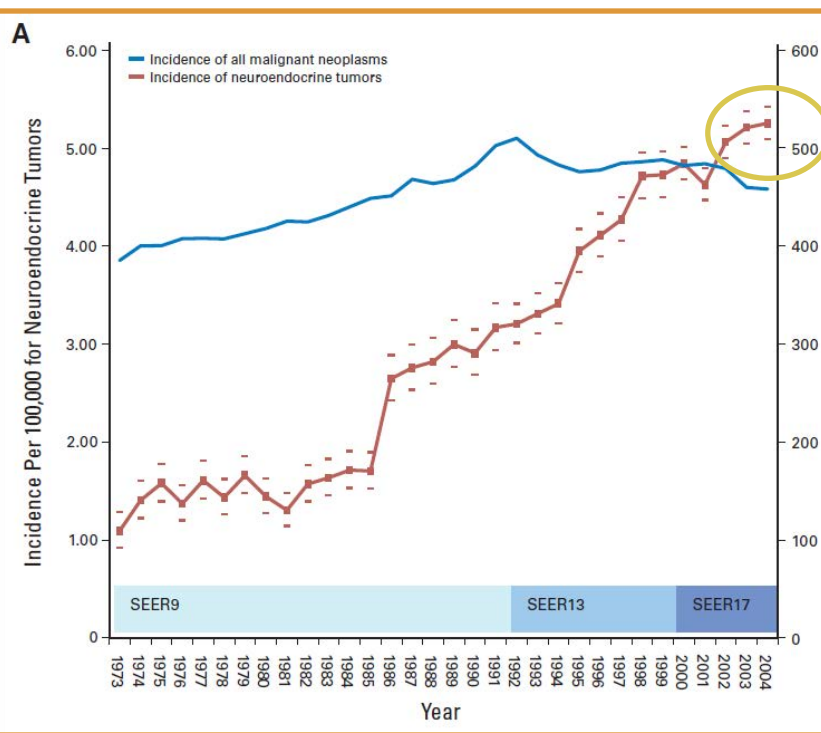
- Neoplasie che possono insorgere in qualsiasi sede del corpo, da trasformazione neoplastica di cellule endocrine





Tumori neuroendocrini

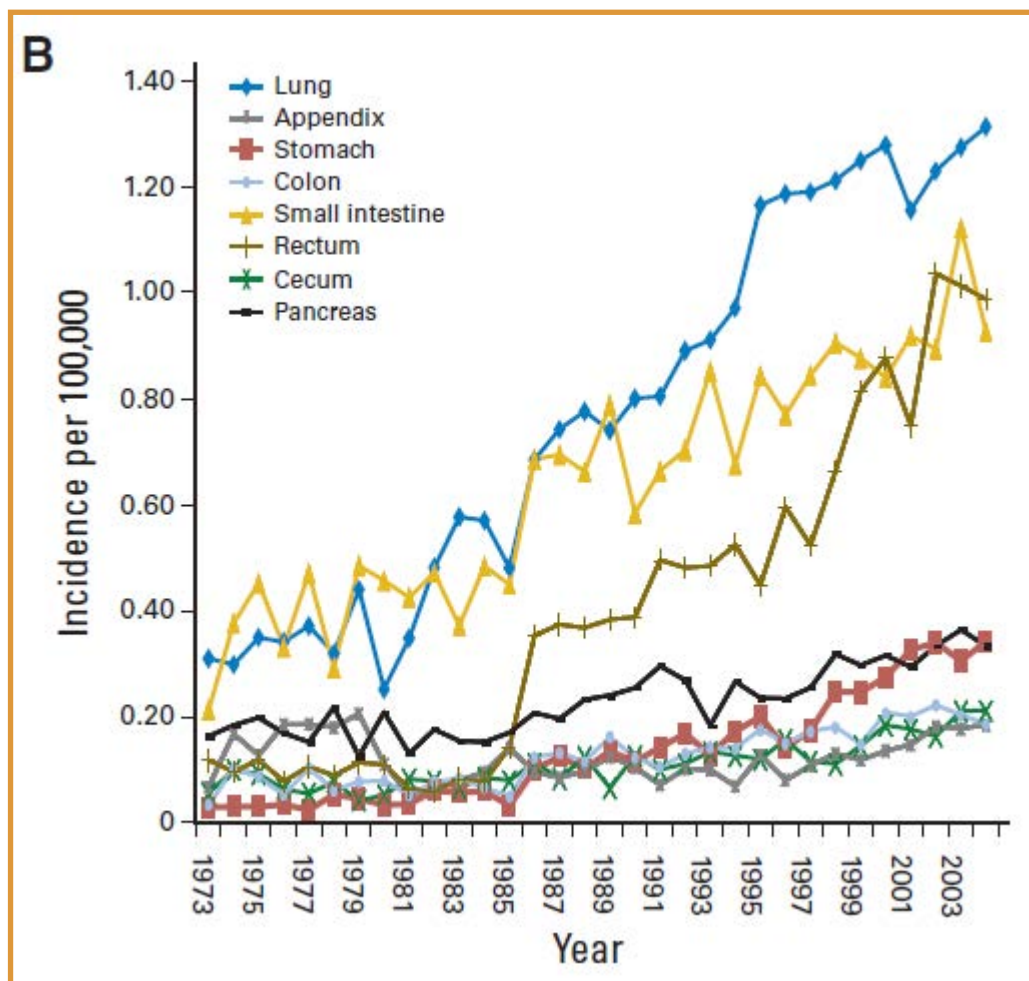
- Patologia che può insorgere a qualsiasi età, con età media alla diagnosi nella seconda metà della V° decade
- Incremento dell'incidenza età correlata
- Circa i 2/3 dei NET interessano il tratto GEP



- Incremento di ~ 500 %
- Prevalenza stimata di 35/100.000

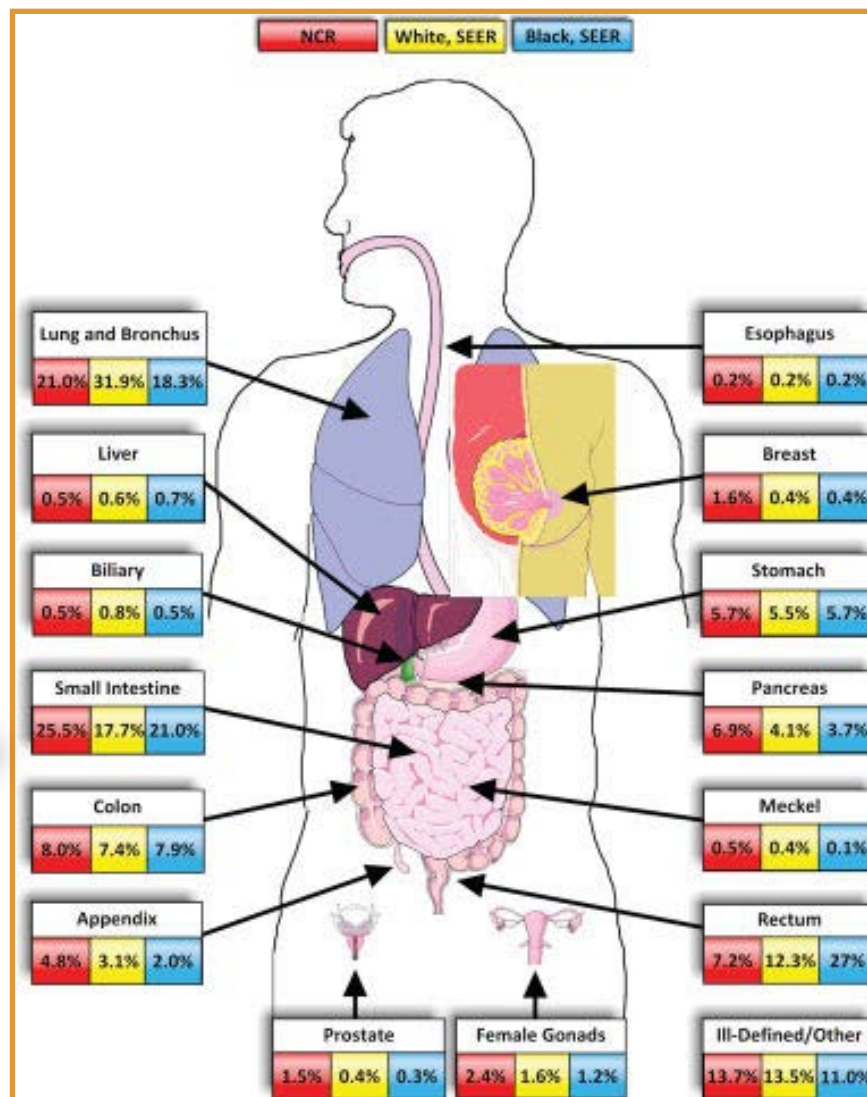


GEP-NET: incidenza in popolazione USA 1973 - 2005



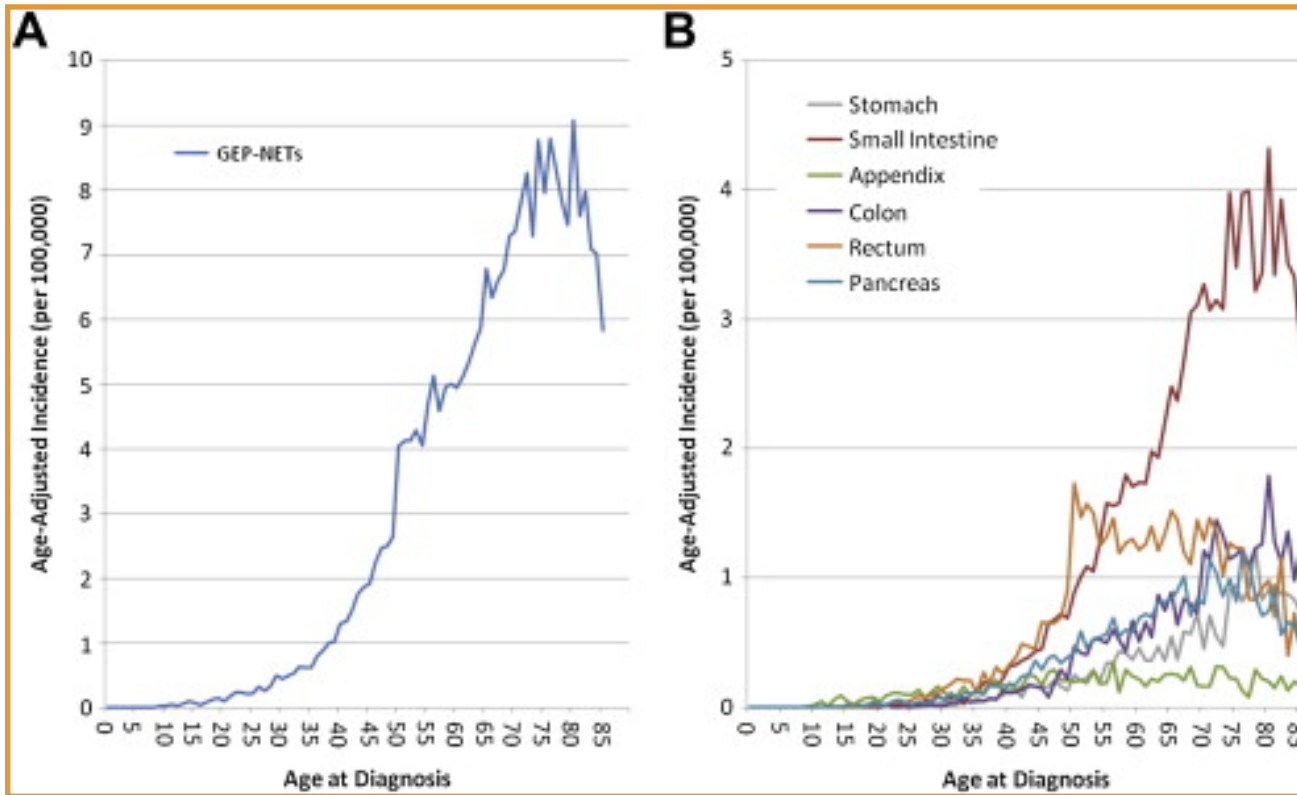


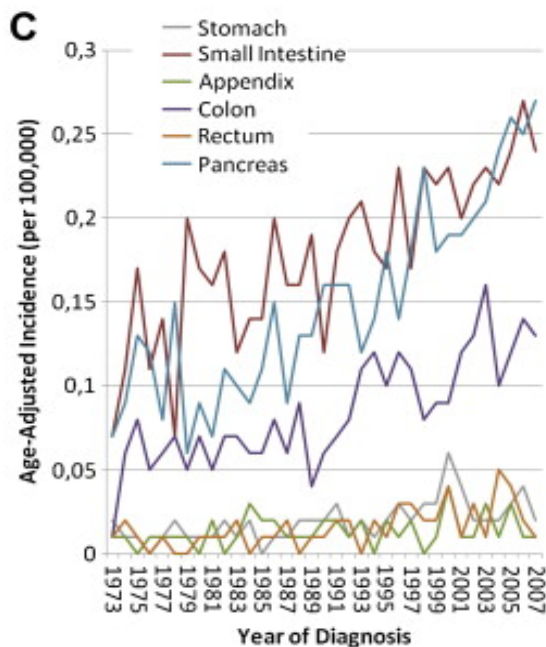
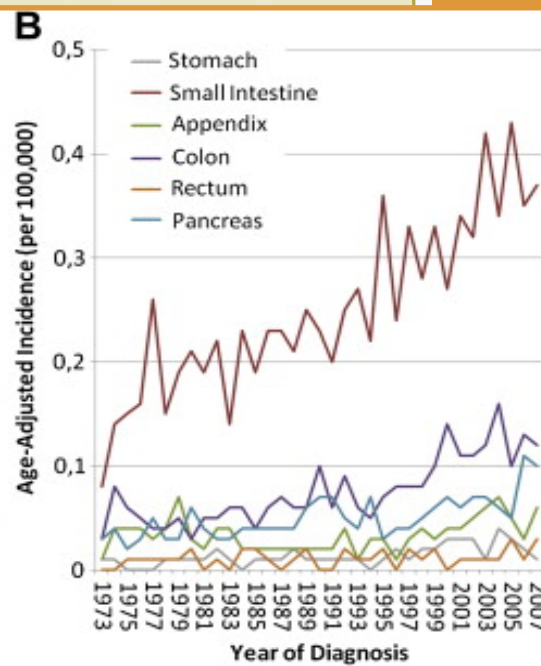
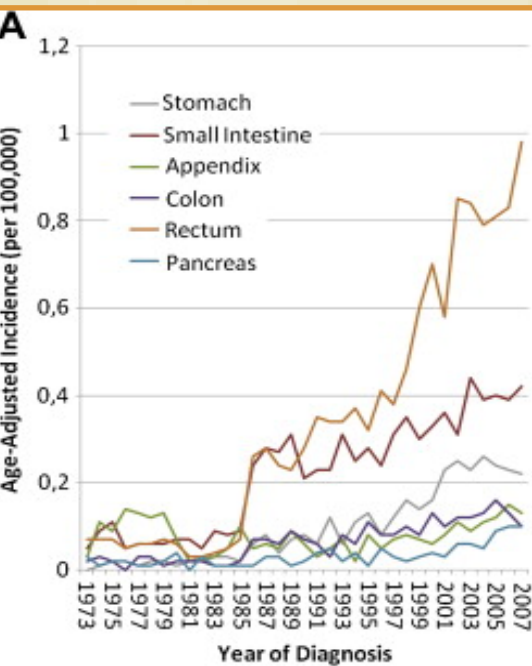
Incidenza: confronto tra Registro Norvegese e SEER 1993 - 2004



GEP-NET:

Incidenza media per età alla diagnosi



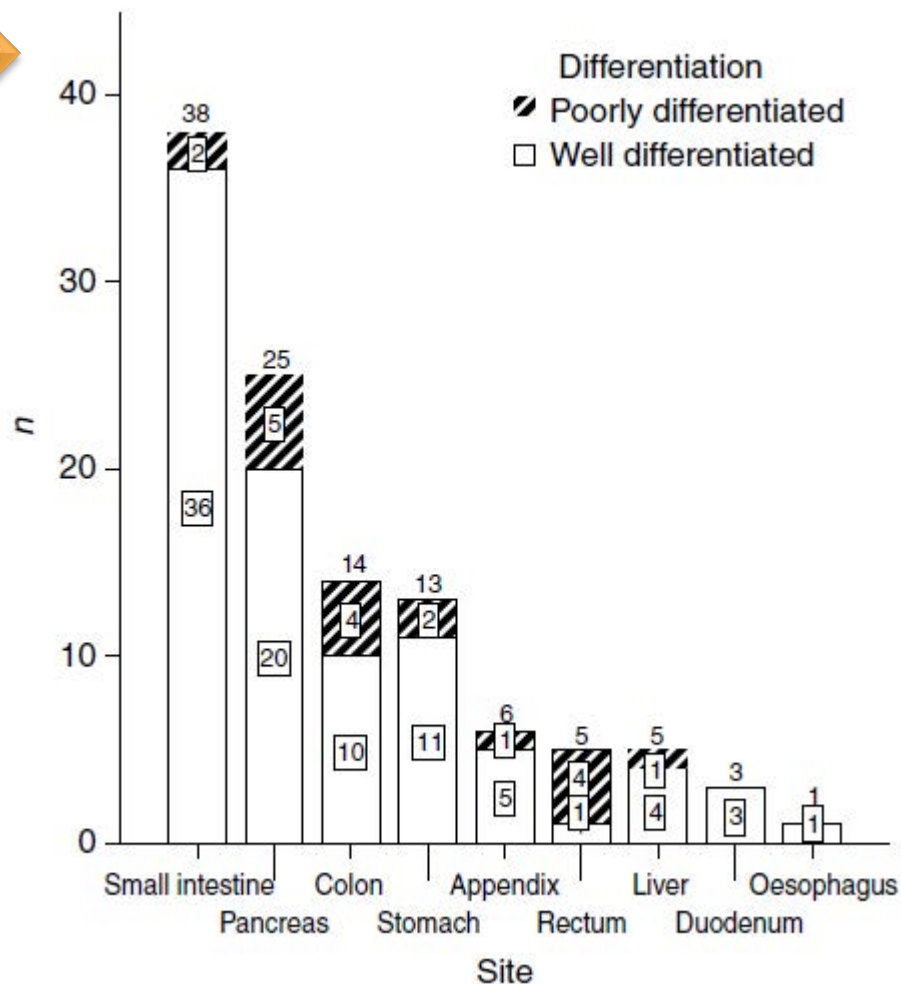
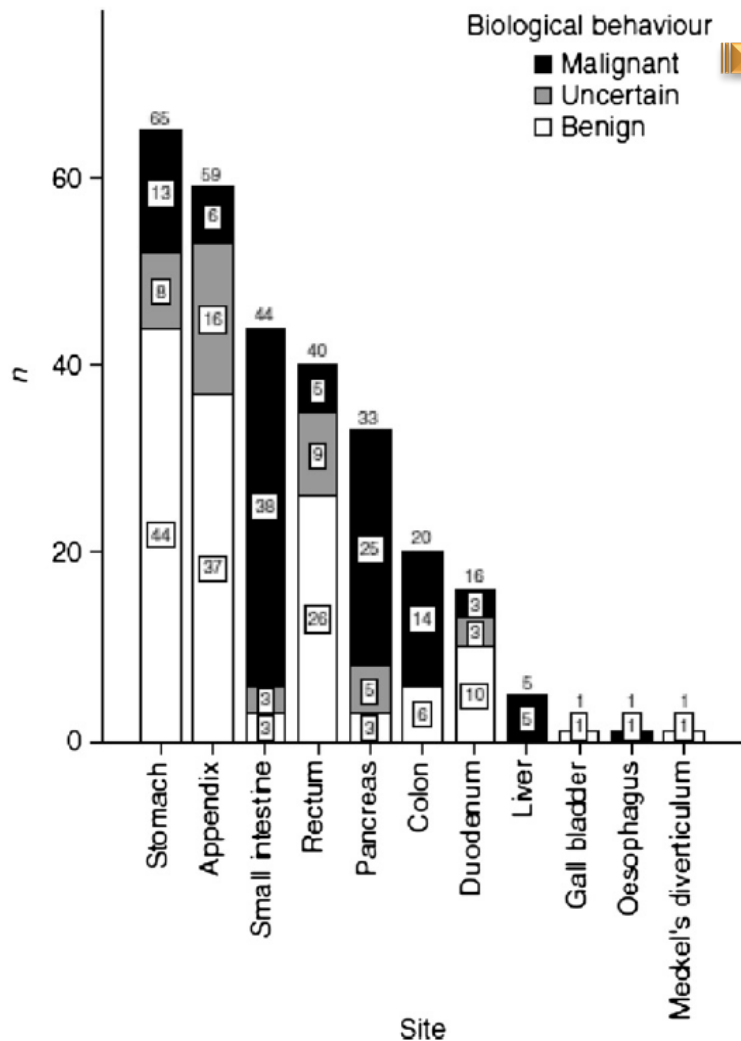


Incidenza di NET:
Correlazione tra
sede primitiva di
GEP-NET, e stadio
iniziale corretto
per età

- A – malattia localizzata
- B- malattia estesa a livello loco-regionale
- C – malattia M1



GEP-NEN in Austria 2004-2005: sede e comportamento biologico





Aumentata incidenza di GEP-NET: quali le cause

- Aumentata conoscenza dell'entità
- Diffusione delle tecniche endoscopiche
- Campagne di screening endoscopico per neoplasie GI
- Progressi nella diagnosi citologica e istologica
- Aumentata accuratezza delle tecniche di imaging



Definizioni: tumore o neoplasia?

- WHO raccomanda il termine “**neuroendocrine neoplasm**” (NEN) o “**neuroendocrine tumor**” (NET) per ogni proliferazione neuroendocrina.
- Classificazione WHO 2010 → termine “**tumor**” utilizzato per le neoplasie G1 e G2 (ma non G3)
- “**Neoplasia**” (NEN): forse più appropriato per indicare l'intero gruppo nelle Neoplasie neuroendocrine

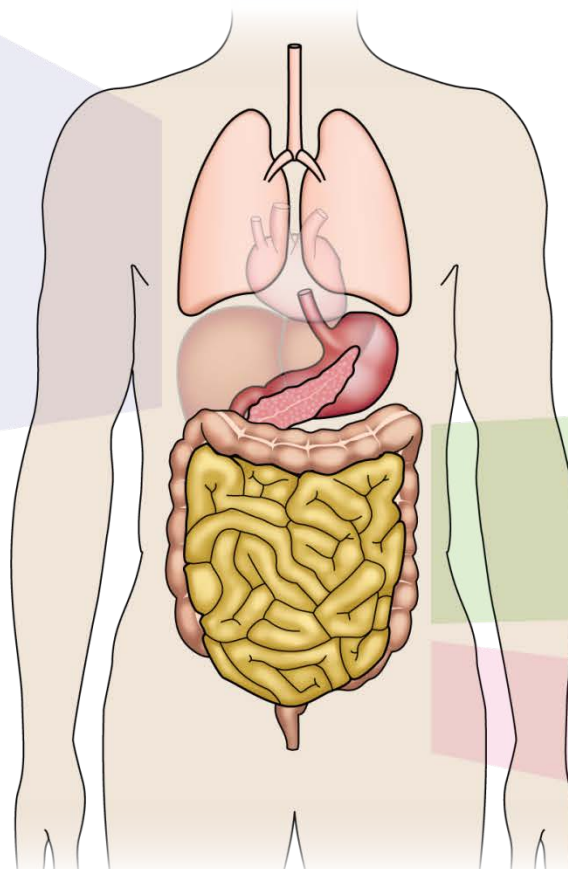


- Non dovremmo più parlare di Carcinoidi
- Dobbiamo anche superare la distinzione embriologica di NET di Foregut, Midgut e Hindgut

Foregut

- Thymus
- Esophagus
- Lung
- Stomach
- Duodenum

- Pancreas
 - Insulinoma
 - Gastrinoma
 - Glucagonoma
 - VIPoma
 - Pancreatic polypeptidoma



Midgut

- Appendix
- Ileum
- Cecum
- Ascending colon

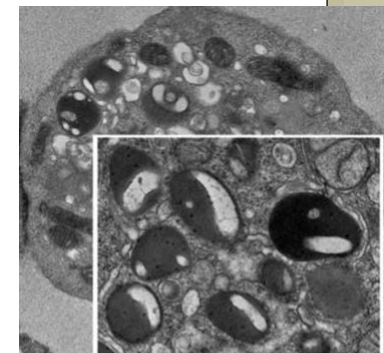
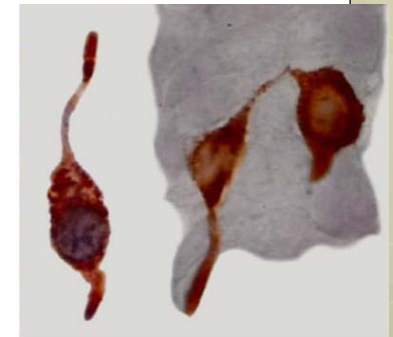
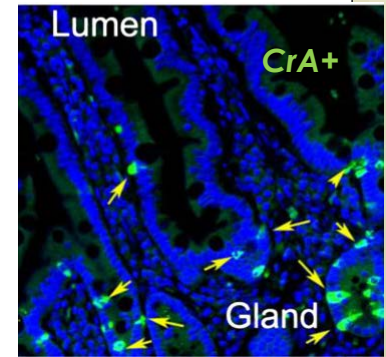
- Distal large bowel
- Rectum

Hindgut



Definizioni: Neuroendocrino o endocrino?

- Termine “*neuroendocrino*” : basato su ipotesi che le cellule da cui originano i NET derivano dalla cresta neurale embrionale;
- Le cellule presentano fenotipo neurale con espressione di SYN, NSE, CrA, e contatti di tipo sinaptico con strutture e cellule adiacenti, ma hanno anche un ruolo secretorio tipicamente endocrino
- Perché altri Autori hanno poi ripreso il termine “*endocrino*” ?
- La maggior parte di queste neoplasie epiteliali presenta cellule di origine endodermica (*Rosai J, Modern Pathol 2011*)
- WHO classification of tumors of the digestive system raccomanda l'uso del termine “*neuroendocrine*”, poichè le cellule comprendono caratteri neurali ed epiteliali (*Bosman et al, 2010*).

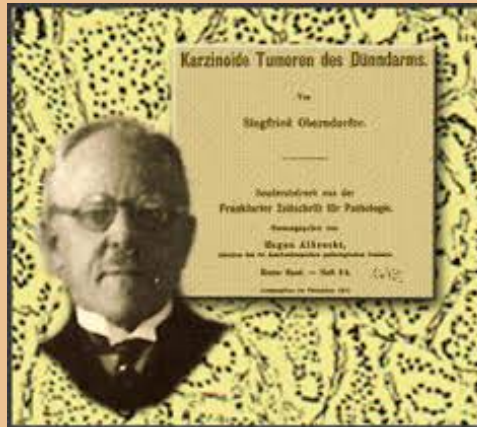




GEP-NET: classificazioni WHO

WHO 1980

I - Carcinoide



Oberndorfer S.
Karcinoide tumoren des dunnndarms.
Frank Z Pathol 1907;1:426-432.

II – Mucocarcinoide

III – Forme miste
carcinoide/adenocarcinoma

IV – Lesioni
pseudotumorali

GEP-NET: classificazioni WHO



WHO 1980	WHO 2000
I - Carcinoide	1- Tumori endocrini ben differenziati (benigno/comportamento incerto) 2 - Carcinomi endocrini ben differenziati (basso grado malignità) 3 - Carcinomi endocrini scars. differenziati/ carcinomi a piccole cellule (alto grado malignità)
II – Mucocarcinoide III – Forme miste carcinoide/adenocarcinoma	4 . Carcinomi misti esocrini-endocrini (MEEC)
IV – Lesioni pseudotumorali	5 - Lesioni tumor-like

Primo approccio classificativo razionale:

Utilizzo di parametri clinici e patologici per inserire i casi in tre categorie

- Benigna
- Comportamento incerto
- Maligna

Differenziazione tumore:

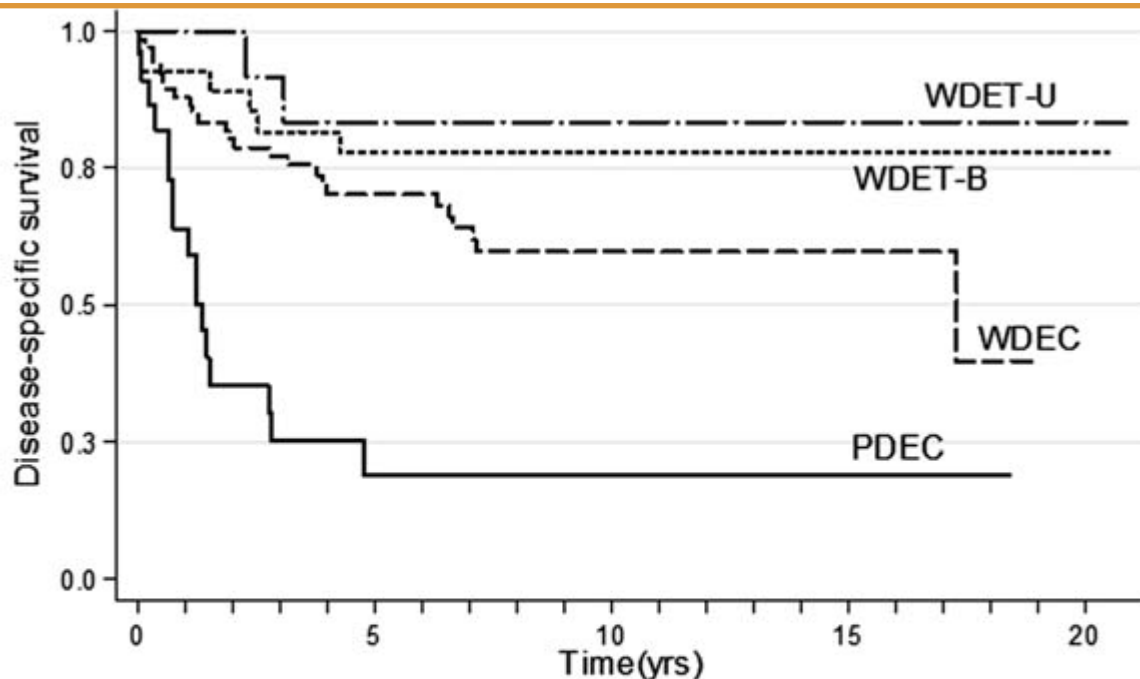
Principale variabile patologica che determina Prognosi e approccio terapeutico

Limite principale:

Applicabile in modo completo solo nei casi trattati chirurgicamente



Sopravvivenza malattia specifica in base a classificazione WHO 2000



Number at risk

WDET-B	27	20	15	9	1
WDET-U	12	5	5	3	2
WDEC	66	37	21	11	0
PDEC	22	3	1	1	0

- 145 Pazienti
- GE-NEN extra-Pancreatici
- 1986-2008



Cosa serve per una migliore definizione di queste neoplasie?

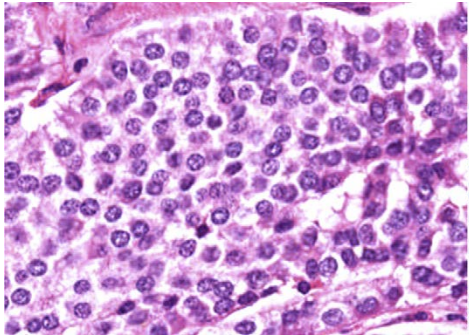
- **Differenziazione:** quota di cc neoplastiche simili alle non neoplastiche
- **Grado:** aggressività biologica del tumore
- **Stadio:** estensione del tumore (confinato all'organo, invasività loco-regionale, N1,M1)

- Entrambi significativi ai fini prognostici
- Possono essere indipendenti

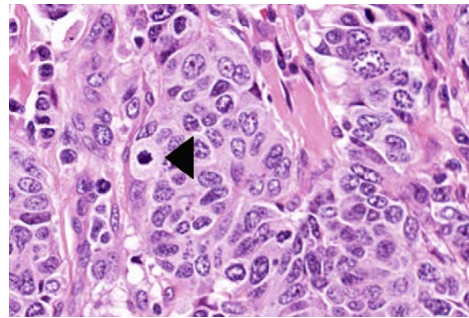


European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006 - 2007: proposta di grading

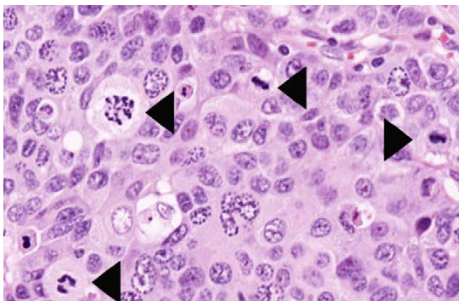
G1



G2



G3



Grading Proposal for Foregut Neuroendocrine Tumors		
Grade	Mitotic Count (10 HPF) ^a	Ki67 Index (%)
G1	≤2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

Table 7 Grading proposal for (neuro)endocrine tumors of ileum, appendix, colon and rectum

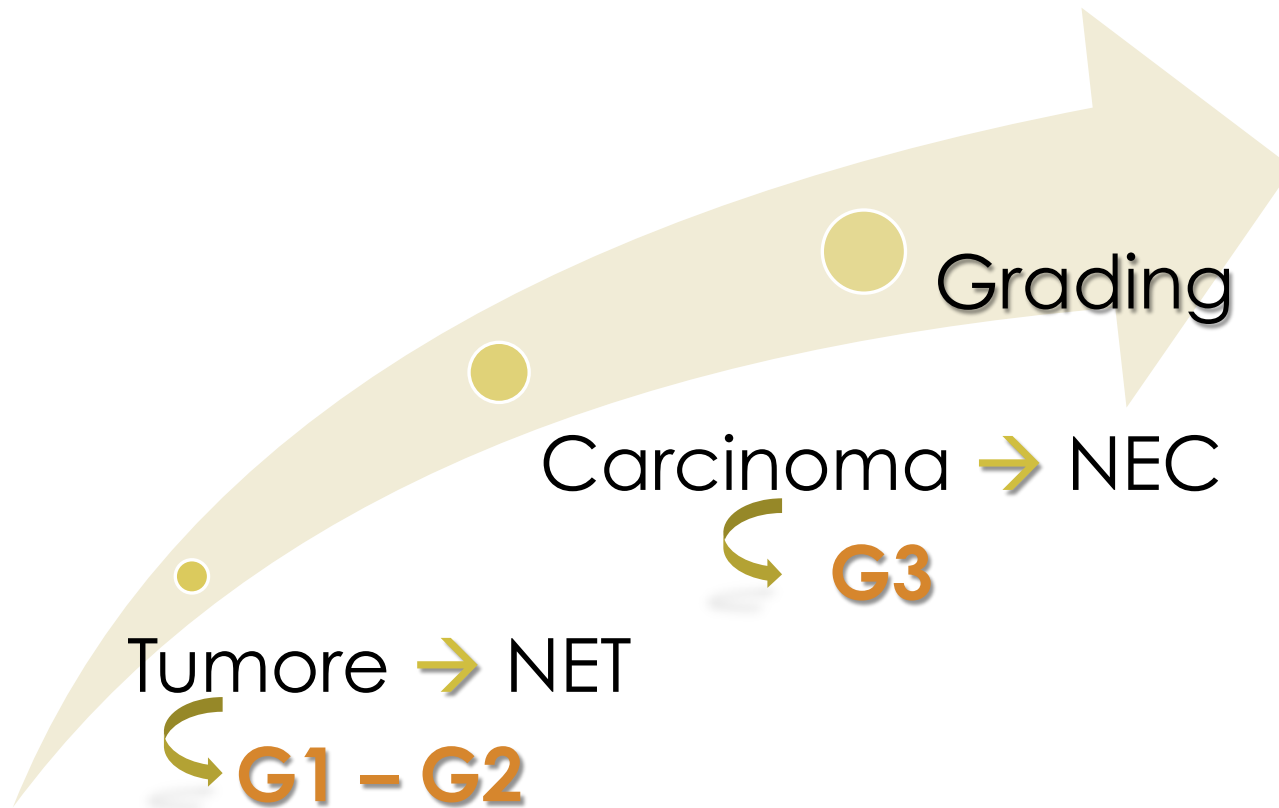
Grade	Mitotic count (10HPF)*	Ki-67 index (%)**
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

Rindi G et al, Virkhows Arch 2006

Rindi G et al, Virkhows Arch 2007



WHO 2010 - Grading



GEP-NET:

classificazioni WHO



WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I - Carcinoide	1 - Tumori endocrini ben differenziati (benigni/comportamento incerto) 2 - Carcinomi endocrini ben differenziati (basso grado di malignità) 3 - Carcinomi endocrini scars. differenziati/ carcinomi a piccole cellule (alto grado malignità)	Tumori neuroendocrini <ul style="list-style-type: none">• 1 - NET G1 (Grado 1)• 2 - NET G2 (Grado 2) 3 - Carcinomi neuroendocrini <ul style="list-style-type: none">• NEC (Grado G3)• NEC a grandi cc• NEC a piccole cc
II – Mucocarcinoide III – Forme miste carcinoide/adenocarcinoma	4 - Carcinomi misti esocrini-endocrini (MEEC)	4 - Carcinomi misti adeno-neuroendocrini (MANEC)
IV – Lesioni pseudotumorali	5 - Lesioni tumor-like	5 - Lesioni iperplastiche e preneoplastiche



NET G1: in genere comportamento indolente, solo occasionalmente possono essere maligni

NET G2: «zona grigia», comportamento eterogeneo a duplice rilevanza clinica e prognostica:

- **Forme senza evidenza di malignità** possono comunque avere aumentato rischio di recidiva: follow-up ravvicinato
- **Forme maligne:** indice predittivo di maggiore aggressività, pertanto anche l'approccio terapeutico deve essere più aggressivo

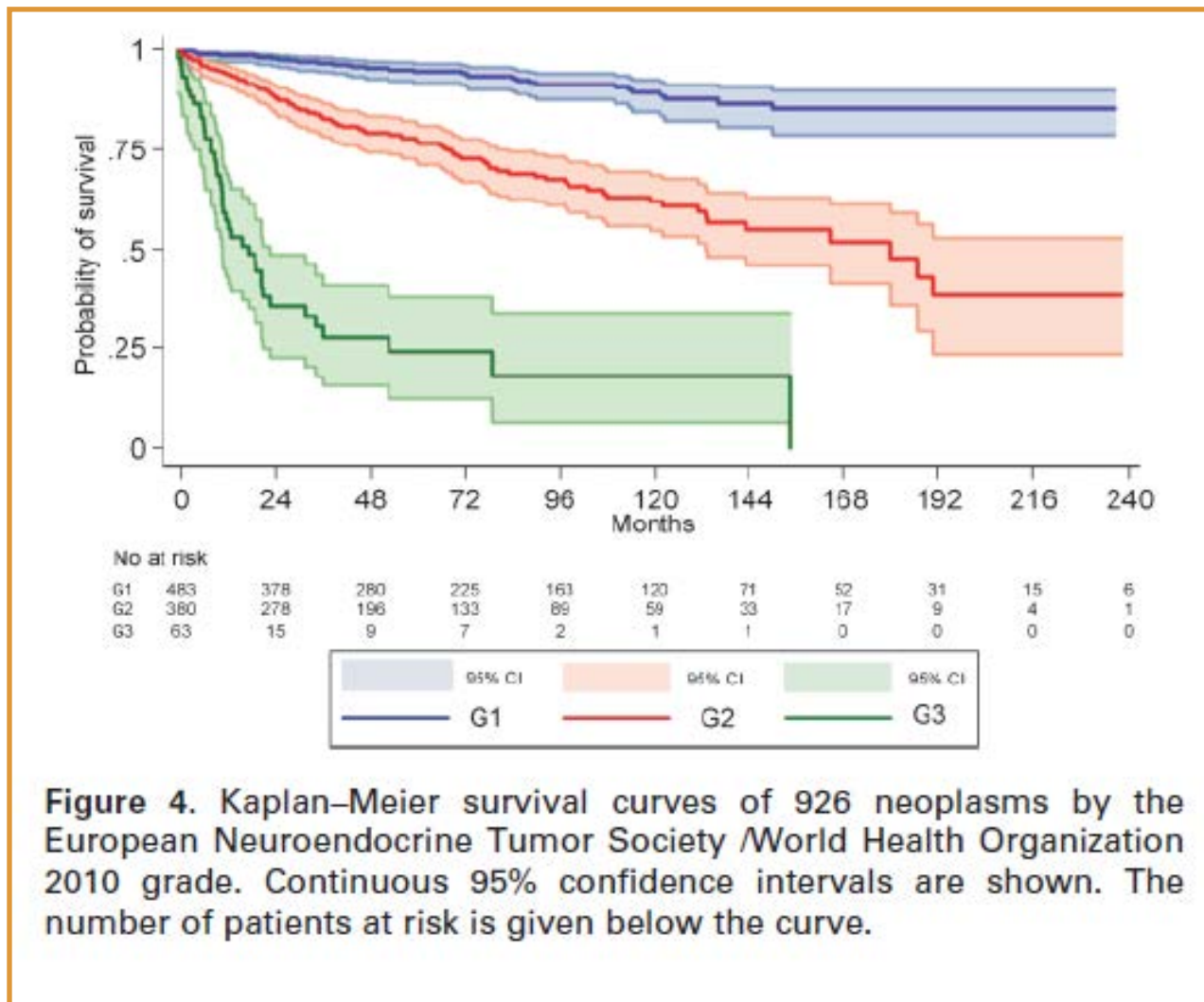
NEC G3: neoplasie maligne a decorso clinico aggressivo

MANEC: fenotipo maligno con caratteri di adenocarcinoma e tumore neuroendocrino

Rapporto NET:NEC -> 20:1



Grading NEN pancreas: significato prognostico





Grading:

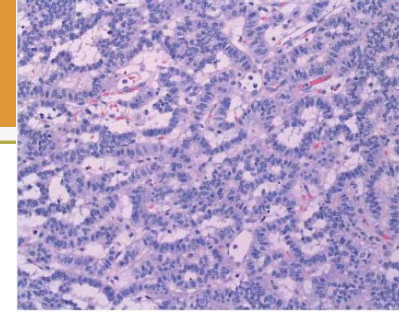
non è l'unico elemento predittivo per il comportamento clinico dei NET

Sede di origine

Tutti questi aspetti sono necessari per:

- Prognosi
- Gestione del paziente

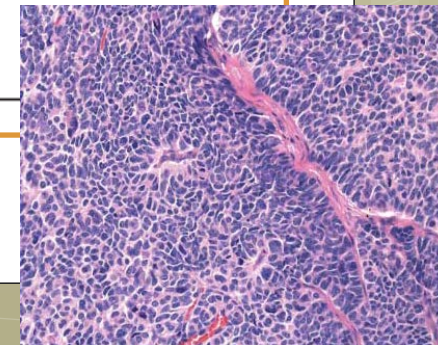
Sindrome ormonale



NEN pancreas: classificazione WHO

Biological behavior	WHO classification (2000)	WHO classification (2010)	Metastases	Invasion	Tumor size, cm	Angio-invasion	Ki67, %
Benign	Well-differentiated endocrine tumor	NET G1 or NET G2	-	-	≤2	-	usually around 2
Benign or low-grade malignant	Well-differentiated endocrine tumor	NET G1 or NET G2	-	-	>2	±	usually around 2
Low-grade malignant	Well-differentiated endocrine carcinoma	NET G1 or G2	+	+	any	+	usually >2
High-grade malignant	Poorly-differentiated endocrine carcinoma	NEC or G3	+	+	any	+	>20

NET = Neuroendocrine tumor; NEC = neuroendocrine carcinoma.





European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006: proposta di stadiazione TNM di NET gastrici

TNM

T—primary tumor

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	In situ tumor/dysplasia (<0.5 mm)
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and ≤ 1 cm
T2	Tumor invades muscularis propria or subserosa or >1 cm
T3	Tumor penetrates serosa
T4	Tumor invades adjacent structures
	For any T, add (m) for multiple tumors

N—regional lymph nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M—distant metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^a	Distant metastasis



European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006: proposta di stadiazione TNM di NET gastrici

Stage			
Disease stages			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



ENETS 2006: proposta di stadiazione TNM di NET duodeno/ampolla/digiuno prossimale

TNM

T—primary tumor

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size ≤ 1 cm ^a
T2	Tumor invades muscularis propria or size >1 cm
T3	Tumor invades pancreas or retroperitoneum
T4	Tumor invades peritoneum or other organs
	For any T, add (m) for multiple tumors

N—regional lymph nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M—distant metastases

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^b	Distant metastasis



ENETS 2006: proposta di stadiazione TNM di NET duodeno/ampolla/digiuno prossimale

Stage			
Disease stages			
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
Stage IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



ENETS 2007: proposta di stadiazione TNM di NET digiuno distale e ileo

TNM

T-primary tumor

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades mucosa or submucosa and size ≤ 1 cm
T2	Tumor invades muscularis propria or size >1 cm
T3	Tumor invades subserosa
T4	Tumor invades peritoneum/other organs

For any T add (m) for multiple tumors

N regional lymph nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M	Distant metastasis
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^a	Distant metastasis

Stage

Disease stages	T-primary tumor	N-regional nodes	M-distant metastasis
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



ENETS 2007: proposta di stadiazione TNM di NET colon e retto

TNM

T-primary tumor

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades mucosa or submucosa T1a size <1 cm T1b size 1–2 cm
T2	Tumor invades muscularis propria or size >2 cm
T3	Tumor invades subserosa/pericolic/perirectal fat
T4	Tumor directly invades other organs/structures and/or perforates visceral peritoneum

For any T add (m) for multiple tumors

N-regional lymph nodes

NX	Regional lymph node status cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis

M-distant metastases (subspecification as in small bowel)

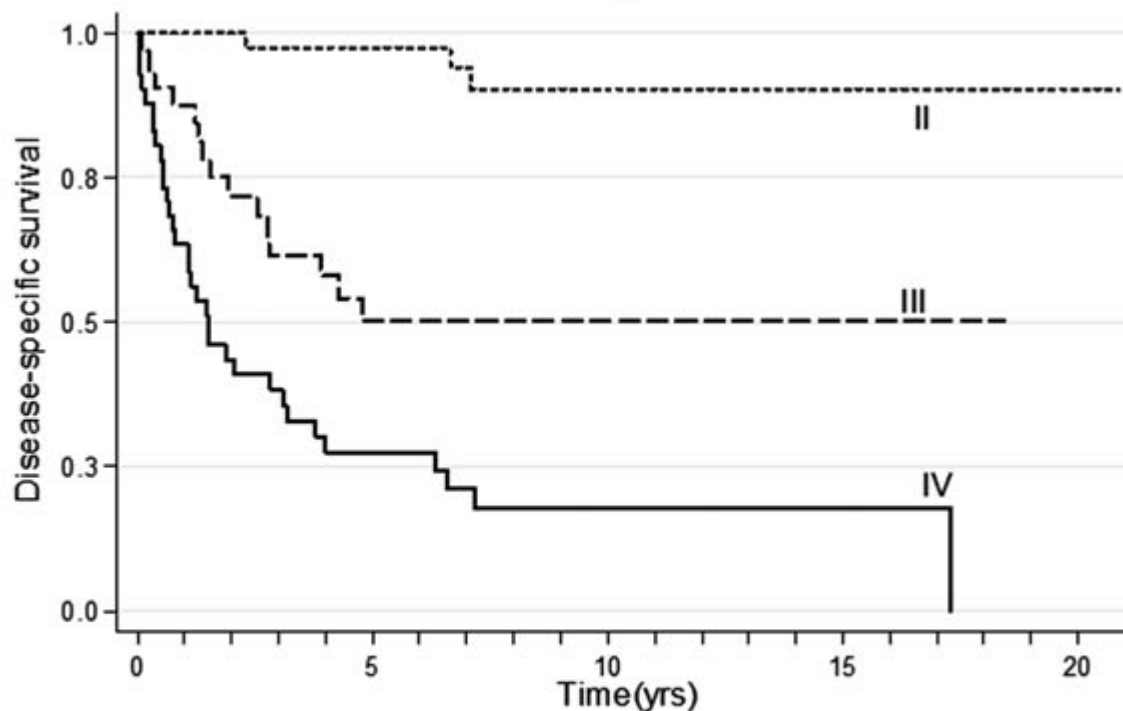
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 ^a	Distant metastasis

Stage

Disease stages	T-primary tumor	N-regional nodes	M-distant metastasis
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



Sopravvivenza malattia specifica in base a stadiazione ENETS



- 145 Pazienti
- GE-NEN extra-Pancreatici
- 1986-2008

Number at risk

Stage=I	39	29	21	16	3
Stage=III	32	13	7	5	0
Stage=IV	41	9	4	1	0



Confronto tra classificazioni TNM ENETS 2006 – 2007 e UICC/AJCC 2009

Simili per

- Stomaco
- Duodeno
- Digiuno-ileo
- Colon-retto

Differenti per

- Pancreas
- Appendice

Rindi G et al, Virkhows Arch 2006

Rindi G et al, Virkhows Arch 2007

Sobin et al, UICC/AJCC 7° Ed. - 2009



Criteria for the category T in the classifications TNM ENETS and UICC for NET appendix

	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM
T1	≤ 1 cm; invasion of muscularis propria	T1a : ≤ 1 cm T1b : > 1 cm ≤ 2 cm
T2	≤ 2 cm and < 3mm invasion of subserosa/ mesoappendix	> 2 ≤ 4 cm or invasion of cecum
T3	> 2 cm and < 3mm invasion of subserosa/ mesoappendix	> 4 cm and invasion of ileum
T4	Invasion of peritoneum/ other organs	Invasion of peritoneum/ other organs



Criteria per la categoria T nelle classificazioni TNM ENETS e UICC per i NET pancreatici

	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM
Stage definition		
Stage I	T1, N0, M0	NA
Stage IIa	T2, N0, M0	NA
Stage IIb	T3, N0, M0	NA
Stage IIIa	T4, N0, M0	NA
Stage IIIb	Any T, N1, M0	NA
Stage IV	Any T, any N, M1	NA
Stage IA	NA	T1, N0, M0
Stage IB	NA	T2, N0, M0
Stage IIA	NA	T3, N0, M0
Stage IIB	NA	T1-T3, N1, M0
Stage III	NA	T4, any N, M0
Stage IV	NA	Any T, any N, M1

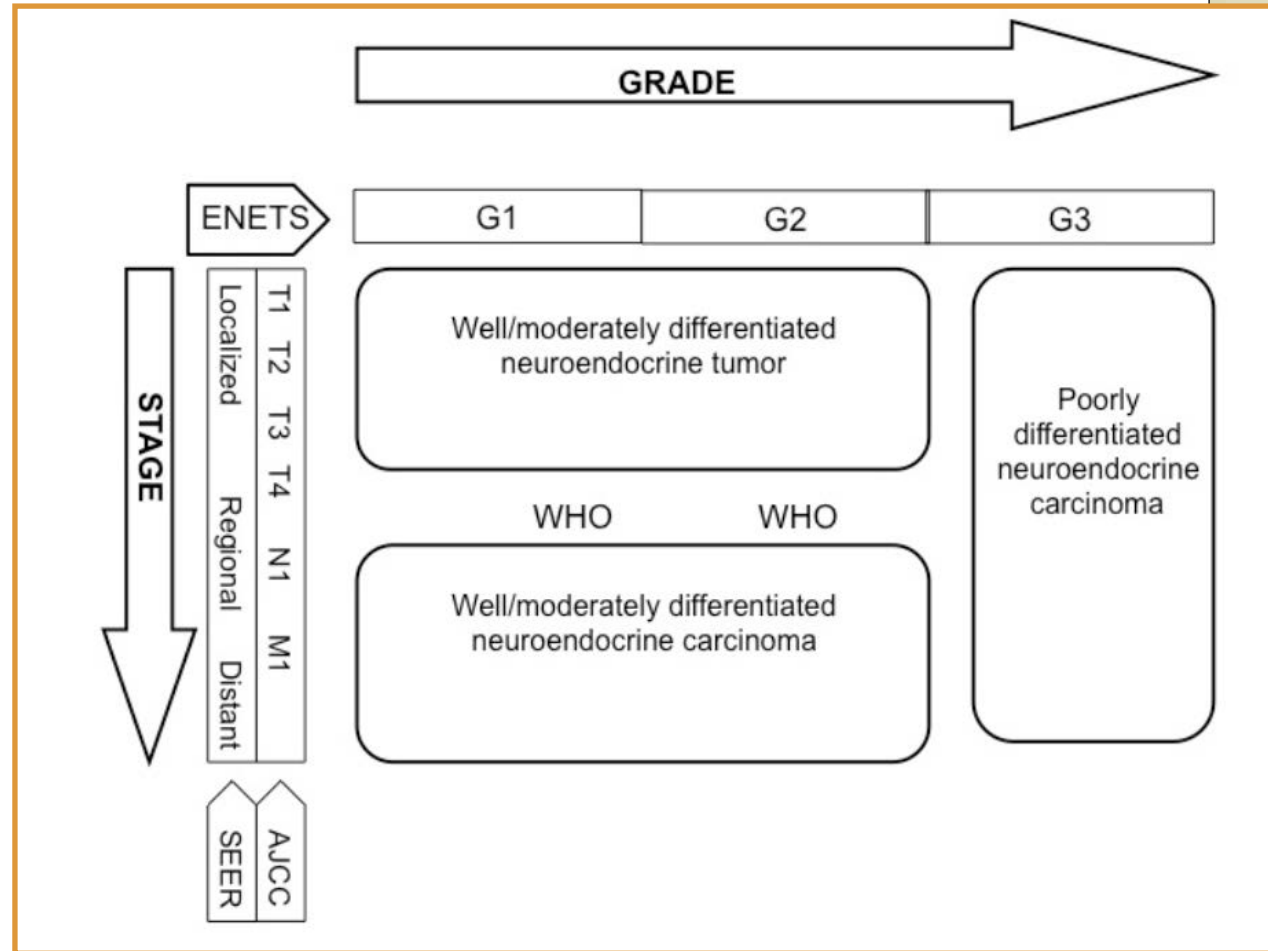


Quale l'impatto clinico delle varie classificazioni?



ITALIAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS (AME) POSITION STATEMENT
A STEPWISE APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS IN CLINICAL PRACTICE

Franco Grimaldi^{1*}, Nicola Fazio^{2*}, Roberto Attanasio³, Andrea Frasoldati⁴, Enrico Papini⁵, Francesco Angelini⁶, Roberto Baldelli⁷, Debora Berretti⁸, Sara Bianchetti⁹, Giancarlo Bizzarri⁹, Marco Caputo¹⁰, Roberto Castello¹¹, Nadia Cremonini¹², Anna Crescenzi¹³, Maria Vittoria Davi¹⁴, Angela Valentina D'Elia¹⁵, Antongiulio Faggiano¹⁶, Stefano Pizzolitto¹⁷, Annibale Versari¹⁸, Michele Zini¹, on behalf of AME oncologic endocrinology group (other members of the group are listed after the text)
* FG and NF contributed equally as first authors



L'integrazione delle classificazioni ci permette

- di stratificare il rischio prognostico
- di ottimizzare le strategie terapeutiche e di follow-up



Quale stadiazione utilizzare?



ITALIAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS (AME) POSITION
STATEMENT
A STEPWISE APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF GASTROENTEROPANCREATIC
NEUROENDOCRINE TUMORS IN CLINICAL PRACTICE

Franco Grimaldi^{1*}, Nicola Fazio^{2*}, Roberto Attanasio³, Andrea Frasoldati⁴, Enrico Papini⁵,
Francesco Angelini⁶, Roberto Baldelli⁷, Debora Berretti⁸, Sara Bianchetti⁹, Giancarlo
Bizzarri⁹, Marco Caputo¹⁰, Roberto Castello¹¹, Nadia Cremonini¹², Anna Crescenzi¹³,
Maria Vittoria Davi¹⁴, Angela Valentina D'Elia¹⁵, Antongiulio Faggiano¹⁶, Stefano
Pizzolitto¹⁷, Annibale Versari¹⁸, Michele Zini⁴, on behalf of AME oncologic endocrinology
group (other members of the group are listed after the text)
* FG and NF contributed equally as first authors

We recommend the use of the 2010 WHO classification.

We recommend for staging the use of the AJCC-TNM 2009 and/or the ENETS sitespecific T-staging system 2006/07.
The selected system should be specified in the pathologic report.

We recommend NET classification and clinical actions be based on the less favorable data in case of conflicting findings.



... Quelli che si innamorano della pratica senza la scienza sono come il nocchiero che monta sulla nave senza la bussola e non ha mai la certezza di dove va...



Leonardo da Vinci