

V CORSO DI AGGIORNAMENTO  
AME IN ENDOCRINOLOGIA  
CLINICA

Agrigento, 20-22 marzo 2014



Tumori  
neuroendocrini:  
classificazione e  
definizioni

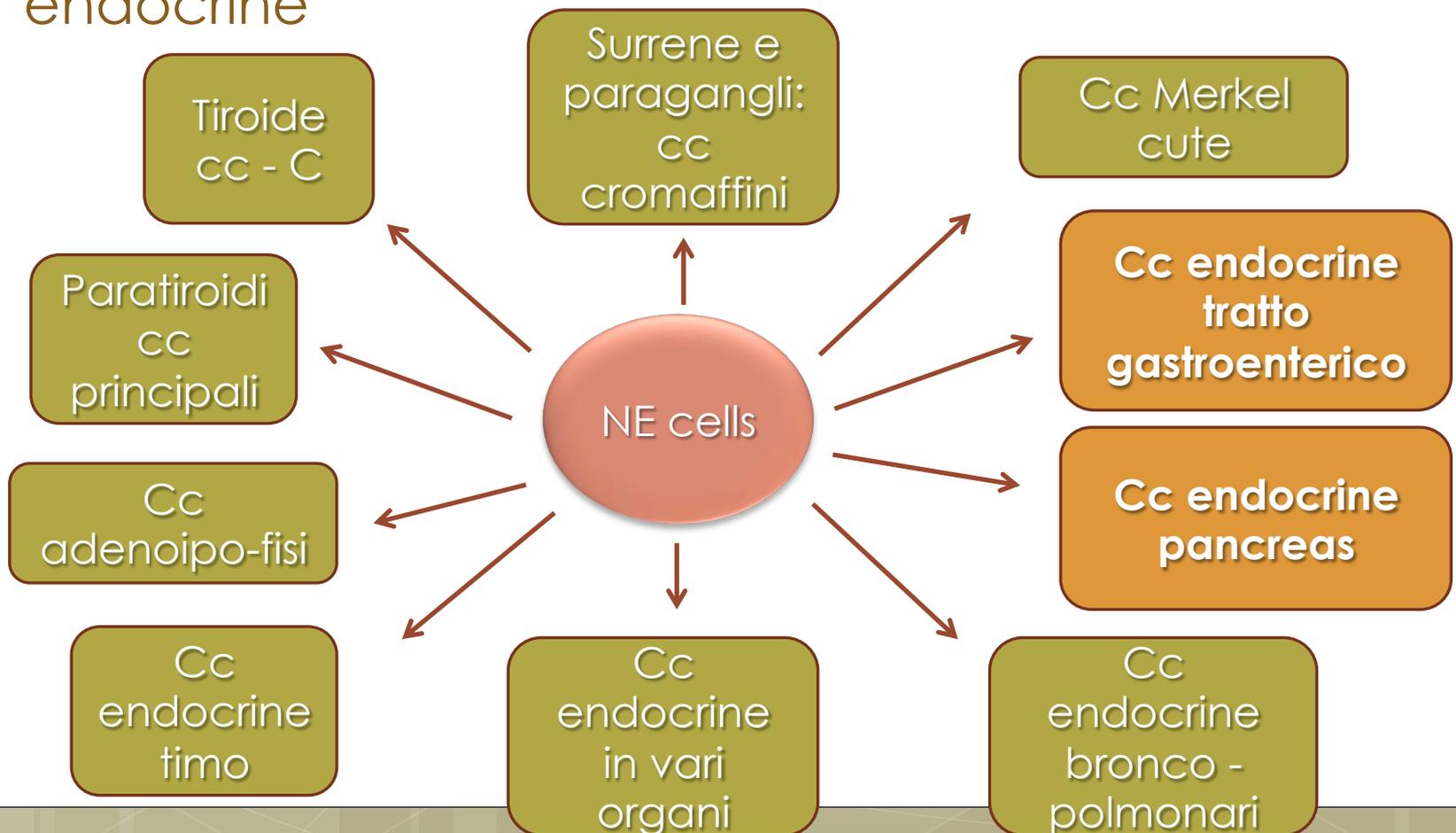
*Nadia Cremonini*

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



# NET: di cosa parliamo oggi?

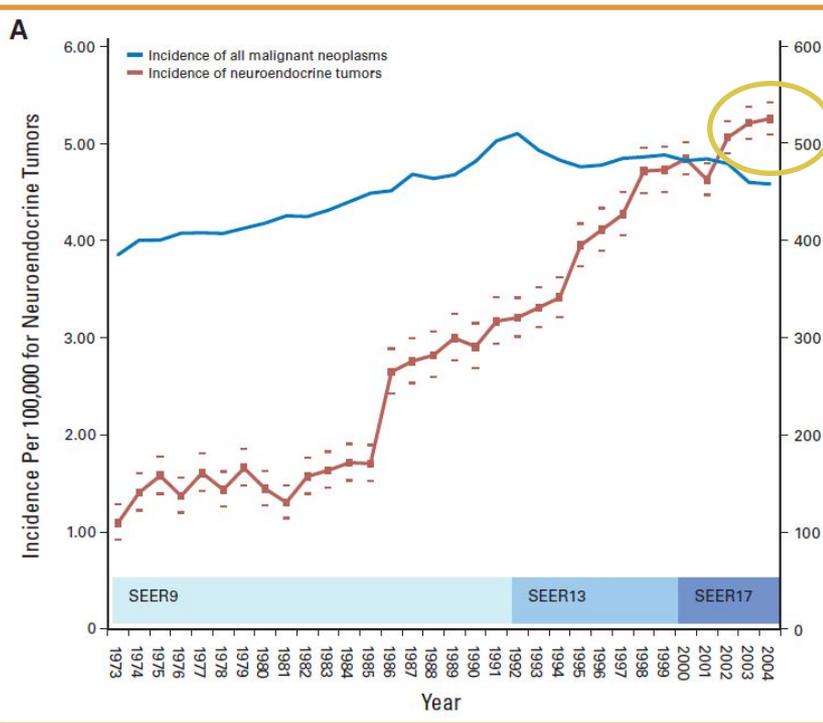
- Neoplasie che possono insorgere in qualsiasi sede del corpo, da trasformazione neoplastica di cellule endocrine





# Tumori neuroendocrini

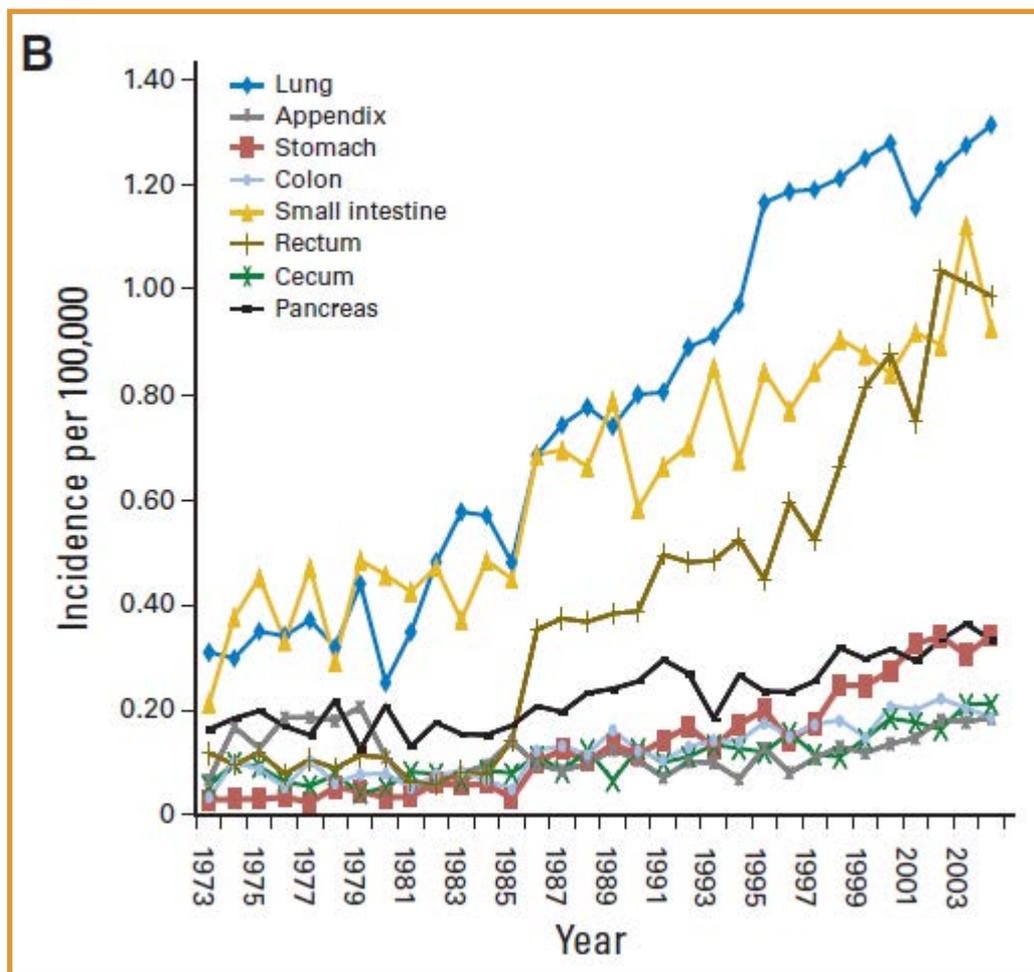
- Patologia che può insorgere a qualsiasi età, con età media alla diagnosi nella seconda metà della V° decade
- Incremento dell'incidenza età correlata
- Circa i 2/3 dei NET interessano il tratto GEP



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

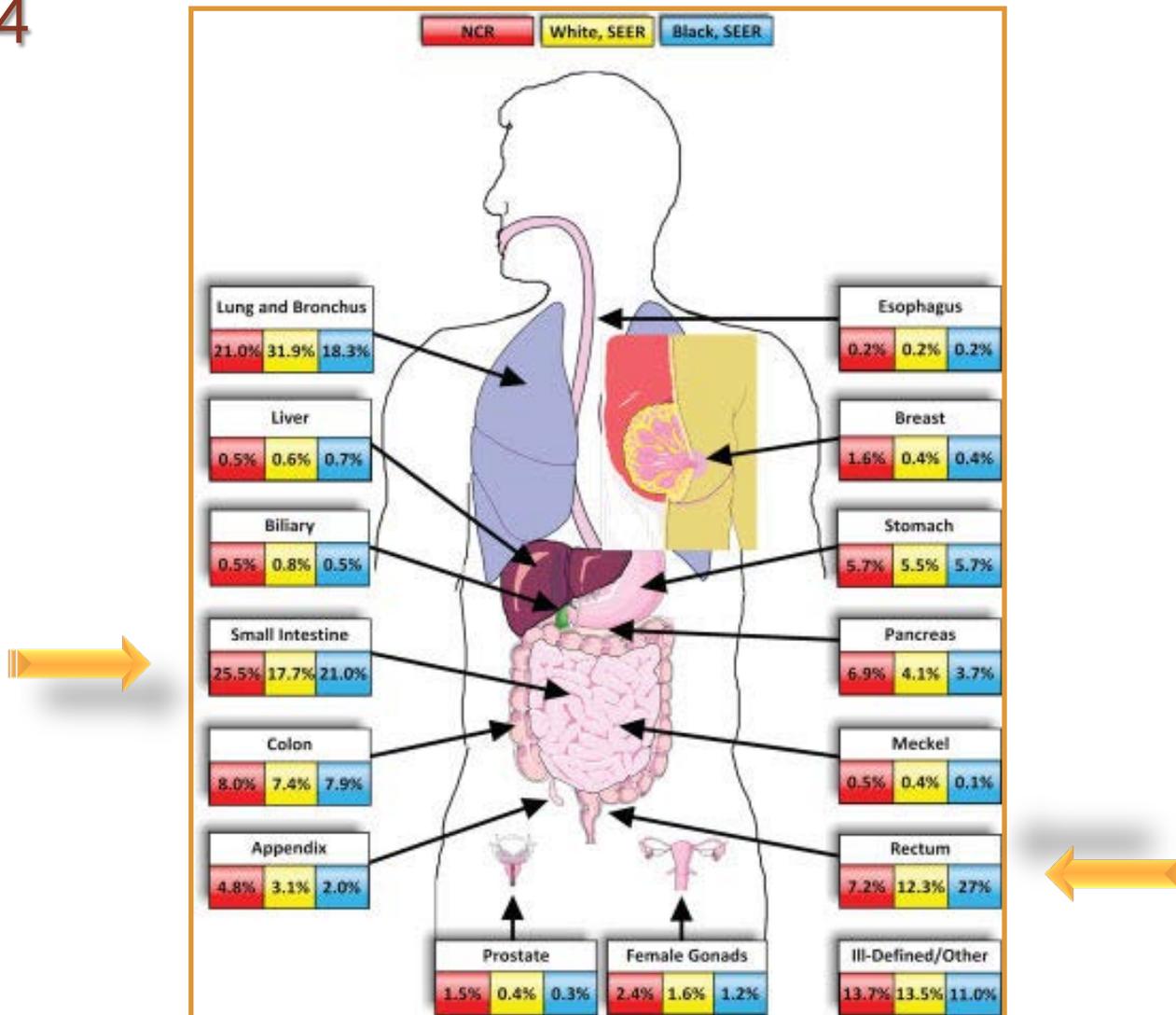


# GEP-NET: incidenza in popolazione USA 1973 - 2005



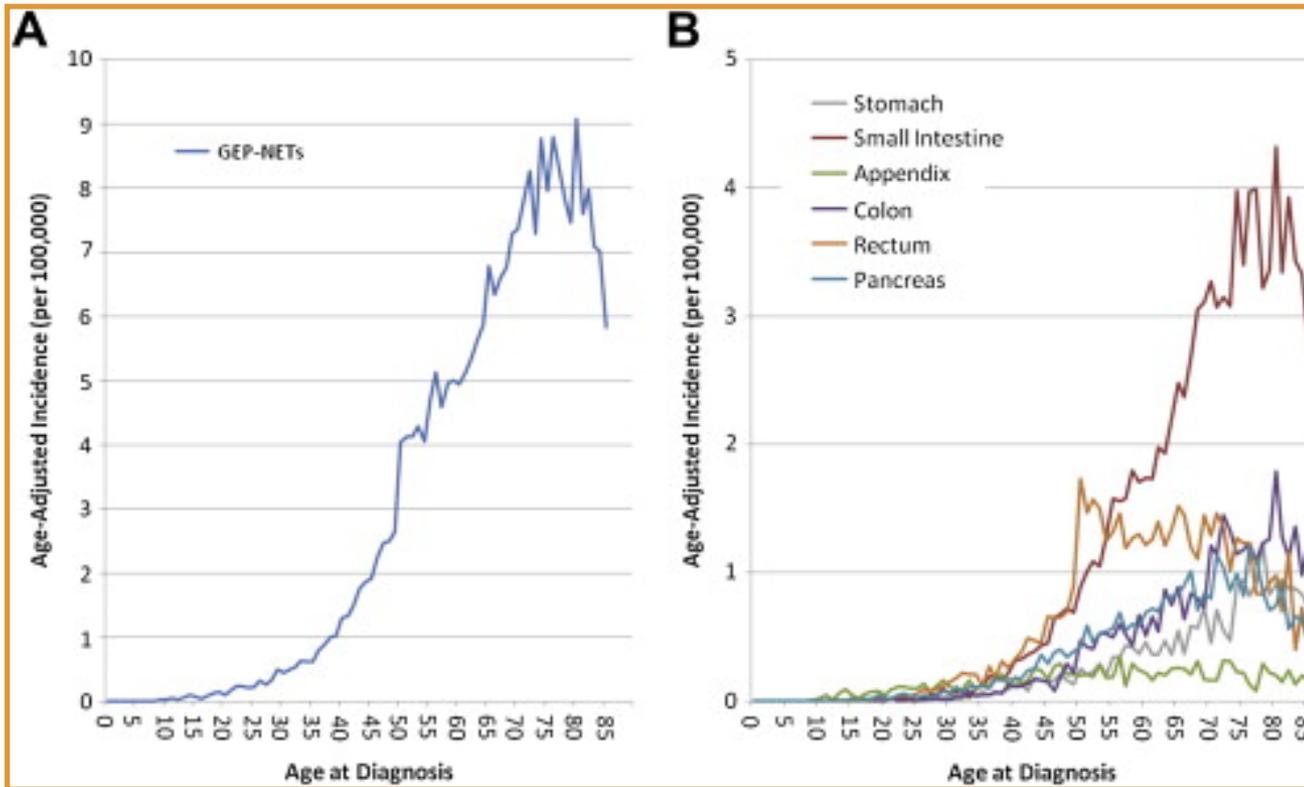


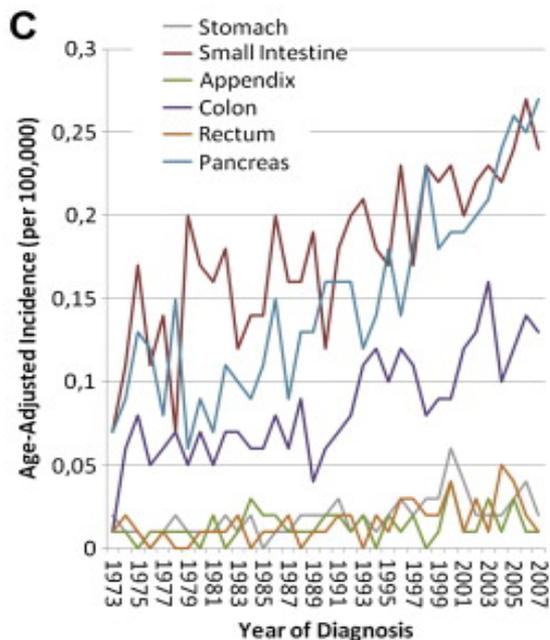
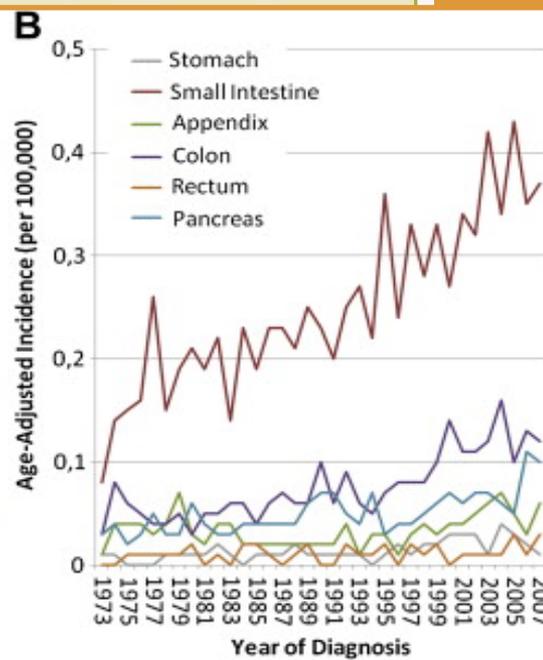
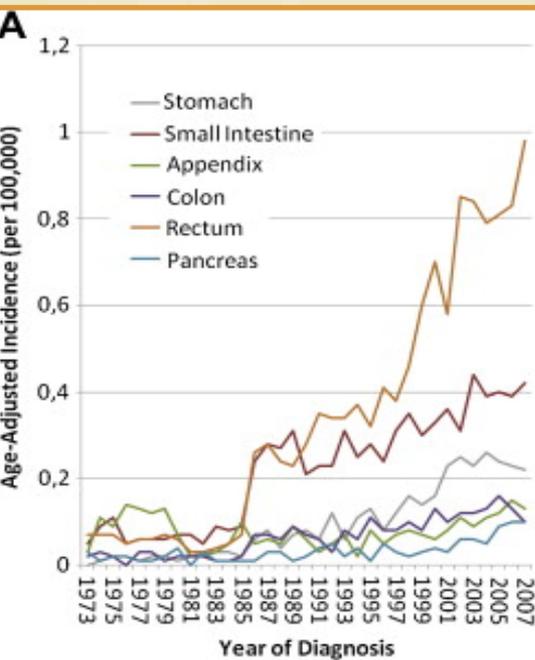
# Incidenza: confronto tra Registro Norvegese e SEER 1993 - 2004



# GEP-NET:

## Incidenza media per età alla diagnosi



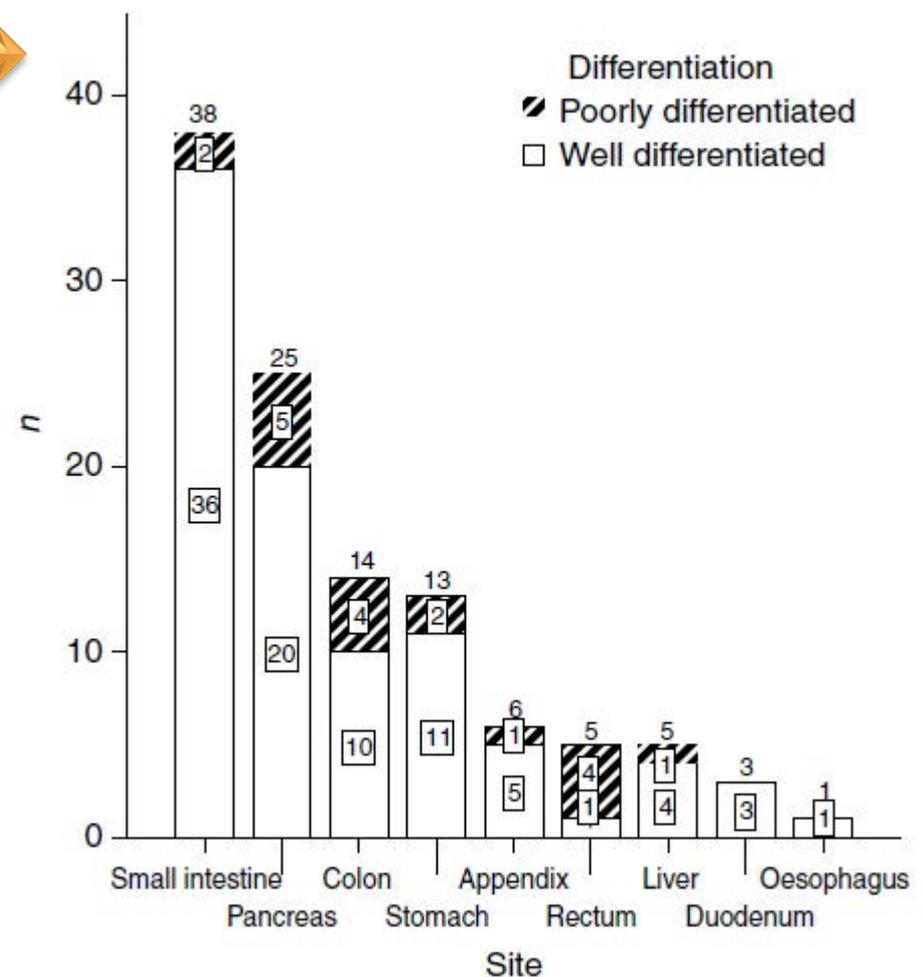
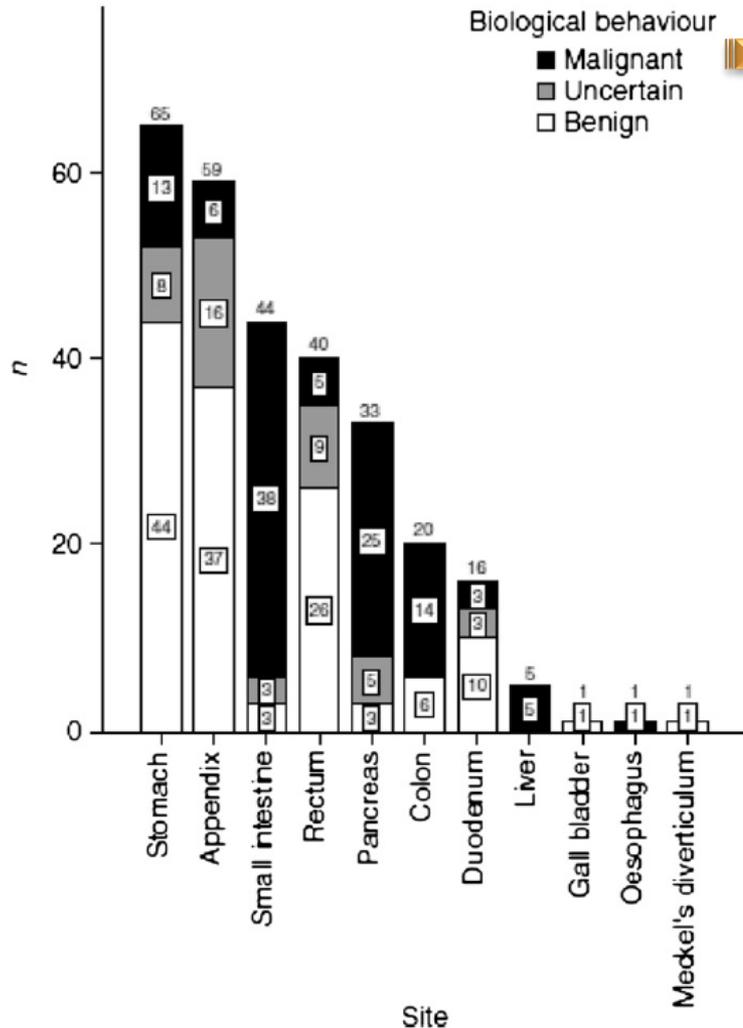


Incidenza di NET:  
Correlazione tra  
sede primitiva di  
GEP-NET, e stadio  
iniziale corretto  
per età

- 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?

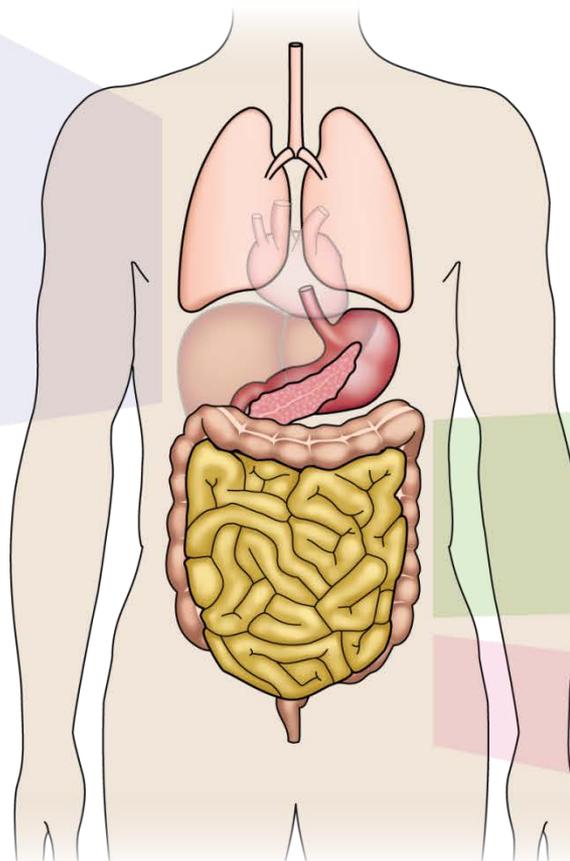
- WHO raccomanda il termine “**neuroendocrine neoplasm**” (NEN) o “**neuroendocrine tumor**” (NET) per ogni proliferazione neuroendocrina.
- Classificazione WHO 2010 → termine “**tumor**” utilizzato per le neoplasie G1 e G2 (ma non G3)
- “**Neoplasia**” (NEN): forse più appropriato per indicare l'intero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

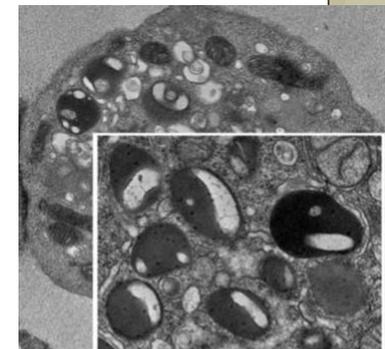
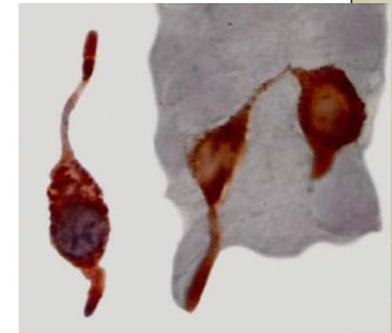
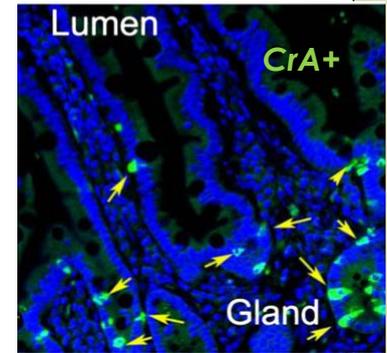
- Distal large bowel
- Rectum

## 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*).

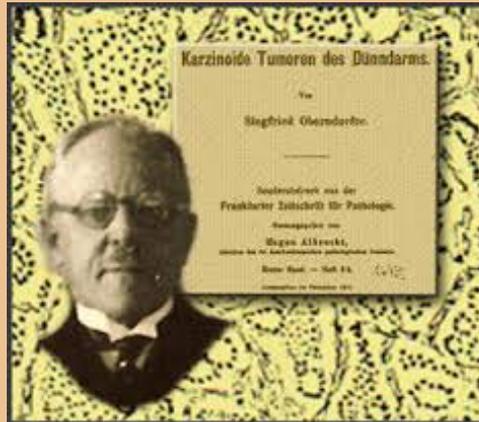




# GEP-NET: classificazioni WHO

## WHO 1980

I - Carcinoide



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

II – Mucocarcinoide

III – Forme miste  
carcinoide/adeno-  
carcinoma

IV – Lesioni  
pseudotumorali

# GEP-NET: classificazioni WHO



WHO 1980	WHO 2000
I - Carcinoide	1- Tumori endocrini ben differenziati ( <b>benigno/comportamento incerto</b> ) 2 - Carcinomi endocrini ben differenziati ( <b>basso grado malignità</b> ) 3 - Carcinomi endocrini scars. differenziati/ carcinomi a piccole cellule ( <b>alto grado malignità</b> )
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:**

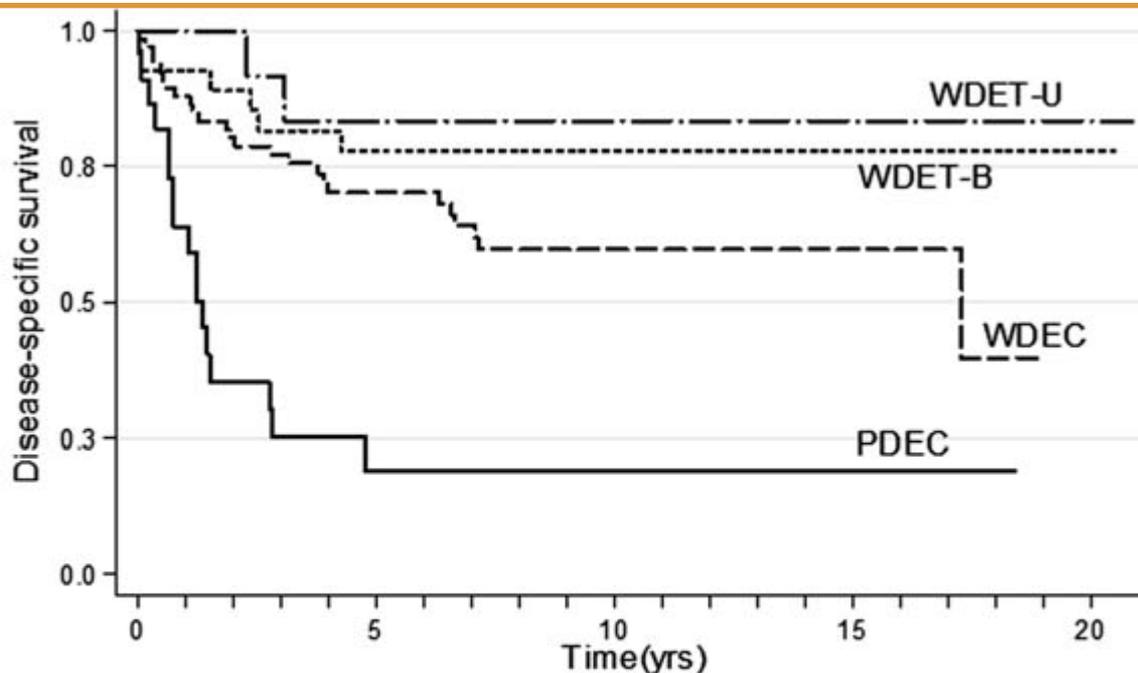
Principale variabile patologica che determina Prognosi e approccio terapeutico

### **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?

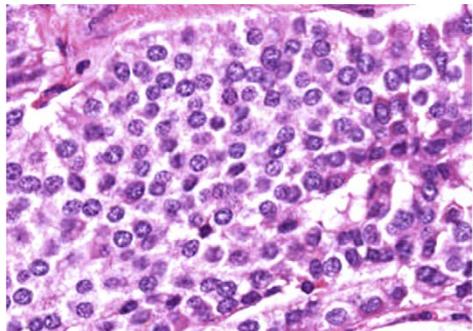
- **Differenziazione:** quota di cc neoplastiche simili alle non neoplastiche
- **Grado:** aggressività biologica del tumore
- **Stadio:** estensione del tumore (confinato all'organo, invasività loco-regionale, N1,M1)

- Entrambi significativi ai fini prognostici
- Possono essere indipendenti

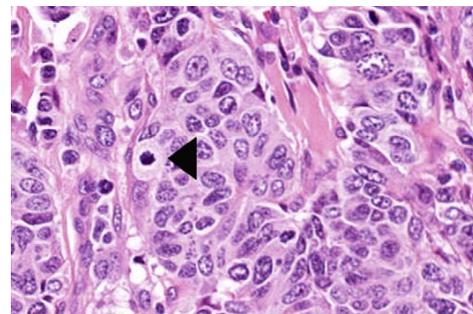


# European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006 - 2007: proposta di grading

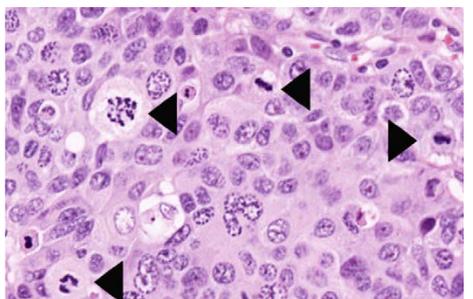
G1



G2



G3



## Grading Proposal for Foregut Neuroendocrine Tumors

Grade	Mitotic Count (10 HPF) <sup>a</sup>	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

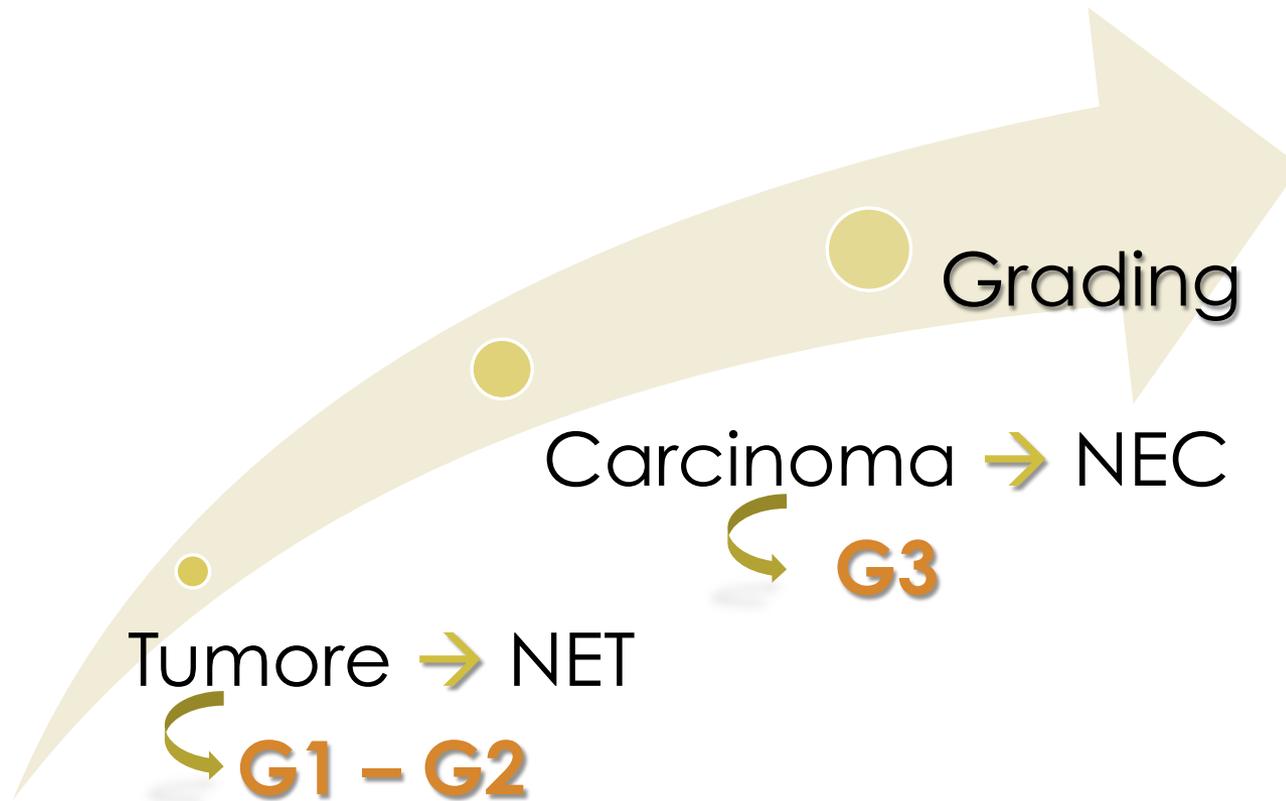
Grade	Mitotic count (10HPF)*	Ki-67 index (%)**
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

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 ( <b>benigni/comportamento incerto</b> ) 2 - Carcinomi endocrini ben differenziati ( <b>basso grado di malignità</b> ) 3 - Carcinomi endocrini scars. differenziati/ carcinomi a piccole cellule ( <b>alto grado malignità</b> )	Tumori neuroendocrini <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 - NET G1 (<b>Grado 1</b>)</li><li>• 2 - NET G2 (<b>Grado 2</b>)</li></ul> 3 - Carcinomi neuroendocrini <ul style="list-style-type: none"><li>• NEC (<b>Grado G3</b>)</li><li>• NEC a grandi cc</li><li>• NEC a piccole cc</li></ul>
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

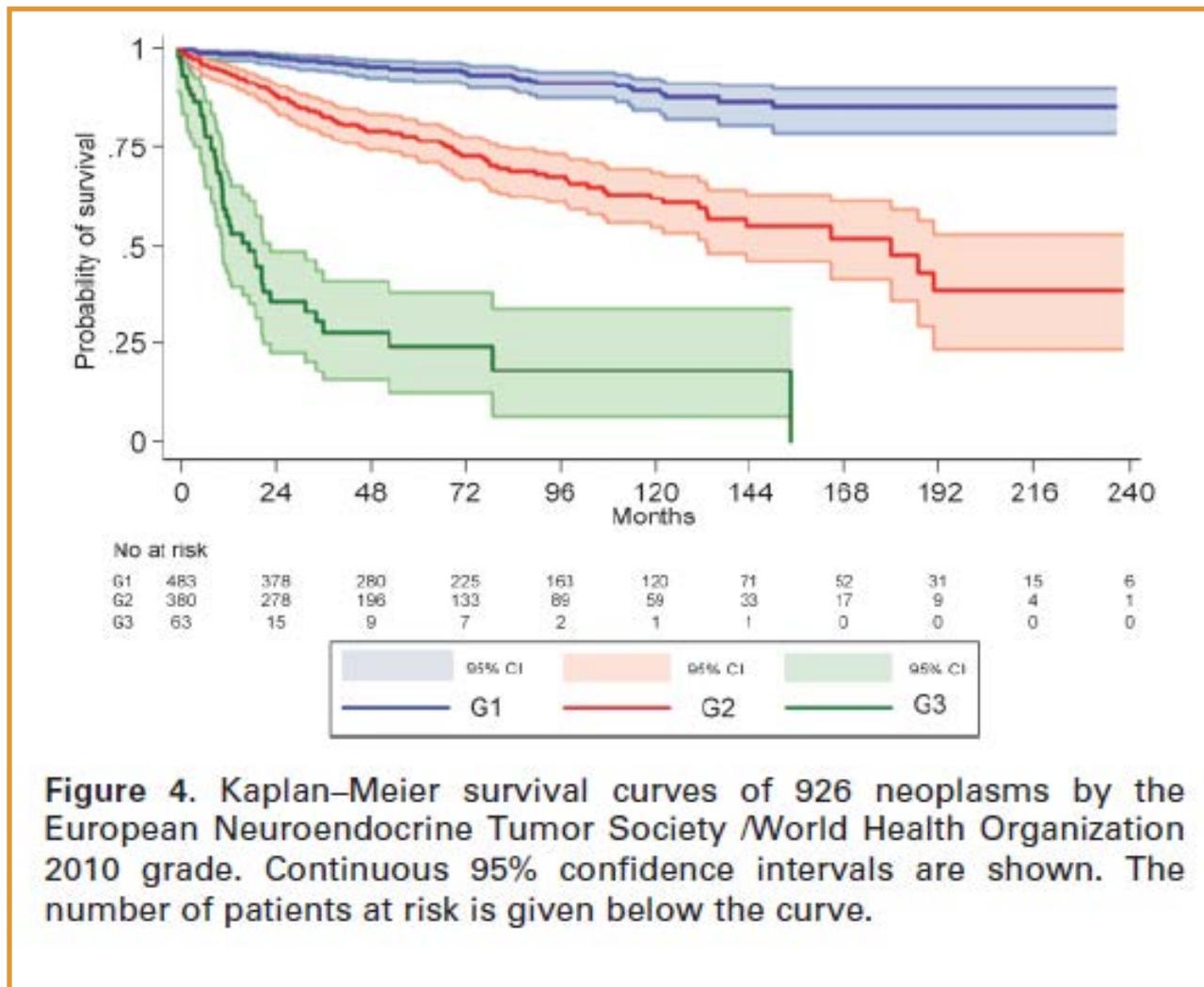
**NEC G3:** neoplasie maligne a decorso clinico aggressivo

**MANEC:** fenotipo maligno con caratteri di adenocarcinoma e tumore neuroendocrino

Rapporto NET:NEC -> 20:1



# Grading NEN pancreas: significato prognostico





## Grading:

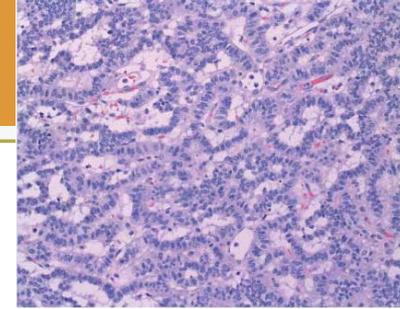
non è l'unico elemento predittivo per il comportamento clinico dei NET

Sede di origine

Tutti questi aspetti sono necessari per:

- Prognosi
- Gestione del paziente

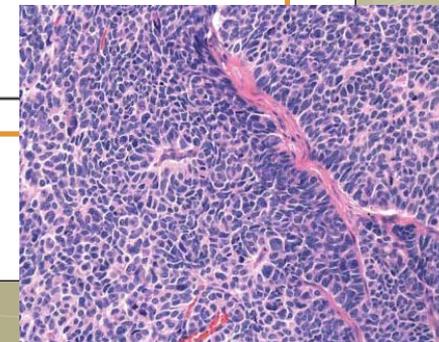
Sindrome ormonale



# 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 $\leq 1$ 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 <sup>a</sup>	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 $\leq 1$ cm <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	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 $\leq 1$ 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 <sup>a</sup>	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)

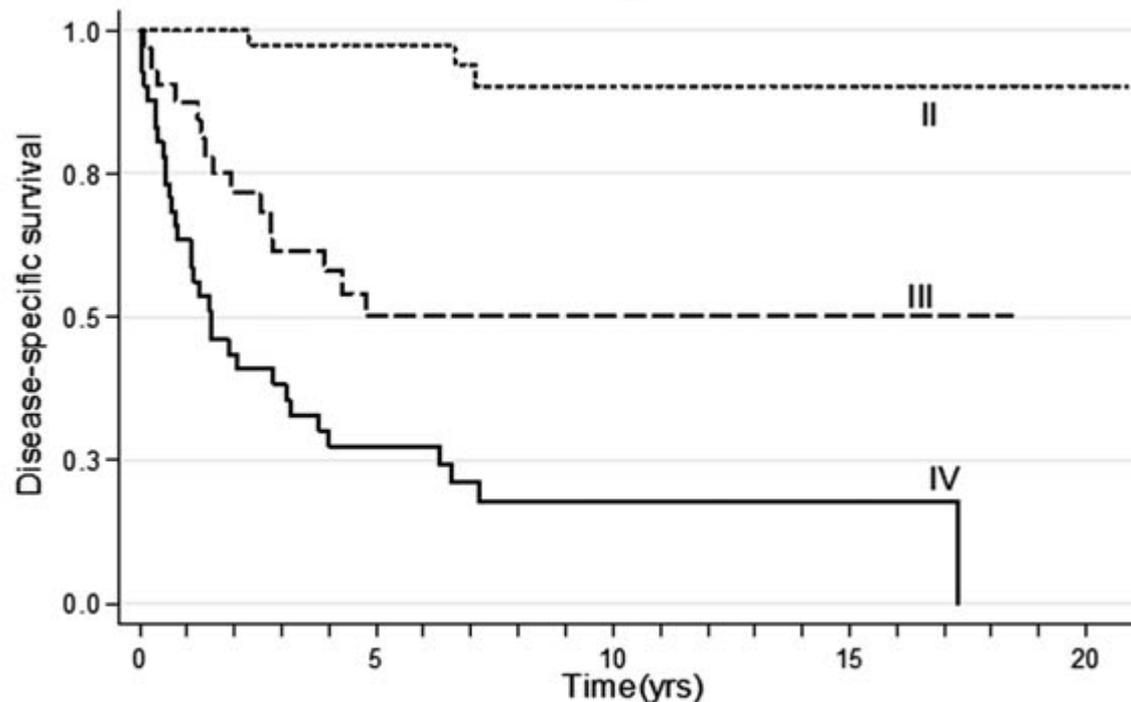
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastases
M1 <sup>a</sup>	Distant metastasis

### 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 per la categoria T nelle classificazioni TNM ENETS e UICC per i NET appendice

	ENETS TNM	AJCC/UICC TNM
T1	$\leq 1$ cm; invasion of muscularis propria	T1a : $\leq 1$ cm T1b : $> 1$ cm $\leq 2$ cm
T2	$\leq 2$ cm and $< 3$ mm invasion of subserosa/ mesoappendix	$> 2 \leq 4$ cm or invasion of cecum
T3	$> 2$ cm and $< 3$ mm 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

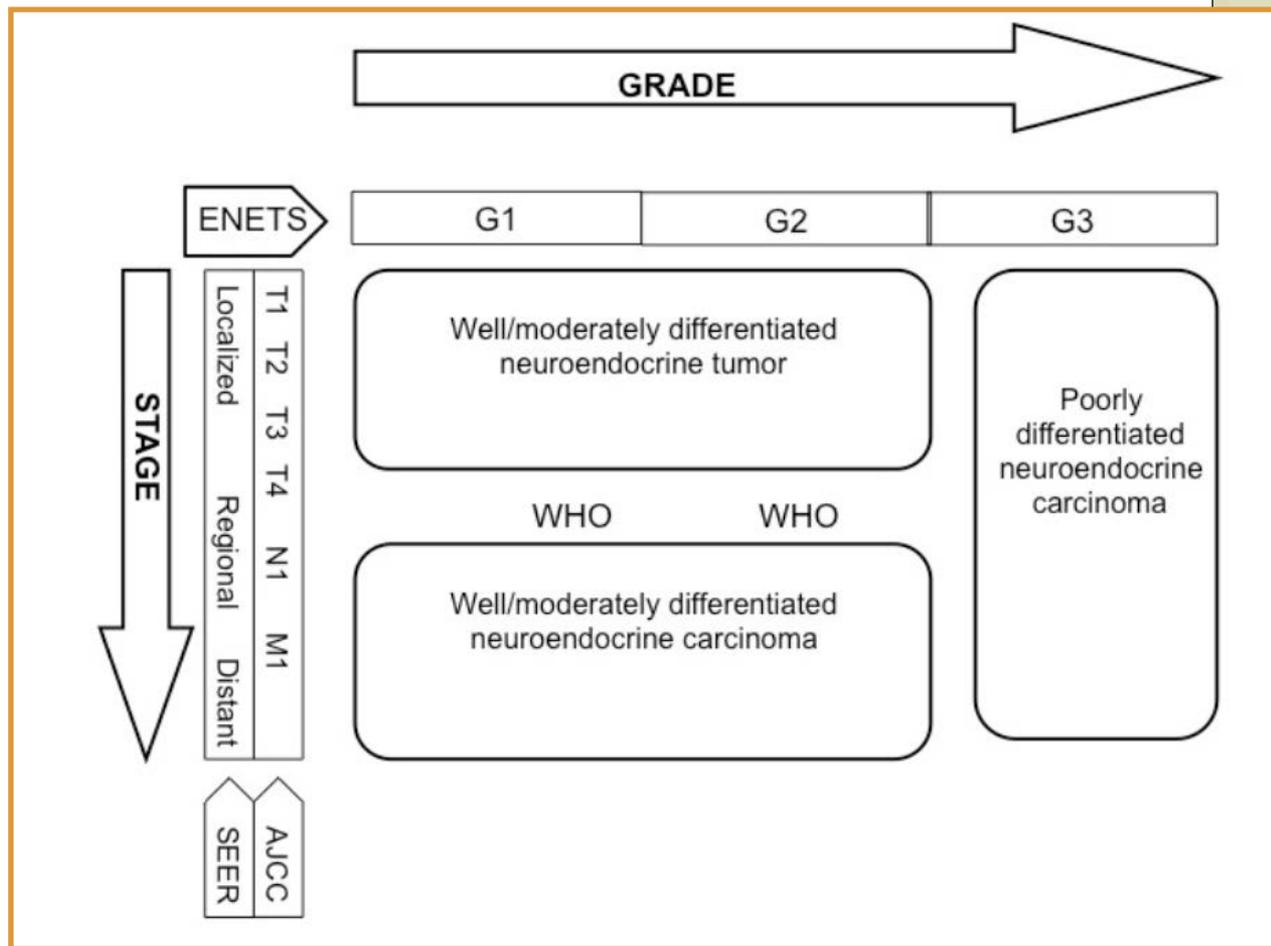


# Quale l'impatto clinico delle varie classificazioni?



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

Franco Grimaldi<sup>1\*</sup>, Nicola Fazio<sup>2\*</sup>, Roberto Attanasio<sup>3</sup>, Andrea Frasoldati<sup>4</sup>, Enrico Papini<sup>5</sup>, Francesco Angelini<sup>6</sup>, Roberto Baldelli<sup>7</sup>, Debora Berretti<sup>8</sup>, Sara Bianchetti<sup>9</sup>, Giancarlo Bizzarri<sup>9</sup>, Marco Caputo<sup>10</sup>, Roberto Castello<sup>11</sup>, Nadia Cremonini<sup>12</sup>, Anna Crescenzi<sup>13</sup>, Maria Vittoria Davi<sup>14</sup>, Angela Valentina D'Elia<sup>15</sup>, Antongiulio Faggiano<sup>16</sup>, Stefano Pizzolitto<sup>17</sup>, Annibale Versari<sup>18</sup>, Michele Zini<sup>1</sup>, 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<sup>1\*</sup>, Nicola Fazio<sup>2\*</sup>, Roberto Attanasio<sup>3</sup>, Andrea Frasoldati<sup>4</sup>, Enrico Papini<sup>5</sup>,  
Francesco Angelini<sup>6</sup>, Roberto Baldelli<sup>7</sup>, Debora Berretti<sup>8</sup>, Sara Bianchetti<sup>9</sup>, Giancarlo  
Bizzarri<sup>9</sup>, Marco Caputo<sup>10</sup>, Roberto Castello<sup>11</sup>, Nadia Cremonini<sup>12</sup>, Anna Crescenzi<sup>13</sup>,  
Maria Vittoria Davi<sup>14</sup>, Angela Valentina D'Elia<sup>15</sup>, Antongiulio Faggiano<sup>16</sup>, Stefano  
Pizzolitto<sup>17</sup>, Annibale Versari<sup>18</sup>, Michele Zini<sup>4</sup>, 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