



18

**21-24 NOVEMBRE 2023**  
**AREZZO FIERE E CONGRESSI**

# Annalisa Roselli

Coordinamento Area Infermieristica, ISPRO

## Un esempio di tumori rari: le neoplasie neuroendocrine nei Registri Tumori

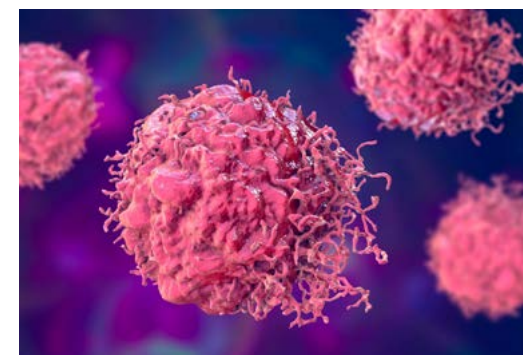
*Adele Caldarella* Registro Tumori, Epidemiologia clinica e di supporto al governo clinico, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e Rete Oncologica (ISPRO)  
*Annalisa Roselli* Coordinamento Area Infermieristica, Istituto per lo Studio, la Prevenzione e Rete Oncologica (ISPRO)



#ForumRisk18



[www.forumriskmanagement.it](http://www.forumriskmanagement.it)



Le **neoplasie neuroendocrine ( NEN )** o dall'inglese **NET (Neuro-Endocrin Tumor)** sono un gruppo eterogeneo di Tumori Rari che originano da cellule di derivazione neuroectodermica che possono presentarsi in tutti i distretti corporei con un comportamento biologico variabile. (LG AIOM 2020)

NEOPLASIE  
NEUROENDOCRINE  
BEN DIFFERENZIATE

NEOPLASIE  
NEUROENDOCRINE  
SCARSAMENTE  
DIFFERENZIATE



**I NET**

**BEN DIFFERENZIATI**

Hanno una bassa o bassissima attività proliferativa, per cui si associano generalmente a buone prospettive di sopravvivenza a lungo termine. La loro **natura meno aggressiva**, ma comunque maligna, fa sì che questi tumori possano dare metastasi, anche molto tempo dopo l'identificazione del tumore primitivo;

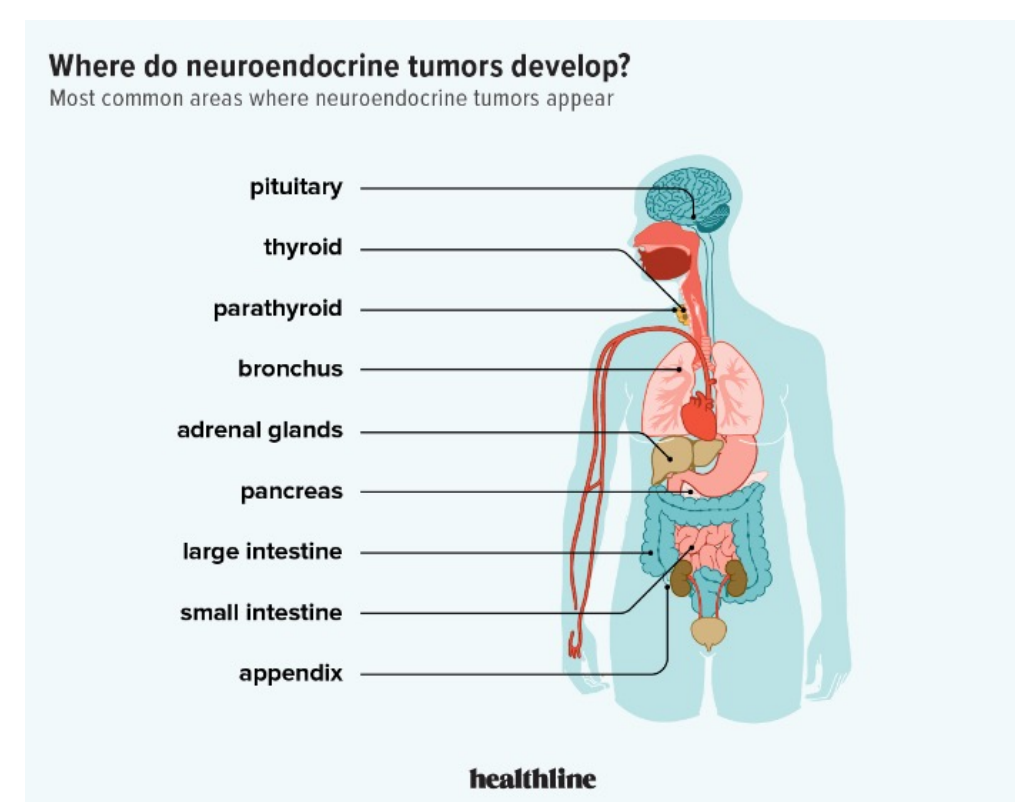
**I NET**

**SCARSAMENTE DIFFERENZIATI**

Hanno un'alta attività proliferativa ed un più elevato grado di malignità, per cui si associano generalmente ad una maggiore probabilità di evolvere verso la fase metastatica.  
Da un punto di vista clinico, i NET vengono distinti in **NET funzionanti** che producono ormoni in eccesso e i **NET non-funzionanti** (circa il 70% del totale) non producono ormoni in eccesso o non abbastanza da causare i sintomi.

## Dove si sviluppano tipicamente i tumori neuroendocrini?

I tumori neuroendocrini possono svilupparsi in quasi tutti gli organi, ma sono più comuni nel tratto digestivo



<https://www.healthline.com/health/cancer/neuroendocrine-tumors#location>



I tumori neuroendocrini, tranne alcuni tipi del polmone, sono dei tumori rari ovvero hanno una incidenza  $< 6/100.000/\text{anno}$

- L'incidenza dei NET è in costante e graduale aumento nelle popolazioni occidentali.
- Miglioramento della classificazione e nuove tecniche di immunoistochimica
- Differenze geografiche di aumento di incidenza
- Differenze di expertise dei patologi
- Codici diversi per definire i NET



LA CODIFICA E LA CONOSCENZA DEI NET SONO CAMBIATE NEL TEMPO



In precedenza, i tumori neuroendocrini erano classificati come maligni o non maligni

ma ora tutti i tumori neuroendocrini sono considerati tumori con **comportamento biologico maligno**

Cambiamenti nella nomenclatura NET con una spinta per un'uniforme definizione, più ampia applicabilità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) **classificazione** e una migliore **comprensione** della biologia la storia ha contribuito ad aumentare il rilevamento di NET.

Meglio la comprensione della biologia NET e della storia naturale hanno portato per una migliore classificazione dei NET utilizzando altri marcatori tumorali comportamento oltre alla differenziazione del tumore come la classificazione del tumore e indici di proliferazione come **Ki-67** e **conteggio mitotico**.

Alcuni tumori precedentemente ritenuti benigni sulla base di dimensioni e parametri funzionali sono ormai riconosciuti da trasportare **potenziale maligno** e sono classificati come tali.

Understanding the increasing incidence of neuroendocrine tumors Surabhi Pathak, Jason S. Starr, Thorvardur Halfdanarson & Mohamad Bassam Sonbol

#ForumRisk18



[www.forumriskmanagement.it](http://www.forumriskmanagement.it)



## REGISTRI TUMORE DI POPOLAZIONE

TUMORI RARI

**COMPLETEZZA** Rappresentativi di tutti i tumori  
**ACCURATEZZA** non sono affetti da imprecisioni e inesattezze, descrizione puntuale della realtà  
**TEMPESTIVITA'** breve distanza complessiva tra la data di diagnosi e validazione del caso  
**CONFRONTABILITA'** generati secondo standard e regole comuni



E&P 2022, 46 (1-2) gennaio-aprile, p. 47-58 DOI: <https://doi.org/10.19191/EP22.1-2.A002.002>

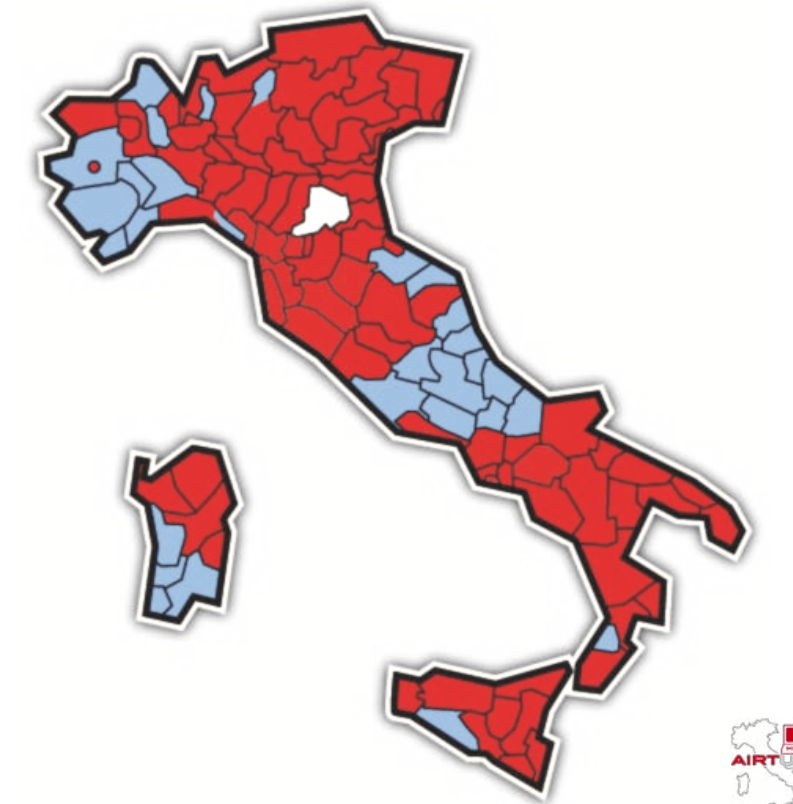


La **monografia AIRTUM sui tumori rari** (anni di diagnosi 2000-2010) ha evidenziato come le casistiche dei registri tumori italiani abbiano un eccesso di **NEN scarsamente differenziate** (carcinomi neuroendocrini - NEC) rispetto a **NEN ben differenziate** (tumori neuroendocrini NET1, NET2 e NET3)

<https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-tumori-italia-rapporto-2015-i-tumori-rari-italia>.

Quali registri?

Registro Tumori Alto Adige	Registro Tumori Veneto	Registro Tumori Toscana
Registro Tumori Umbria	Registro Tumori Caserta	Registro Tumori Napoli 3 sud
Registro Tumori Puglia	Registro Tumori Catania	Registro Tumori Palermo







## Approfondimento

STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

... PARTE 2

STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

### Revisione interna e confronto di dati tra registri tumori italiani

Revisione delle NEN con adeguamento all'ultima consensus internazionale, con particolare attenzione ai casi con codice 8246/3

Produzione di tabella di dettaglio con sotto sede topografica, morfologia e grading

Produzione di tassi grezzi e standardizzati di incidenza per registro delle GEP NEN

STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

### Metodi

- Casistica incidente [2012-2019](#) (con possibile estensione al 2020)
- I registri possono contribuire con la casistica che preferiscono all'interno di questo periodo temporale
- Sono incluse tutte le età
- Topografie di interesse: range [C15 – C26](#) (sedi + sotto sedi)
- Morfologia da sottoporre a revisione: [8246/3](#)
- Si utilizza la diagnosi in chiaro del patologo senza affidarsi alla morfologia SNOMED eventualmente presente.





STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

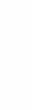
### Criteria di Codifica

Informazioni disponibili nel referto istopatologico:

- Ki67
- topografia
- Indice mitotico
- grading
- differenziazione
- Codice morfologico ICD-O3



Revisione secondo indicazioni fornite da esperti



STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

Criteria di Codifica

- assegnare il codice **8246/3 G3** solo quando la neoplasia è scarsamente differenziata e l'indice mitotico è > 20 mitosi /mm<sup>2</sup>/HPF oppure Ki67 > 20%
- assegnare **8249/3 G3** se la neoplasia è ben differenziata e l'indice mitotico è > 20 mitosi /mm<sup>2</sup>/HPF oppure Ki67 > 20%
- assegnare **8249/3 G2** se la neoplasia è ben differenziata e l'indice mitotico è tra 2 e 20 mitosi /mm<sup>2</sup>/ HPF e/o Ki67 tra 3 e 20%
- assegnare **8240/3 G1** se la neoplasia è ben differenziata e l'indice mitotico è < 2 mitosi o rare mitosi /mm<sup>2</sup>/ HPF e/o Ki67 < 3%

STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

Quanti casi rivisti?

**2012-2020: REVISIONE 8246/3**

Anno di diagnosi	n casi registrati
	<i>Codice 8246</i>
2012	119
2013	164
2014	146
2015	183
2016	189
2017	167
2018	191
2019	161
2020*	6
<b>totale</b>	<b>1326</b>

Anno di diagnosi	N casi modificati		N casi esclusi	N casi confermati
	<i>8240</i>	<i>8249</i>	<i>Altre istologie</i>	<i>8246</i>
2012	34%	29%	10%	26%
2013	25%	27%	21%	27%
2014	29%	25%	14%	32%
2015	25%	32%	15%	28%
2016	23%	25%	16%	36%
2017	29%	19%	14%	38%
2018	31%	25%	11%	34%
2019	30%	19%	10%	40%
2020*	0%	17%	33%	50%
<b>Totale</b>	<b>28%</b>	<b>25%</b>	<b>14%</b>	<b>33%</b>



STUDIO NEN del sistema gastroenteropancreatico (GEP)  
Confronto tra Registri tumore

### Tassi di incidenza

Successivamente su tutta la casistica dei tumori neuroendocrini del GEP ogni registro ha prodotto le proporzioni, i tassi grezzi, i tassi standardizzati di incidenza secondo i seguenti raggruppamenti:

- **NEN scarsamente differenziate** (8013/3, 8002/3, 8041/3-8044/3, 8246/3)
- **NET1** (8240/3 G1)
- **NET2-NET3** (8249/3 G2 G3 G9)
- **Misti MANEC/MINEN** (8244/3, 8245/3, 8154/3, 8045/3)
- **Altri funzionanti e non funzionanti** (8241/3, 8242/3, 8243/3, 8150/3, 8151/3, 8152/3, 8153/3, 8155/3, 8156/3, 8158/3)

NEN_studio (2012-2020)			SEER (2012-2019)		
	Proporzioni	Incidenza standardizzata 2013		Proporzioni	Incidenza standardizzata 2013
NEN scarsamente differenziate	23%	0,76	NEN scarsamente differenziate	24%	1,9
NET1	49%	1,82	NET1	66%	4,8
NET2-NET3	23%	0,84	NET2-NET3	4%	0,3
Misti MANEC/MINEN	4%	0,13	Misti MANEC/MINEN	2%	0,2
Altri funzionanti e non	1%	0,04	Altri funzionanti e non funzionanti	3%	0,2

Understanding the increasing incidence of neuroendocrine tumors

Surabhi Pathak, Jason S. Starr, Thorvardur Halfdanarson & Mohamad Bassam Sonbol

Improvements in data capturing and development of data registries (...) have helped in improving understanding of the disease

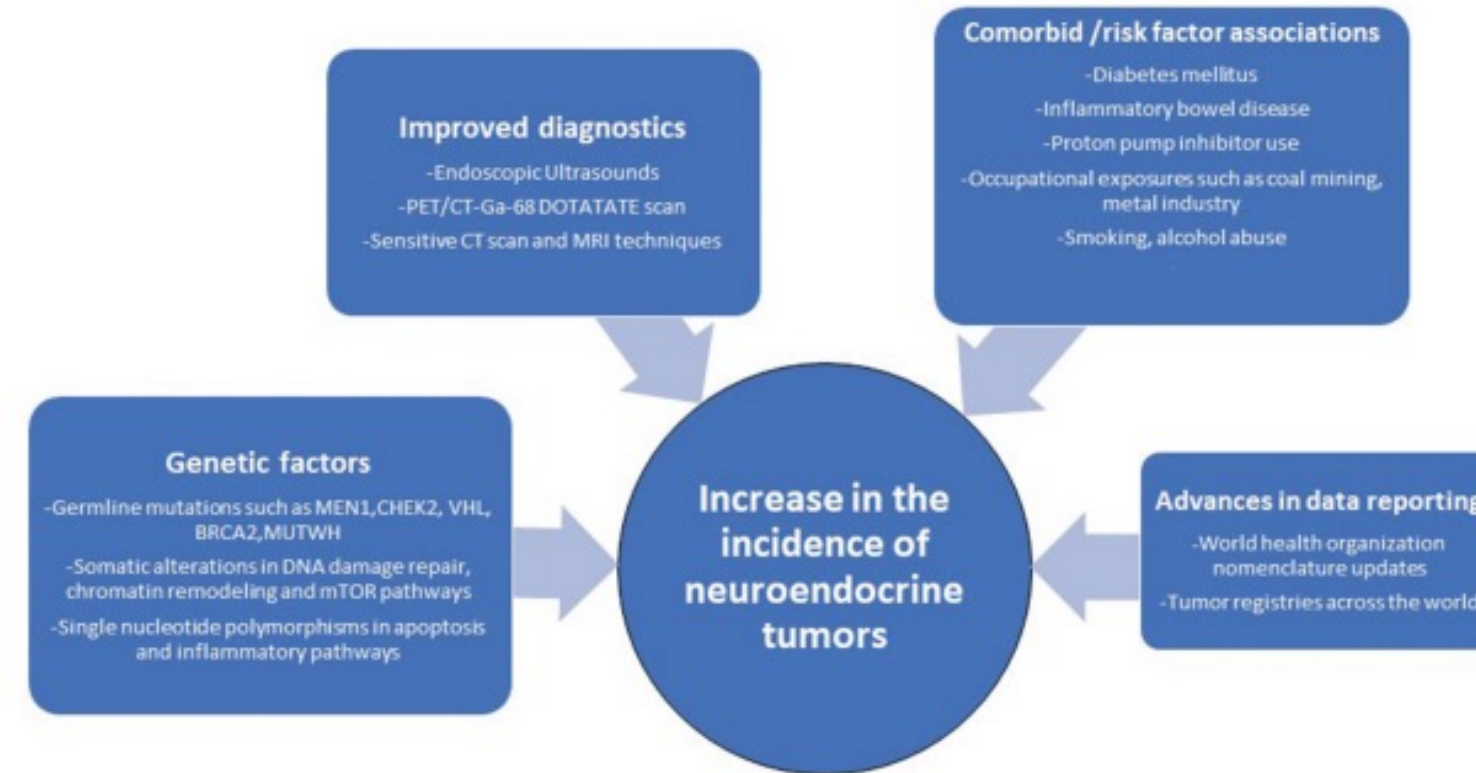


Figure 1. Factors contributing to the increased incidence of neuroendocrine tumors.

EXPERT REVIEW OF ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 2023, VOL. 18, NO. 5, 377-385

#ForumRisk18



[www.forumriskmanagement.it](http://www.forumriskmanagement.it)





## CONCLUDENDO

Il miglioramento della registrazione dei Tumori Neuroendocrini e una corretta codifica permettono la raccolta di dati **confrontabili** nel tempo e tra aree geografiche

Per i registri tumori rimane fondamentale la **qualità** delle fonti informative e un continuo aggiornamento degli operatori

Un ringraziamento a:

Annalisa Trama, Alice Bernasconi, Francesco Cuccaro, Fabrizio Stracci, Nicola Fazio, Massimo Milione, Francesco Panzuto

I colleghi dei Registri Tumori:

*Registro Tumori Alto Adige:* Domenico Damiani, Guido Mazzoleni, Fabio Vittadello, Esther Hanspeter  
*Registro Tumori Caserta:* Maria Teresa Pesce, Alessandra Sessa  
*Registro Tumori Catania:* Dora Torrisi, Nina Torrisi  
*Registro Tumori Napoli3 sud:* Maria Francesca Vitale  
*Registro Tumori Palermo:* Rosalba Amodio  
*Registro Tumori Puglia:* Francesco Cuccaro, Maria Giovanna Burgio Lo Monaco, Rossella Bruni, Simona Carone  
*Registro Tumori Umbria:* Fabrizio Stracci, Silvia Leite  
*Registro Tumori Toscana:* Adele Caldarella, Annalisa Roselli, Barbara Cortini  
*Registro Tumori Veneto:* Maddalena Baracco, Eva Carpin, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Laura Memo, Stefano Guzzinati



**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE**

### **Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]**

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

**[Torna all'inizio](#)**