CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA E CARATTERIZZAZIONE IMMUNOISTOCHIMICA DEI TUMORI NEUROENDOCRINI

Dott.D.Eugenio Tomaselli

U.O. di Anatomia ed Istologia Patologica

Ospedale Fatebenefratelli Benevento

La prima descrizione di piccoli carcinomi dell'Ileo si deve a *Labarsch* nel 1888

Siegfried Oberndorfer **(1876-1944) dell'Istituto di Patologia all'Università di Monaco,nel 1907, coniò il termine Karzinoide (carcinoma-like)**



Oberndorfer per primo presentò le sue osservazioni sui tumori carcinoidi alla German Pathological Society convention di Dresda, nel settembre 1907. A dicembre dello stesso anno pubblicò il suo lavoro: "Carcinoid Tumors of the Small Intestine," sul Frankfurt Journal of Pathology. Questo manoscritto fu il primo a descrivere e a caratterizzare questi tumori che precedentemente erano refertati come "CARCINOMI BENIGNI"

La cellula neuroendocrina

Cellula di origine prevalentemente neuro-ectodermica o endodermica capace di sintetizzare, immagazzinare e secernere mediatori biologici e/o i loro precursori con modalità endocrina, paracrina e autocrina, nonché enzimi di tipo neuronale e neurotrasmettitori

Solcia E, Gastroenterol Clin North Am, 1989

Fondamentalmente esistono 2 sistemi

1)Sistema neuroendocrino confinato(organoide)

2)Sistema neuroendocrino diffuso

Distribuzione topografica del Sistema neuroendocrino confinato (CNES) e diffuso (DNES)

- Sistema NeuroEndocrino Confinato (CNES)

Ipofisi
Tiroide (cellule C)
Paratiroidi
Ipotalamo
Surrenali (midollare)
Gangli
Paragangli
Glomo Carotideo
Epifisi

- Sistema NeuroEndocrino Diffuso (DNES)

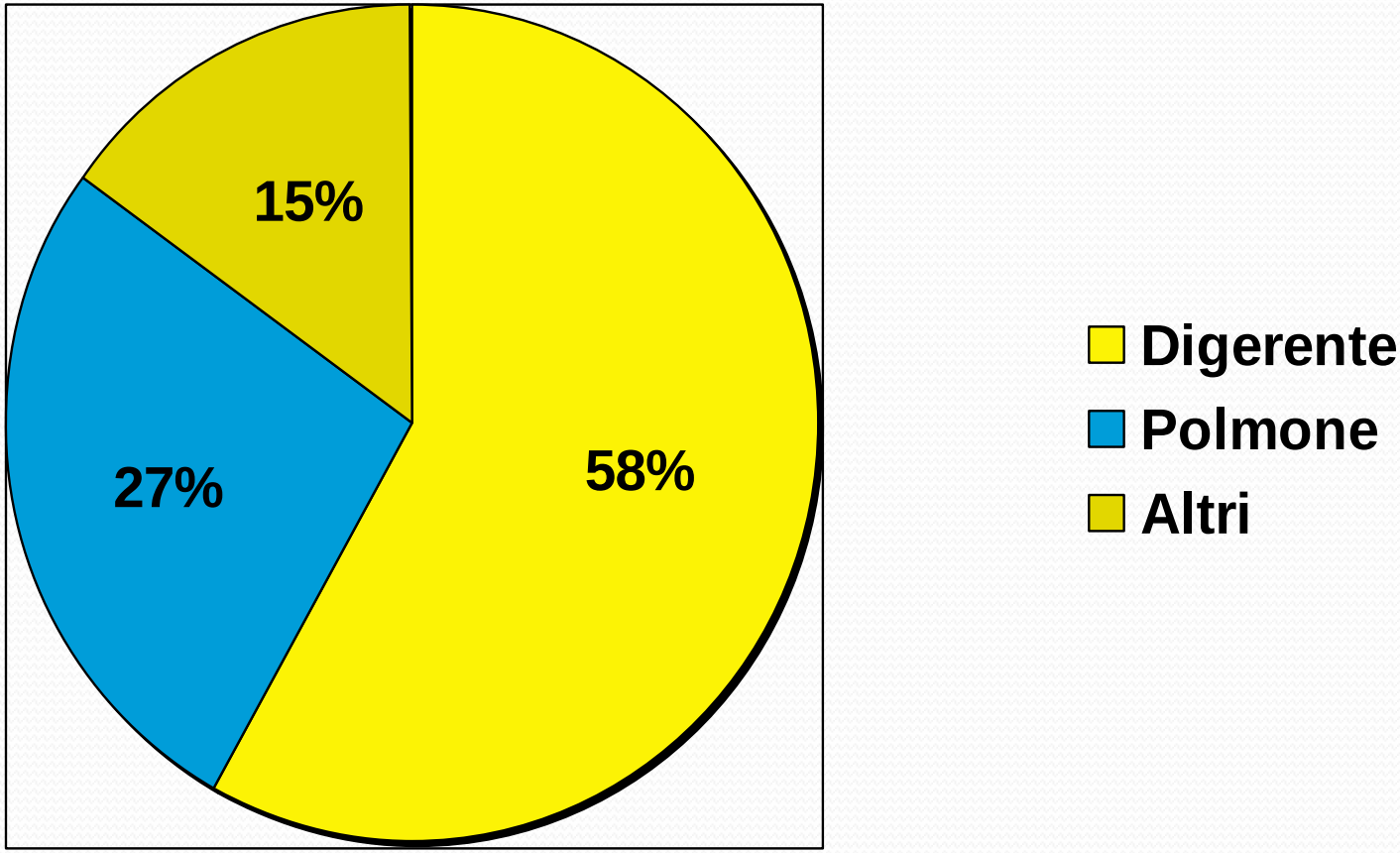
Sistema neuroendocrino gastro-entero-pancreatico (GEP)
- *Tratto gastroenterico*
- *Pancreas endocrino*

Apparato respiratorio
Rene ed apparato urogenitale
Cute
Miocardio
Tessuto linfatico

TUMORI NEUROENDOCRINI

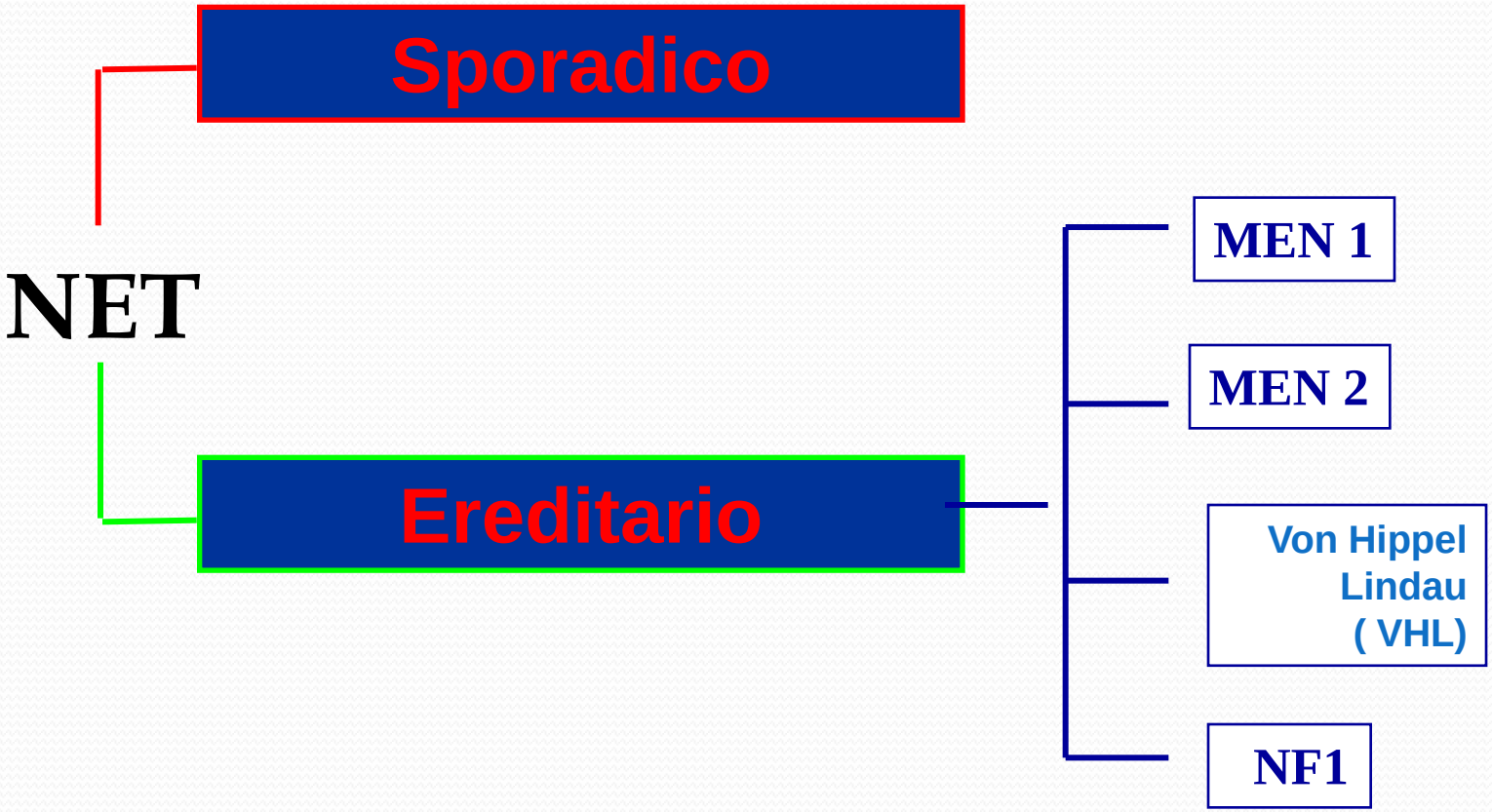
I tumori neuroendocrini costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie accomunate dalla capacità di produrre numerose amine, peptidi, ormoni e sostanze biologicamente attive

Distribuzione dei tumori neuroendocrini (NETs)



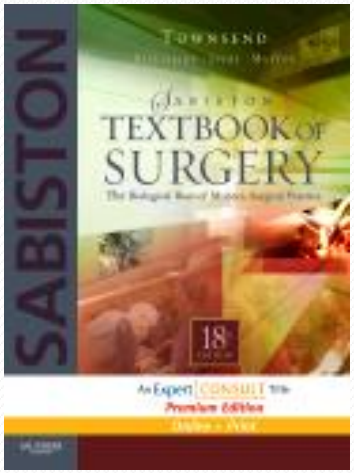
Yao JC, et al. J Clin Oncol. 2008;26:3063-72

TUMORI NEUROENDOCRINI



Tumori neuroendocrini gastro-intestinali

- I siti più comuni sec. Sabiston
  - 1. Appendice (45%)
  - 2. Piccolo intestino (28%) (ultima parte dell'ileo)
  - 3. Rectum (16%)



- In accordo con SEER database(Surveillance Epidemiology and End Results) su 11,427 carcinoidi 1973-1997
  - Piccolo intestino (45%)
  - Retto(20%)
  - Appendice (16%)
  - Colon (11%)

COME CLASSIFICARE I NET?

CLASSIFICAZIONE SULLA BASE DELLA SEDE DI INSORGENZA

GEP
(gastroentero-pancreatici)
(60%)

Non-GEP

Classificazione secondo l'origine embriologica

Foregut (apparato respiratorio ,timo, stomaco)
(Intestino cefalico primitivo)

Midgut (piccolo intestino,appendice,colon prossimale)
(intestino intermedio)

Hindgut (colon distale,retto,tratto genito-urinario)
(intestino distale)

1/3 dei tumori del midgut sono sintomatici
10% sono associati a sindrome da carcinoide.

Le neoplasie dell'Hindgut raramente causano una sindrome da carcinoide, sono asintomatici, anche se metastatici.

PATTERN ISTOLOGICI

Si distinguono 5 pattern fondamentali:

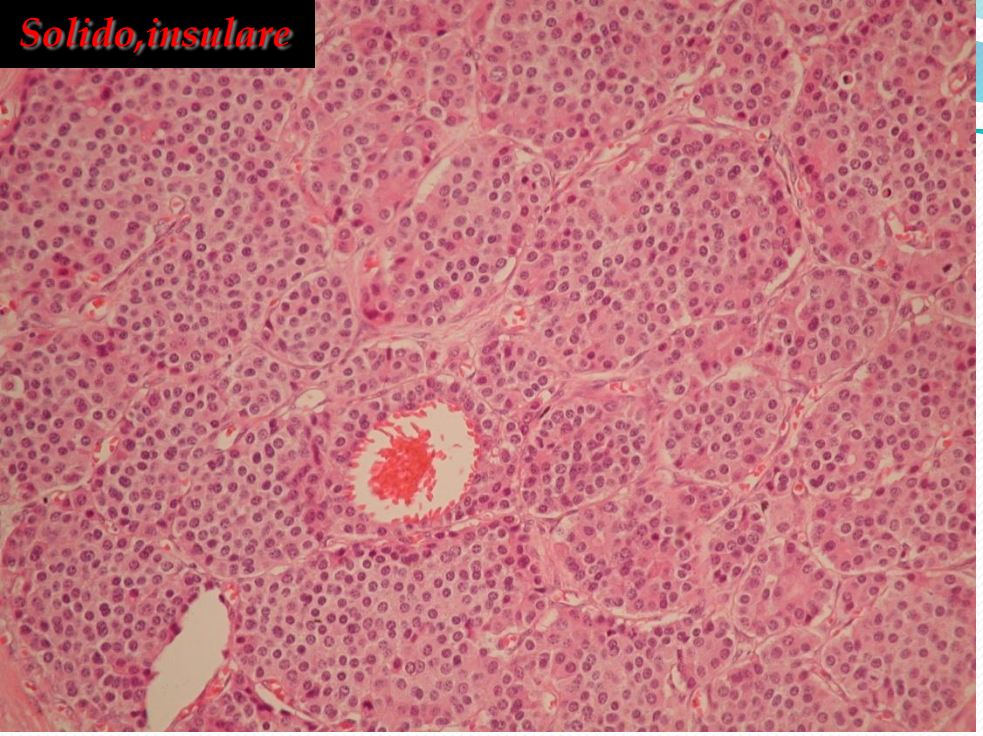
Insulare, trabecolare (ribbon like) , ghiandolare, indifferenziato e misto

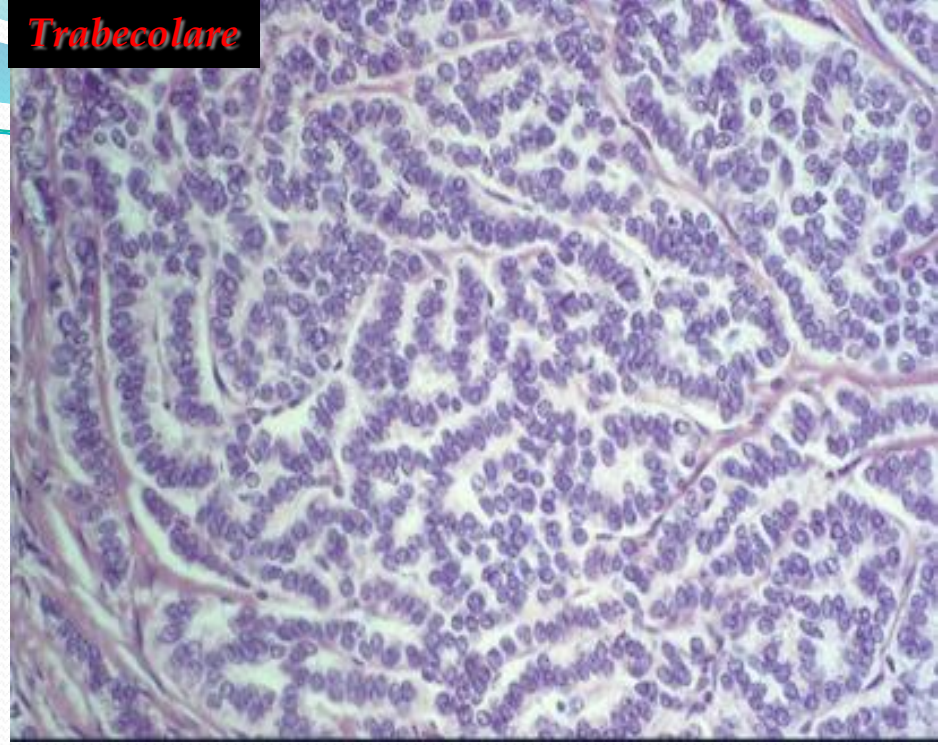
Il comportamento biologico non sempre corrisponde alle caratteristiche istologiche.

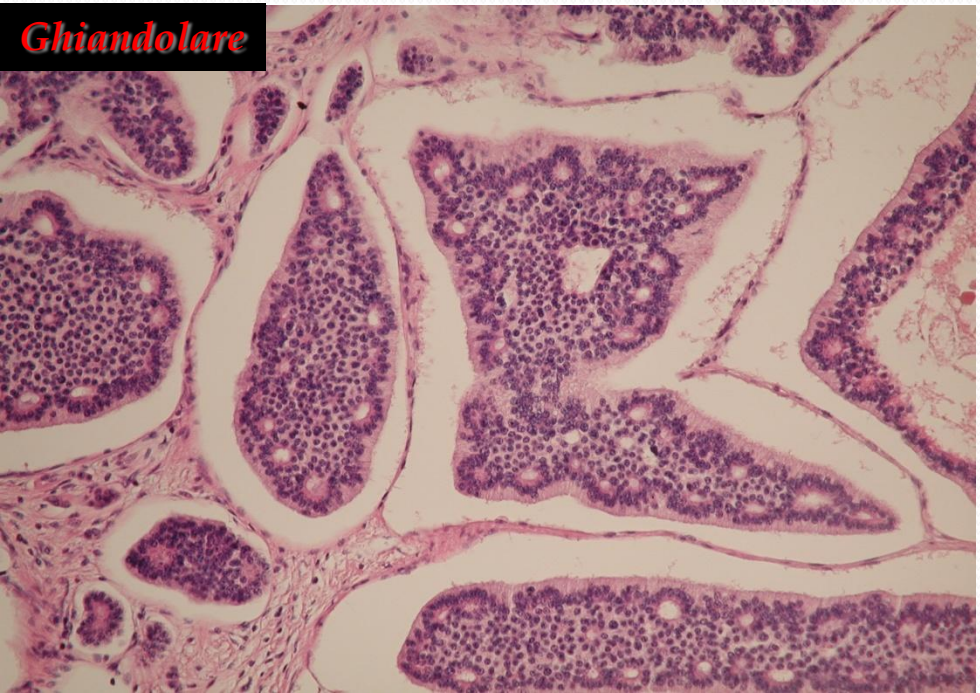
Spesso la distinzione tra benigni e maligni è basata sulla presenza o assenza di metastasi ed è correlata alla dimensione e al sito del tumore primario

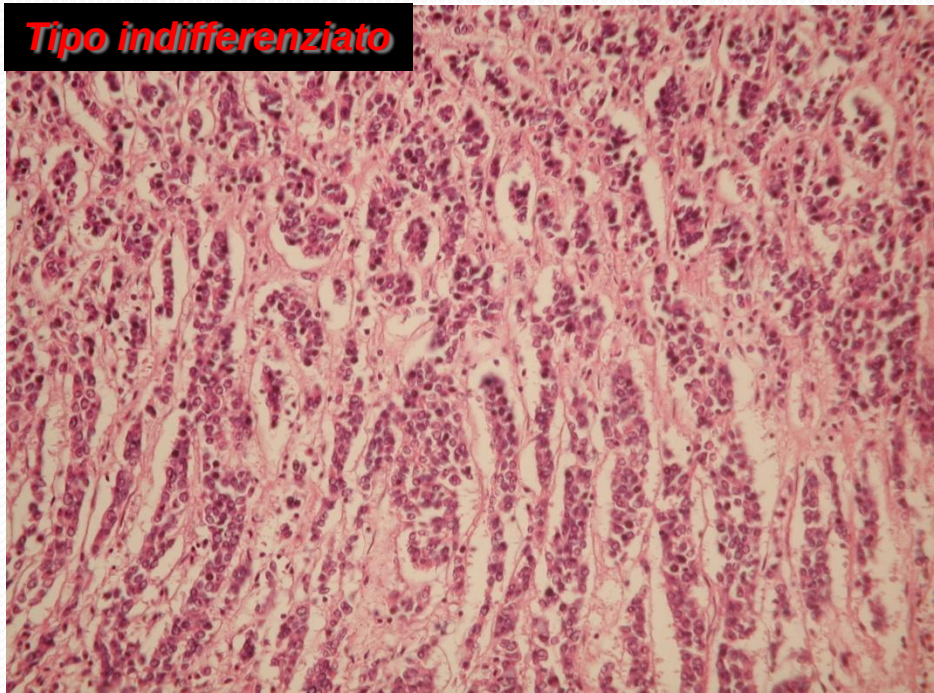
Caratteristiche dei carcinoidi

	Foregut	Midgut	Hindgut
Localizzazione	Stomaco ,duodeno , pancreas ,bronchi	Jejunum, ileum, appendix, ascending colon	Transverse and descending colon, sigmoid, rectum
ISTOLOGIA	***Trabecolare***	***Massa solida***	***Misto***
Silver Staining	Argyrophil	Argentaffin	Variable
Secretory products	5-HT, serotonin, histamine, multiple polypeptides	Serotonin, prostaglandins, polypeptides	None
Metastasis to liver	Stomach 20-25%	Small intestine 35% Asc colon 60% Appendix 2%	Rectum <10% of tumors >2cm
Carcinoid syndrome	Atypical	Classical	Rare


Solido,insulare


Trabecolare

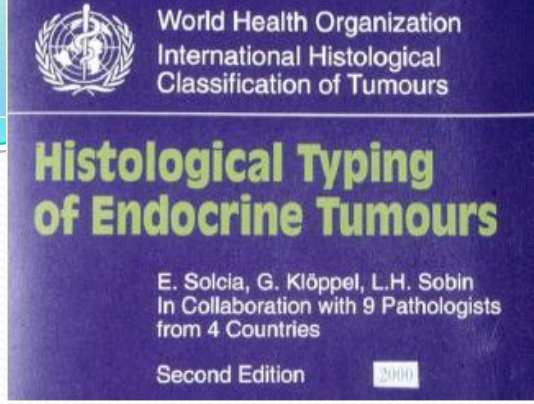

Ghiandolare


Tipo indifferenziato

Classificazione anatomo-patologica dei tumori neuroendocrini (WHO 2000)

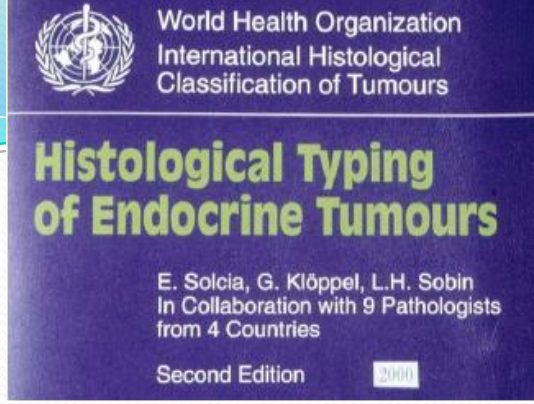
1) Tumori neuroendocrini ben differenziati **- a comportamento benigno** **- a compartimento incerto**
2) Carcinomi endocrini ben differenziati
3) Carcinomi endocrini scarsamente differenziati
4) Tumori misti esocrino-endocrini

WHO 2000



- Abbandono del termine carcinoide
- Schema standard per classificare i **NET** di tutte le sedi.
- Classificazione secondo la sede
- Uso di criteri clinico -patologici

WHO 2000 : CRITERI



- Dimensioni del tumore
- Profondità dell'infiltrazione
- Angioinvasione
- Differenziazione istologica
- Metastasi
- Sindromi cliniche endocrino-correlate

WHO 2000

Table 11. Clinicopathological correlations of endocrine tumours of the stomach

1	Well-differentiated tumour - carcinoid
1.1	Benign behaviour: confined to mucosa-submucosa, nonangioinvasive, ≤ 1 cm in size[a], nonfunctioning
1.1.1	ECL cell tumour of corpus-fundus associated with hypergastrinaemia and chronic atrophic gastritis (CAG) or MEN1 syndrome
1.1.2	Serotonin-producing tumour
1.1.3	Gastrin-producing tumour
1.2	Uncertain behaviour: confined to mucosa-submucosa, >1 cm in size, or angioinvasive
1.2.1	ECL cell tumour with CAG or MEN1 syndrome or sporadic
1.2.2	Serotonin-producing tumour
1.2.3	Gastrin producing tumour
2	Well-differentiated endocrine carcinoma - malignant carcinoid
2.1	Low grade malignant, deeply invasive (muscularis propria or beyond), or with metastasis
2.2	Nonfunctioning
2.2.1	ECL cell carcinoid, usually sporadic, rarely in CAG or MEN1 syndrome
2.2.2	Serotonin-producing carcinoid
2.2.3	Gastrin producing carcinoma
2.3	Functioning
2.3.1	ECL cell carcinoid with atypical carcinoid syndrome
2.3.2	Serotonin-producing carcinoid with carcinoid syndrome
2.3.3	Gastrin-producing carcinoma - malignant gastrinoma
2.3.4	ACTH-producing carcinoma with Cushing syndrome
3	Poorly differentiated endocrine carcinoma - small cell carcinoma, high grade malignant, usually nonfunctioning, occasionally with Cushing syndrome

stomach

World Health Organization
International Histological Classification of Tumours

Histological Typing of Endocrine Tumours

E. Solcia, G. Klöppel, L.H. Sobin
In Collaboration with 9 Pathologists from 4 Countries

Second Edition

Table 12. Clinicopathological correlations of endocrine tumours of the duodenum and upper jejunum

1	Well-differentiated endocrine tumour - carcinoid
1.1	Benign behaviour: nonfunctioning, confined to mucosa-submucosa, ≤1 cm in size, nonangioinvasive
1.1.1	Gastrin-producing tumour (proximal duodenum)
1.1.2	Serotonin-producing tumour
1.1.3	Gangliocytic paraganglioma, duodenal extension (ampullary region)
1.2	Uncertain behaviour: confined to mucosa-submucosa, >1 cm in size or angioinvasive
1.2.1	Gastrin-producing tumour, functioning (gastrinoma) or nonfunctioning, sporadic or MEN-1-associated
1.2.2	Somatostatin-producing tumour (ampullary region) with or without Recklinghausen disease
1.2.3	Serotonin-producing tumour, nonfunctioning
2	Well-differentiated endocrine carcinoma - malignant carcinoid
2.1	Low grade malignant: extending beyond submucosa or with metastasis
2.2	Gastrin-producing carcinoma, functioning (gastrinoma) or nonfunctioning, sporadic, or MEN-1-associated
2.3	Somatostatin-producing carcinoma (ampullary region) with or without Recklinghausen disease

duodenum

Table 13. Clinicopathological correlations of endocrine tumours of the ileum, colon, and rectum

1	Well-differentiated endocrine tumour - carcinoid
1.1	Benign behaviour: nonfunctioning, confined to mucosa-submucosa, nonangioinvasive, ≤1 (small int.) or ≤2 cm (large int.) in size
1.1.1	Serotonin-producing tumour
1.1.2	Enteroglucagon-producing tumour
1.2	Uncertain behaviour: nonfunctioning, confined to mucosa-submucosa, >1 cm (small int.) or >2 cm (large int.) in size, or angioinvasive
1.2.1	Serotonin-producing tumour
1.2.1	Enteroglucagon-producing tumour
2	Well-differentiated endocrine carcinoma - malignant carcinoid, low grade malignant, deeply invasive (muscularis propria or beyond), with metastases
2.1	Serotonin-producing carcinoid with or without carcinoid syndrome
2.2	Enteroglucagon-producing carcinoma
3	Poorly differentiated endocrine carcinoma - small cell carcinoma, high grade malignant
4	Mixed exocrine-endocrine carcinoma - moderate to high grade malignant

ileum/rectum

Table 14. Clinicopathological correlations of endocrine tumours of the appendix

1	Well-differentiated endocrine tumour - carcinoid, benign behaviour, nonfunctioning, confined to appendiceal wall, nonangioinvasive, ≤2 cm in size
1.1.1	Serotonin-producing tumour
1.1.2	Enteroglucagon-producing tumour, benign behaviour, nonfunctioning, confined to mucosa, >2 cm in size, or angioinvasive tumour
2	Well-differentiated endocrine carcinoma - malignant carcinoid
2.1	Low grade malignant, invading the mesoappendix or beyond, and/or with metastasis
2.2	Serotonin-producing carcinoid with or without carcinoid syndrome
3	Mixed exocrine-endocrine carcinoma
3.1	Low grade malignant - goblet-cell carcinoid

appendix

WHO 2000

Inclusione di informazioni relative allo stadio all'interno di un "grading system".

Schemi clinico-patologici complicati

Poco consenso da parte dei clinici e dei patologi per la categoria ad "incerto comportamento"

European Neuroendocrine Tumor Society ENETS

Grading Classification

Sistema di stadiazione sito specifico

TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system.
Rindi G, Klöppel G, Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS).
Virchows Arch. 2006 Oct;449(4):395-401.
TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system.
Rindi G, Klöppel G et al. .Virchows Arch. 2007 Oct;451(4):757-62.

European Neuroendocrine Tumor Society

ENETS

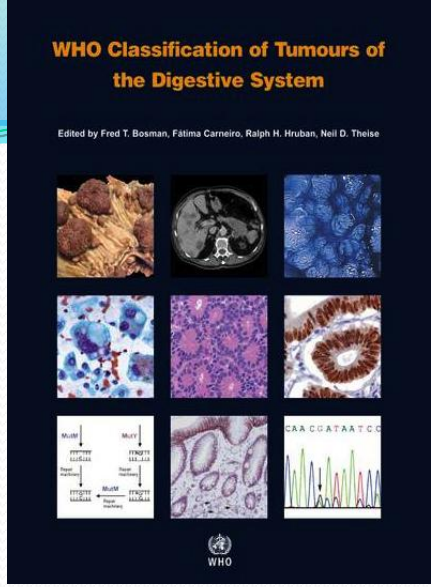
1 **Tutti i NET sono potenzialmente maligni**

2 **Eterogeneità dei NET in relazione alla sede**

3 **Comportamento in relazione allo stadio**

4 **Comportamento a secondo della differenziazione del tumore**

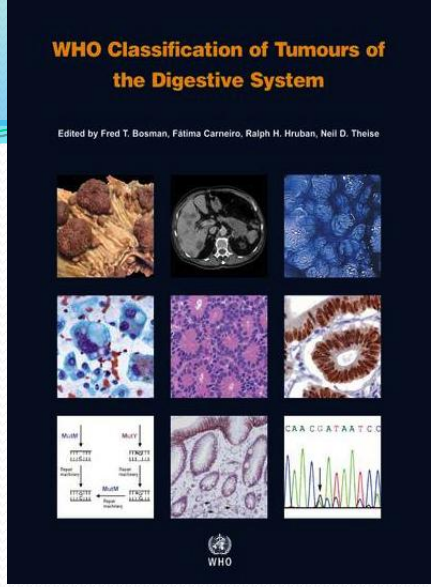
NET WHO 2010



Grading Classification

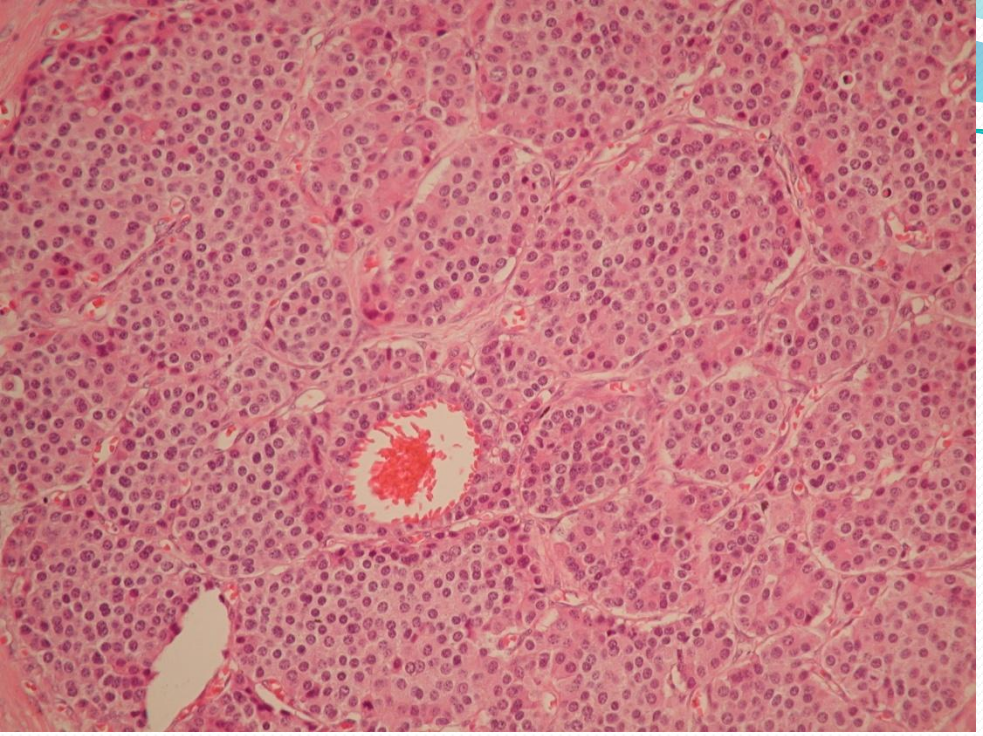
Sistema di stadiazione sito specifico

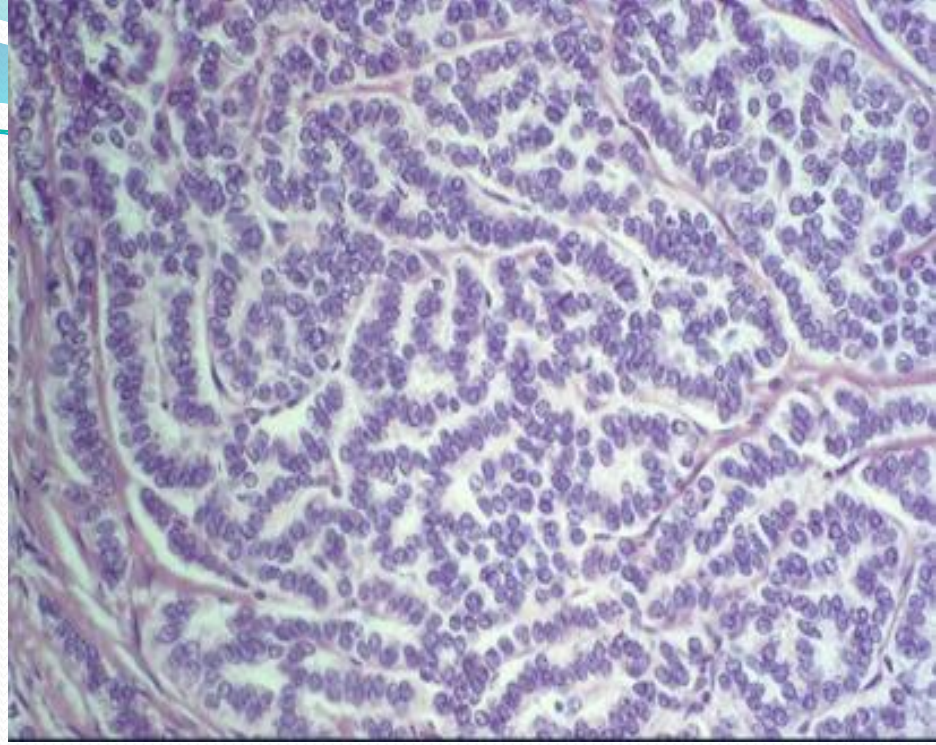
NET WHO 2010
Grading Classification

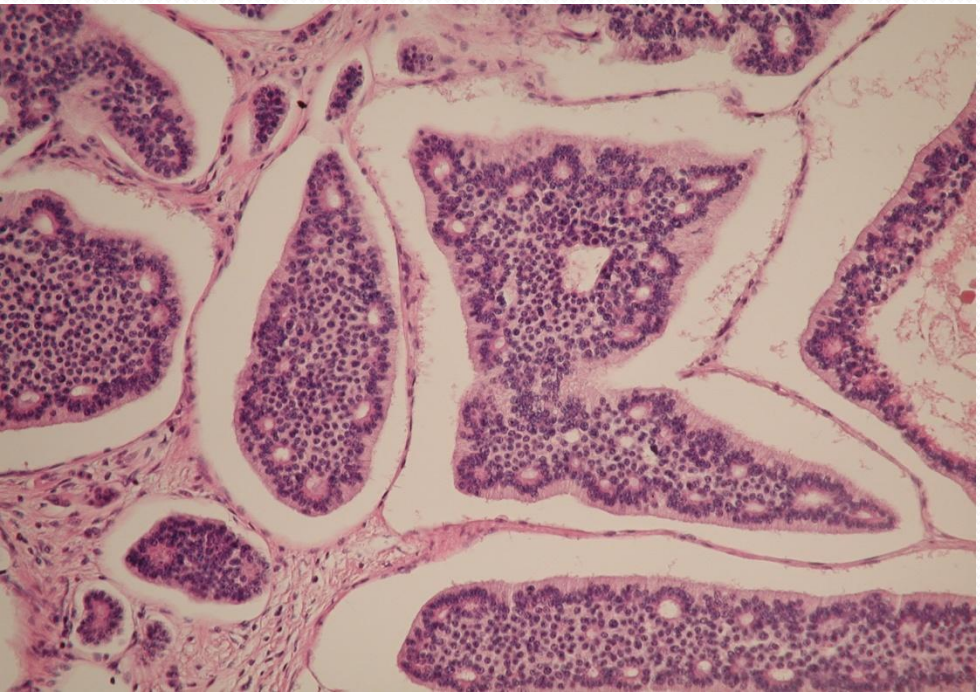


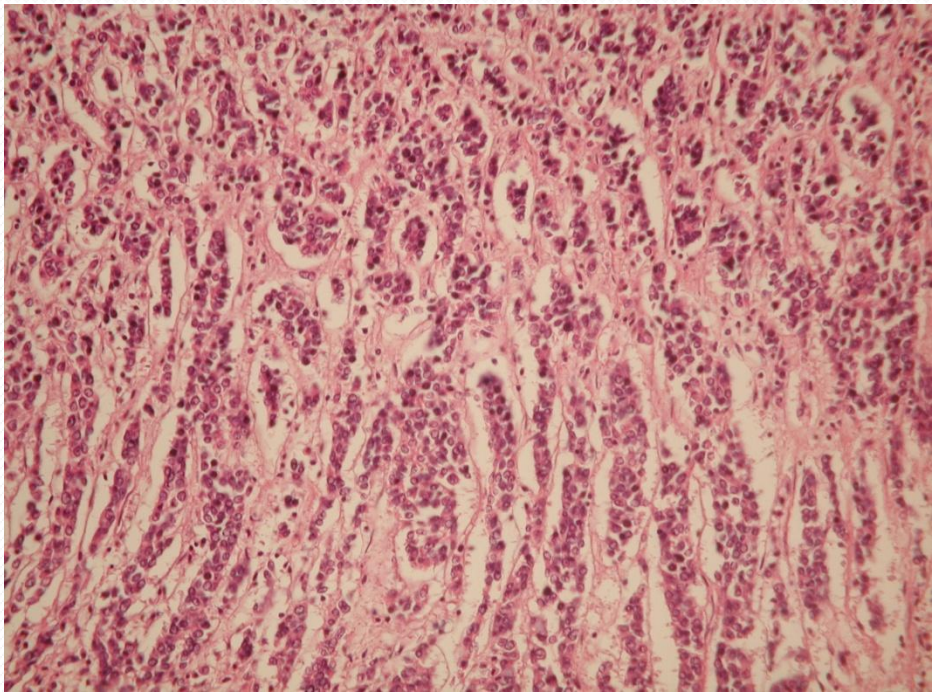
1 CRITERI MORFOLOGICI

2 FRAZIONE DI CRESCITA

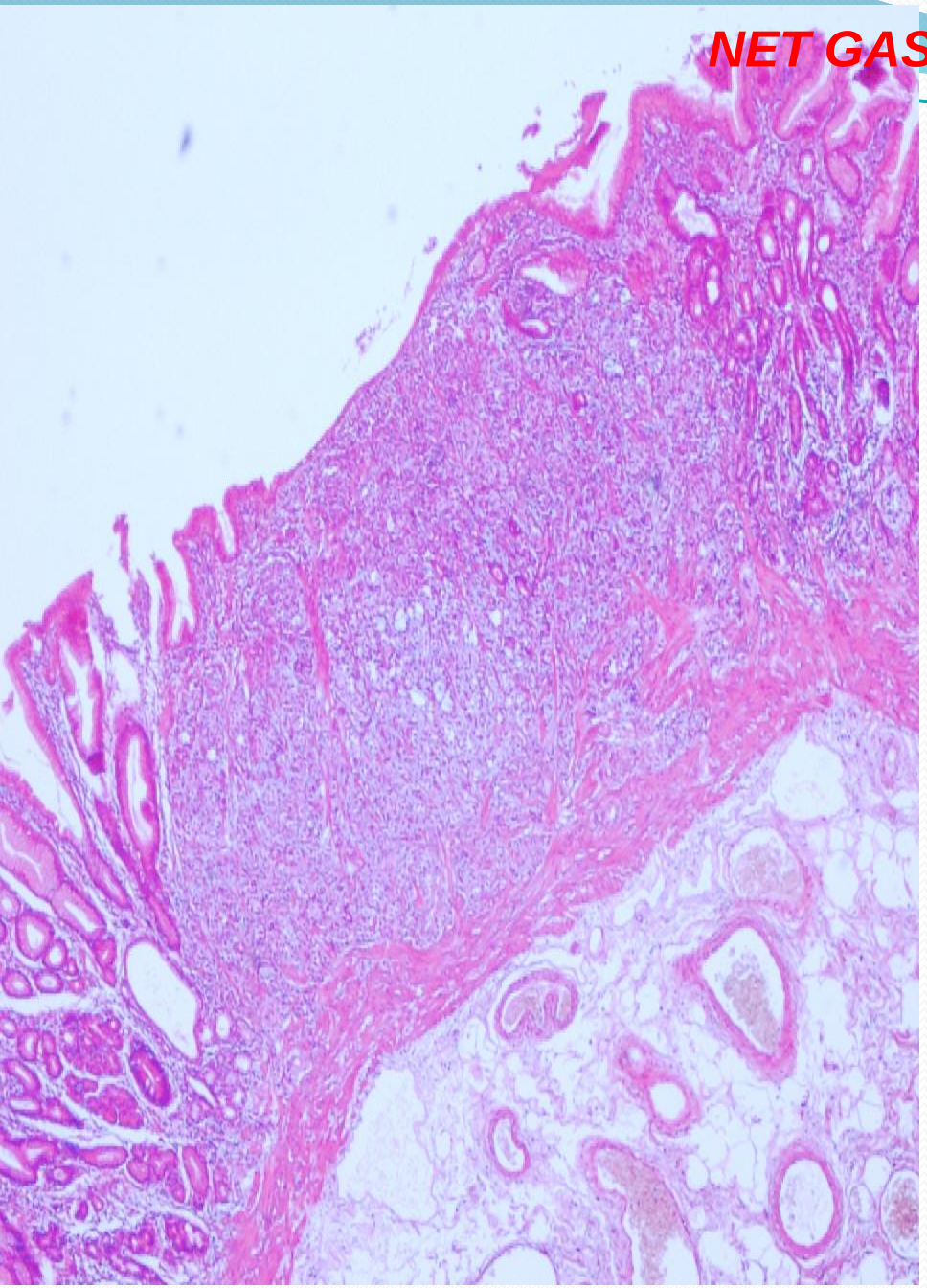


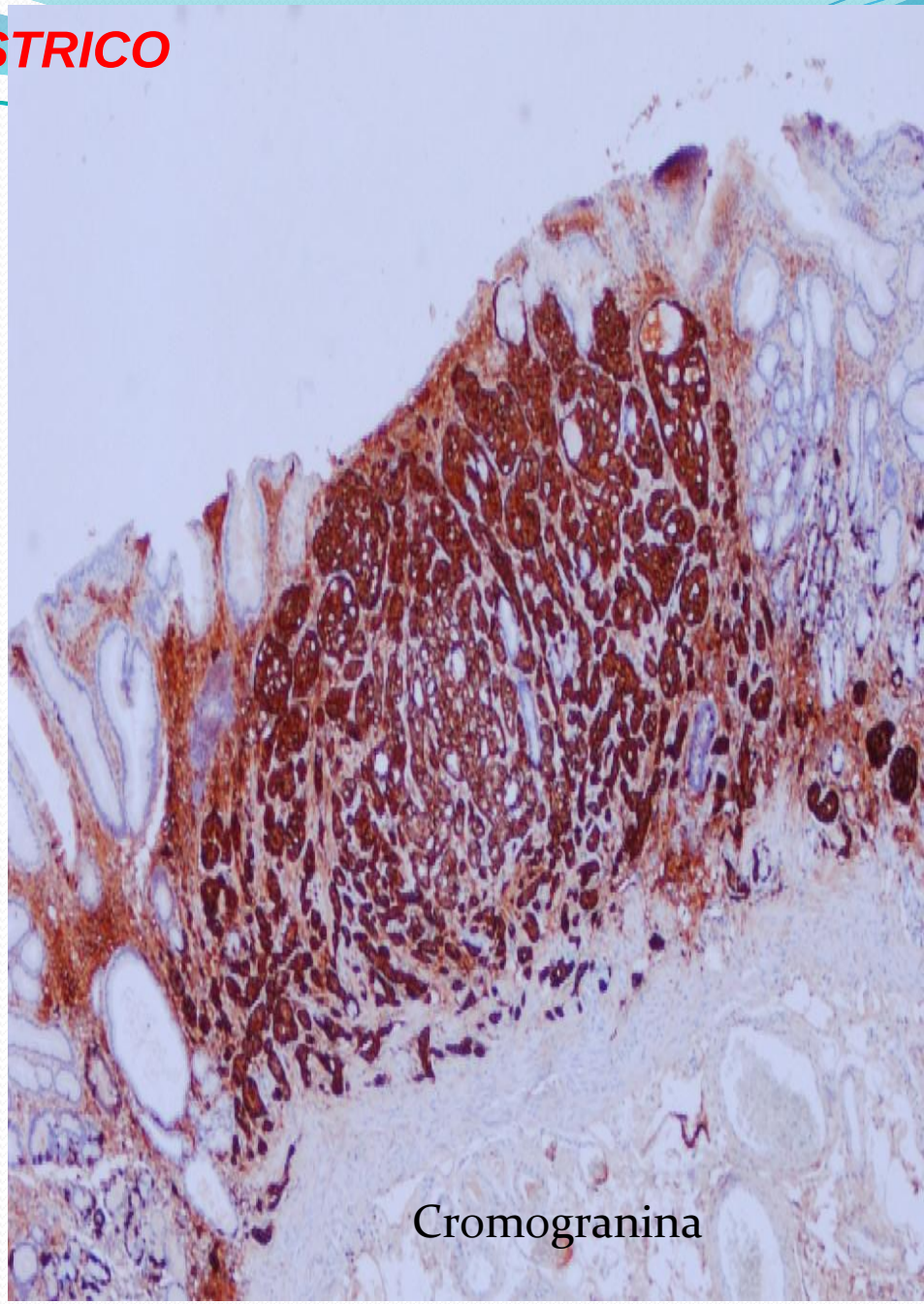






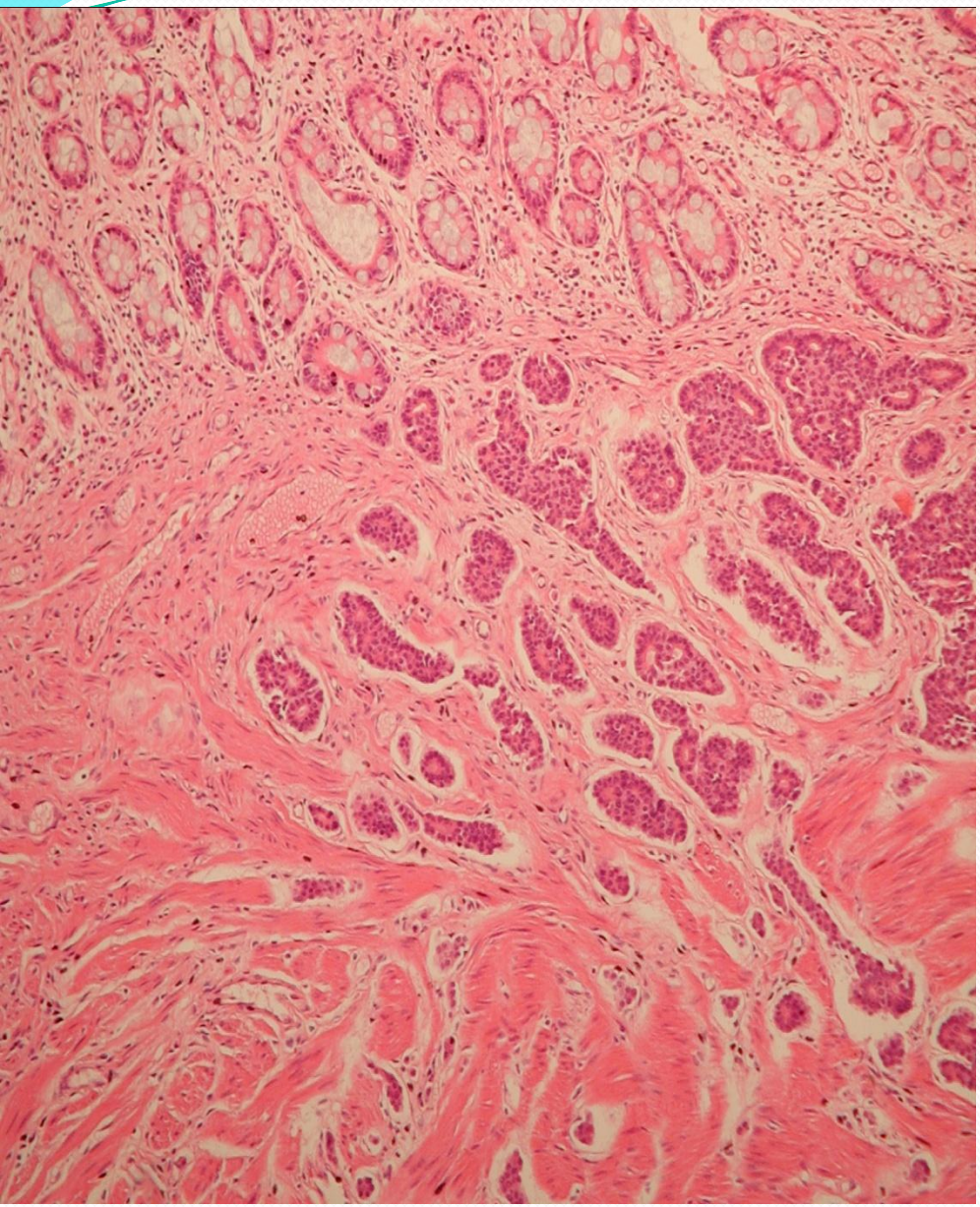
NET GASTRICO

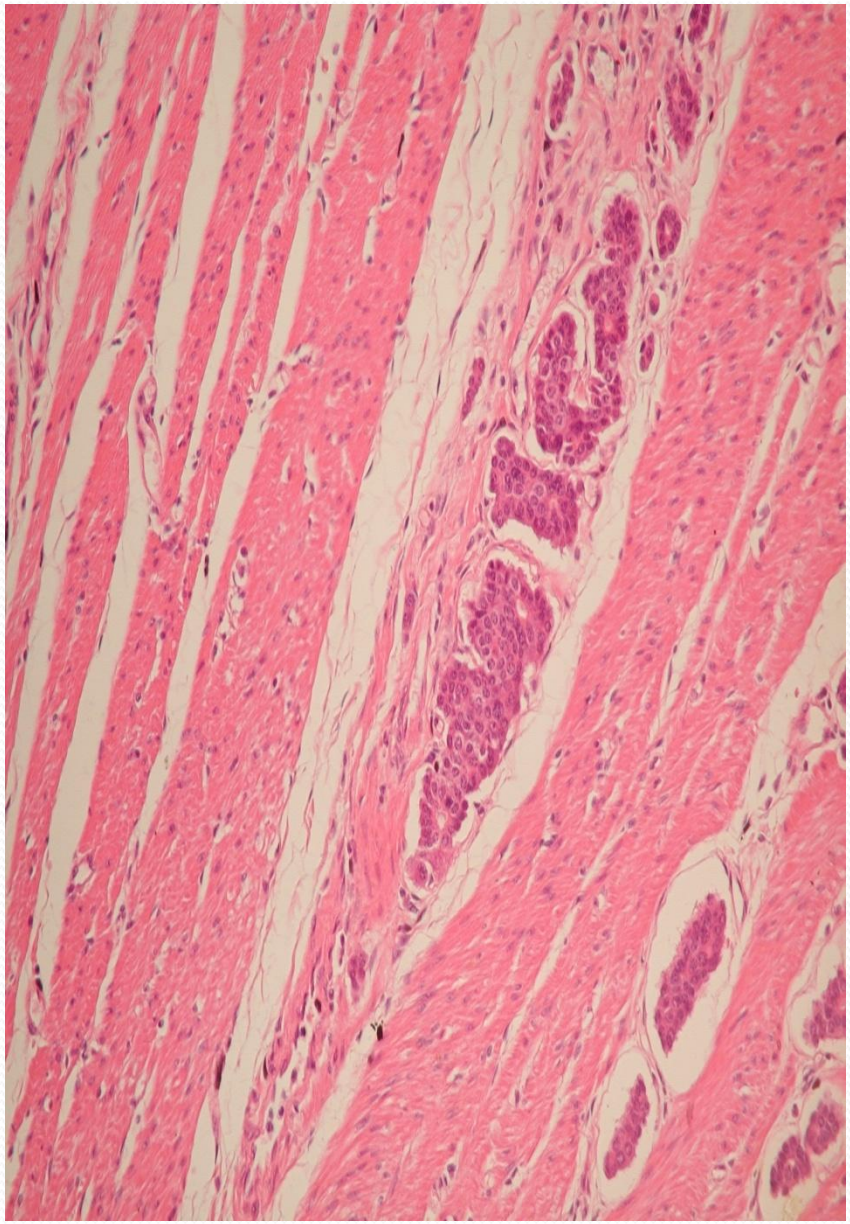




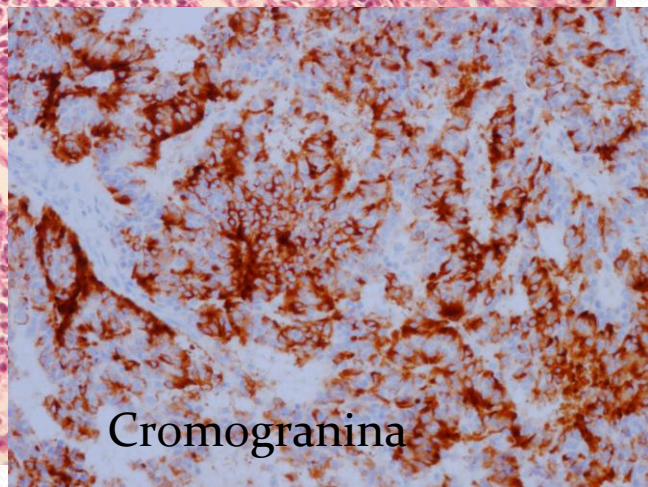
Cromogranina

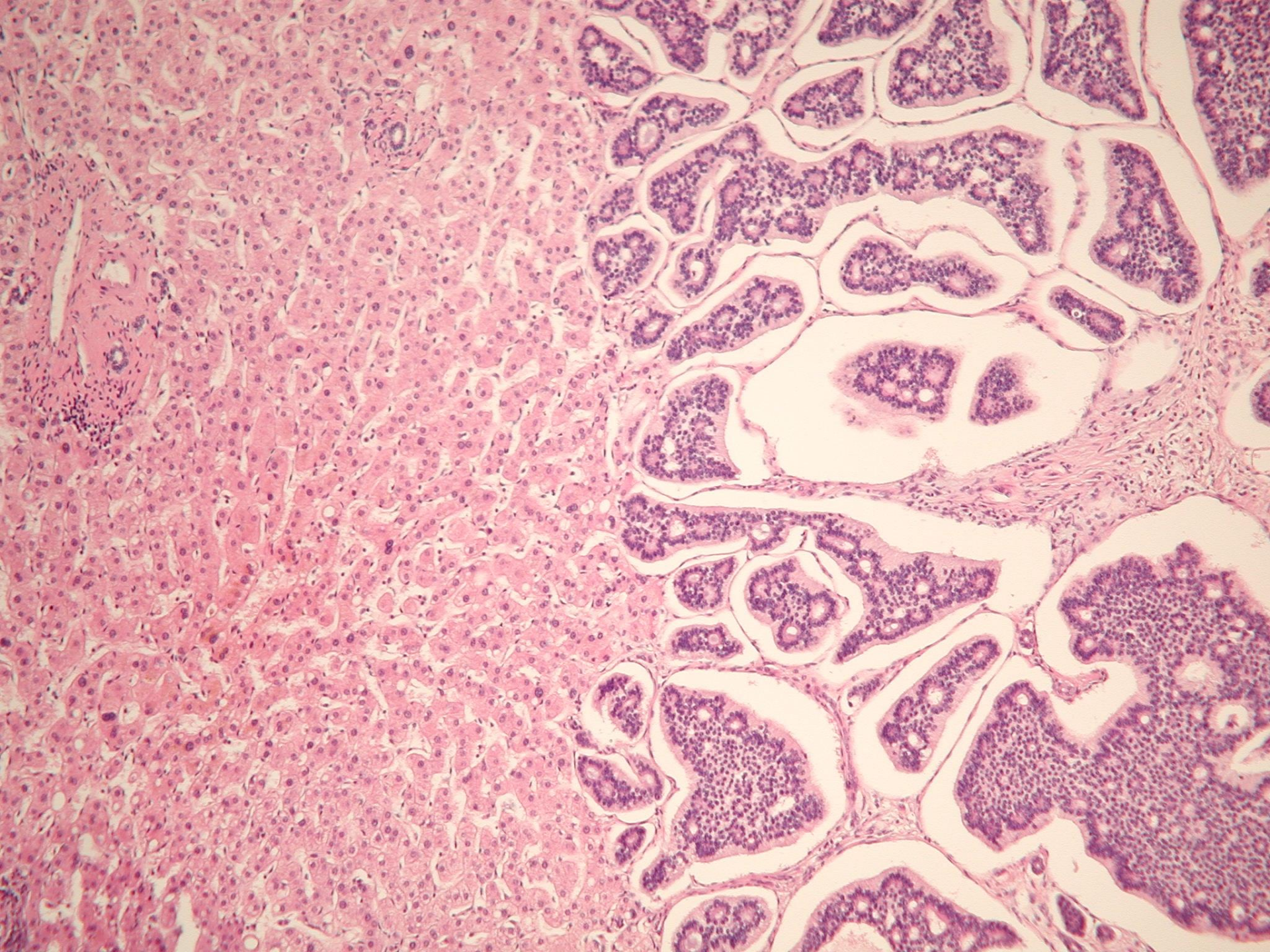
NET DEL COLON





Carcinoma endocrino scarsamentce differenziato

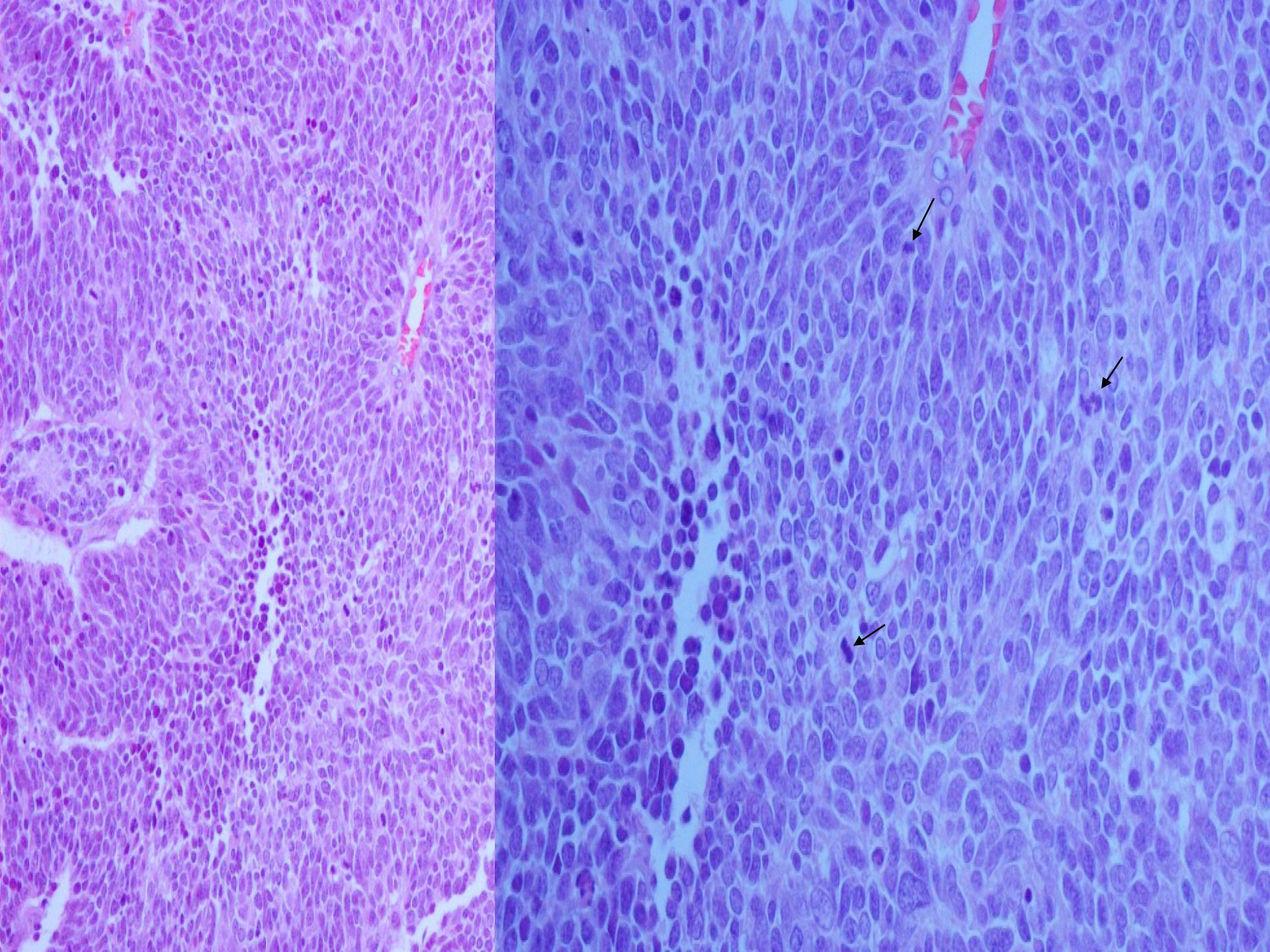




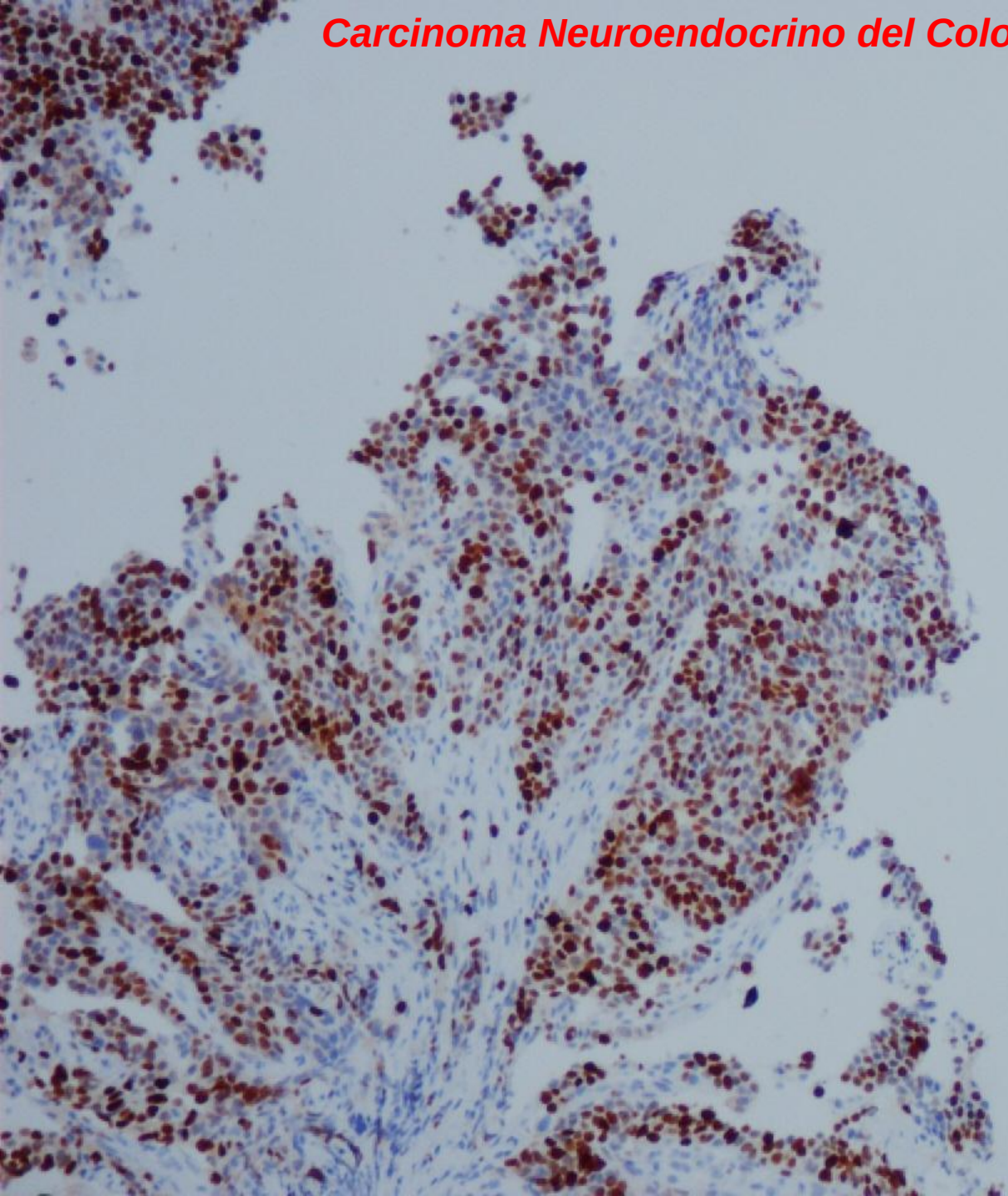
FRAZIONE DI CRESCITA
NET FOREGUT

GRADE	CONTA MITOTICA (10 HPF)	KI-67 INDEX (% SU 500-2000 Cellule)
G1	< 2	<= 2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

RINDI G. - VIRCHOW ARCH 2007



Carcinoma Neuroendocrino del Colon



Ki67>20%

WHO 2000	WHO 2010
Tumore Endocrino ben differenziato	NET G1
Carcinoma endocrino ben differenziato	NET G2
Carcinoma endocrino scarsamente differenziato	NEC A grandi cellule A piccole cellule
Carcinoma misto esocrino-endocrino	Carcinoma misto adeno-neuroendocrino

SISTEMA DI STADIAZIONE SITO SPECIFICO

Stomaco

T-tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Nessun segno di tumore primitivo
Tis	Tumore *in situ*/displasia, dimensioni <0,5 cm
T1	Invasione della lamina propria o sottomucosa e dimensioni ≤ 1cm
T2	Invasione della muscolare propria o sottosierosa o dimensioni > 1 cm
T3	Invasione della sierosa
T4	Invasione delle strutture adiacenti

Duodeno e digiuno prossimale

T-tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Nessun segno di tumore primitivo
T1	Invasione della lamina propria o sottomucosa e dimensioni ≤ 1 cm
T2	Invasione della muscolare propria o dimensioni > 1 cm
T3	Invasione del pancreas o retroperitoneo
T4	Invasione del peritoneo o altri organi

Pancreas

T-tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Nessun segno di tumore primitivo
T1	Limitato al pancreas e dimensioni < 2 cm
T2	Limitato al pancreas e dimensioni 2-4 cm
T3	Limitato al pancreas e dimensioni > 4 cm o invasione del duodeno o del dotto biliare
T4	Invasione degli organi circostanti o angioinvasione

Digiuno distale e ileo

T-tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Nessun segno di tumore primitivo
T1	Invasione della mucosa o della sottomucosa e dimensioni ≤ 1 cm
T2	Invasione della muscolare propria o dimensioni > 1 cm
T3	Invasione della sottosierosa
T4	Invasione del peritoneo o di altri organi

Appendice

T-tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Nessun segno di tumore primitivo
T1	Dimensioni ≤ 1 cm e invasione della sottomucosa e della muscolare propria
T2	Dimensioni ≤ 2 cm e invasione della sottomucosa, muscolare propria e/o minima invasione della sottosierosa/mesoappendice (fino a 3 mm)
T3	Dimensioni > 2 cm e/o estesa invasione della sottosierosa/mesoappendice (più di 3 mm)
T4	Invasione del peritoneo/altri organi

Colon-retto

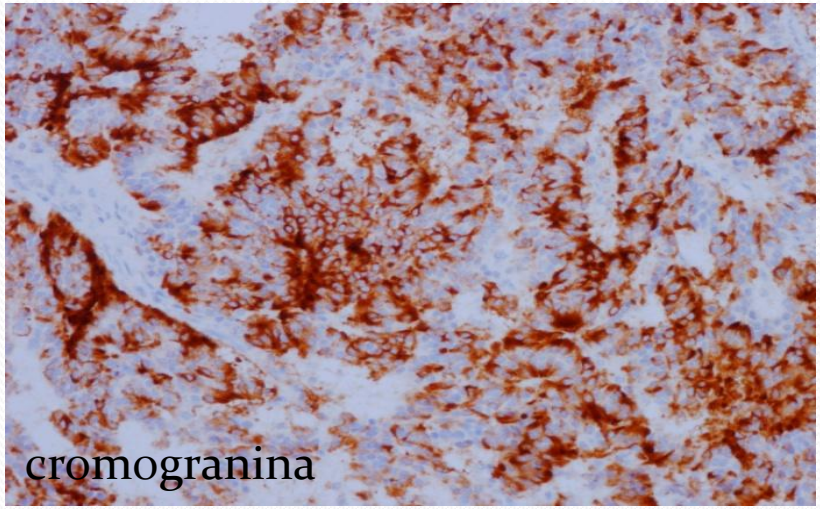
T-tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Nessun segno di tumore primitivo
T1	Invasione della mucosa o della sottomucosa T1a: dimensioni < 1 cm T1b: dimensioni = 1-2 cm
T2	Invasione della muscolare propria o dimensioni > 2 cm
T3	Invasione sottosierosa o invasione tessuto adiposo pericolico/perirettale
T4	Invasione di altri organi o strutture e/o perforazione del peritoneo viscerale

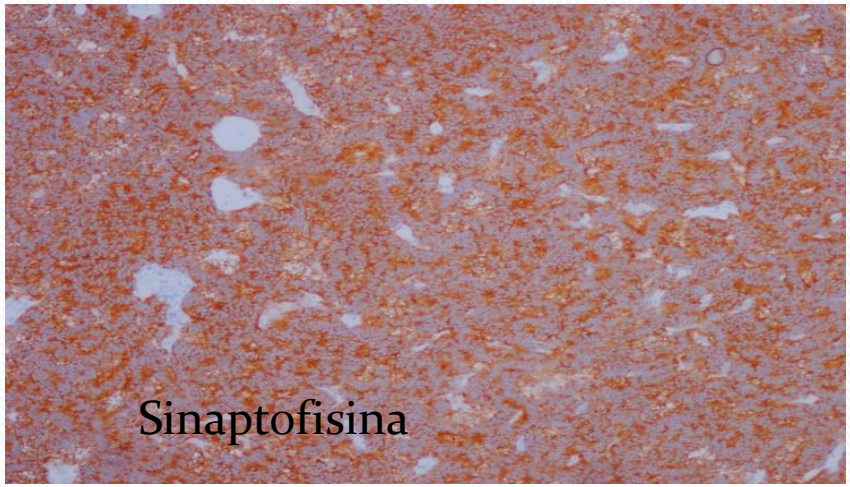
DIAGNOSI DIFFERENZIALI

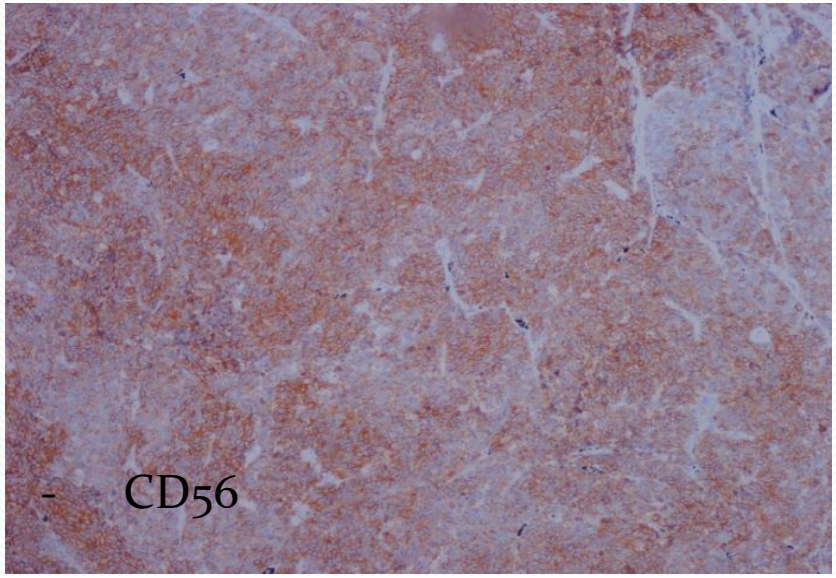
NET con pattern ghiandolare o rosettoide	→	adenocarcinoma
NET con pattern fusocellulare	→	T. mesenchimali
NET con pattern a nidi o trabecolare	→	paraganglioma
NET con aspetti plasmocitoidi	→	mieloma

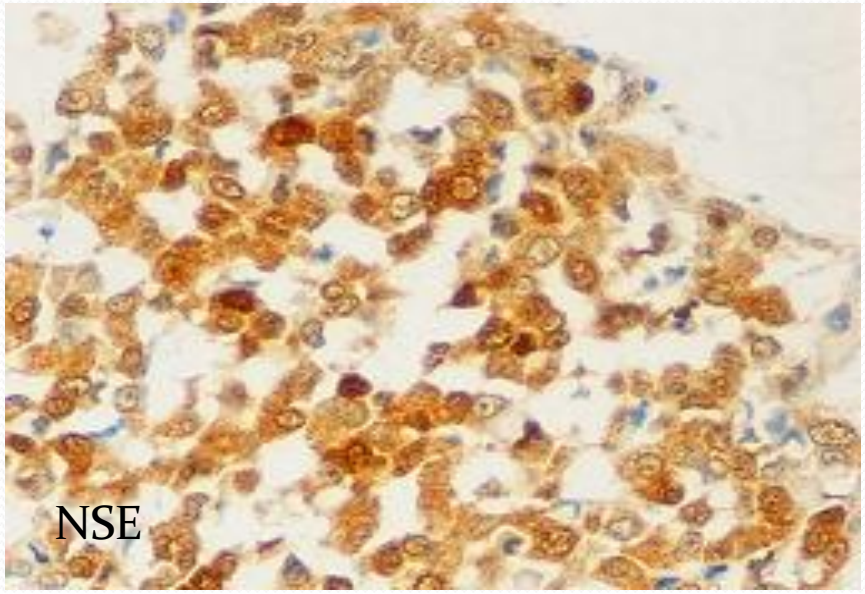
IMMUNOISTOCHIMICA

markers neuroendocrini









COME REFERTARE I NET

Descrizione Macroscopica

- Esatta sede
- Dimensione
- Distanza dai margini di exeresi

Descrizione Microscopica

- Differenziazione istologica
- Profondità dell'infiltrazione
- Angioinvasione
- Necrosi
- Metastasi
- Numero di mitosi x10HPF (1HPF=2mm^2)
- Percentuale di Ki67 su 500-2000 cellule

COME REFERTARE I NET

Conclusione diagnostica

- **La classificazione della lesione (NET o NEC)**
- **Il Grado**
- **Lo stadio TNM**
- ***Il tipo di cellula e l'attività funzionale è opzionale e il suffisso "oma" è appropriato solo in caso di sindrome clinica***

TUMORI GEP E MANIFESTAZIONI CLINICHE

Sindrome	Tipo cellulare	Manifestazioni cliniche	% malignità	Mediatori
s. carcinoide	EC-cell EC_L-cell	flushing, diarrea ipotensione, asma	100	5-HT istamina peptidi vari
s. Zollinger-Ellison	cell.insulari non-β cell.G duodenali	ulcera peptica diarrea	70	gastrina
insulinoma	cell.insulari β	ipoglicemia	10	insulina
VIPoma	cell. insulari D_1	diarrea, ipo-k+ ipocloridria	60	VIP
glucagonoma	cell.insulari α	DM, eritema necrotizzante migrante, glossite	>75	glucagone
somatostatinoma	cell.insulari D	DM, diarrea, steatorrea colelitiasi	70	somatostatina
hGH-RHoma	cell.insulari non-β	acromegalia	?	hGH-RH
PP-oma	cell.insulari PP	eritema necrotizzante (raro)	?	PP
s. da ACTH/CRH	cell.insulari non-β	s. di Cushing	?	CRH
neurotensinoma	cell.insulari non-β	diarrea	?	neurotensina

CONCLUSIONI

La diagnosi di sospetto tumore neuroendocrino può essere confermata valutando i livelli circolanti di marcatori specifici o aspecifici . Il dosaggio della CgA si è dimostrato un marcatore universale dei tumori neuroendocrini, caratterizzato da una elevata sensibilità e specificità.

La diagnosi istologica che si avvale anche di marcatori di immunoistochimica , ha trovato nella classificazione WHO del 2010 criteri diagnostici, prognostici e predittivi più obiettivi ed applicabili. Molti punti dovranno ancora essere chiariti anche alla luce dell'impiego di tecniche di genetica e di biologia molecolare.