

# Les tumeurs neuroendocrines digestives : Reclassement de 26 cas selon la classification de l'OMS 2010

## Digestive neuroendocrine tumors: Reclassifying of 26 cases according to 2010 who classification.

Abir Chaabane, Issam M'Sakni, Basma Laabidi, Fathi Bougrine, Ammar Bouziani

*Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques-Hôpital Militaire Tunis / faculté de médecine de Tunis*

### R É S U M É

**Introduction :** L'hétérogénéité et la rareté des tumeurs neuroendocrines digestives rendent leur classification difficile.

**Objectif:** Reclasser les tumeurs neuroendocrines selon la dernière classification de l'OMS 2010.

**Méthodes :** Une étude rétrospective portant sur 26 patients porteurs de tumeurs neuroendocrines digestives colligés au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique de l'Hôpital Militaire de Tunis de 2000 à 2013.

**Résultats :** L'âge moyen des patients était de 49,64 ans. Le sex-ratio était de 1,36. Il s'agissait de 6 tumeurs gastriques, 5 tumeurs de l'intestin grêle, 5 tumeurs du pancréas, 5 tumeurs de l'appendice, une tumeur hépatique, une tumeur de la vésicule biliaire, une tumeur rectale et une tumeur colique. Selon la classification de l'OMS 2000, les tumeurs sont réparties en 11 tumeurs endocrines bien différenciées, 13 carcinomes endocrines bien différenciés et deux carcinomes peu différenciés. Selon la classification de l'OMS 2010, les tumeurs sont réparties en 16 de tumeurs neuroendocrines grade 1, 6 tumeurs neuroendocrines grade 2, 4 carcinomes neuroendocrines.

**Conclusion :** Il existait une concordance entre les deux classifications dans 93 % des cas. La classification de l'OMS 2010 permet de mieux classer les tumeurs neuroendocrines digestives, avec cependant la présence de quelques formes histologiques qui restaient difficilement classables.

### M o t s - c l é s

Tumeur, neuroendocrine, classification, Ki-67

### S U M M A R Y

**Background:** The classification of digestive neuroendocrine tumors is difficult due to their heterogeneity and rareness.

**Aim:** Reclassify the digestive neuroendocrine tumors according to the WHO-2010 classification.

**Methods:** A retrospective study included 26 patients having digestive neuroendocrine tumors, is achieved in our Pathology Laboratory of the Military Hospital of Tunis between 2000 and 2013.

**Results:** The mean age of patients was 49.64 years. The Sex ratio was 1.36. It was 6 gastric tumors, 5 small intestine tumors, 5 pancreatic tumors, 5 appendix tumors, a one hypatic tumor, a one gall bladder tumor, one rectal tumor and one colon tumor.

According to the WHO -2000 classification, tumors are categorised into 11 well differentiated endocrine tumors, 13 well differentiated endocrine carcinoma and 2 poorly differentiated carcinoma. According to the WHO -2010 classification, tumors were re-evaluated as 16 neuroendocrine tumors grade 1, 6 neuroendocrine tumors grade 2 and 4 neuroendocrine carcinoma.

**Conclusion:** There was a concordance between the two classifications in 93% of cases. The WHO -2010 classification may allow a better classification for the digestive neuroendocrine tumors, however there are some histological categories that remained difficult to classify

### Key - words

Tumor, neuroendocrine, classification, Ki-67

Les tumeurs neuroendocrines digestives (TNED) sont rares. Ces tumeurs représentent 1 % de l'ensemble des tumeurs digestives avec une augmentation actuelle de l'incidence, en particulier des formes malignes (1). L'hétérogénéité pathogénique, clinique et évolutive des TNED est à l'origine de la difficulté à classer ces lésions, d'où la réédition régulière de nouvelles classifications par les sociétés savantes: European Neuro Endocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La dernière classification OMS 2010 a introduit la notion du grade histologique en se basant sur les recommandations de l'ENETS. Ce grade est basé sur l'index de prolifération Ki-67 qui a montré, selon plusieurs études, un intérêt pronostique majeure. L'objectif final est d'avoir une classification histopronostique permettant d'avoir des groupes homogènes de patients avec une prise en charge adaptée pour chaque groupe.

L'objectif principal de notre travail était de reclasser ces tumeurs selon la classification de l'OMS 2010. À travers cette étude on s'est proposé également de ressortir les principaux aspects épidémiologiques et anatomocliniques.

## MÉTHODES

Notre étude était rétrospective et consistait à décrire 26 cas de TNED colligées au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital Militaire Principal de Tunis sur une période de 14 ans (janvier 2000 au décembre 2013). Les différentes données épidémiologiques (âge, sexe, fréquence et siège tumoral), cliniques (facteurs de risque et manifestations syndromiques), endoscopiques et radiologiques (bilan d'extension tumorale) ont été relevées sur les dossiers des patients et des comptes rendus des examens anatomopathologiques (diagnostic morphologique initial selon la classification de l'OMS 2000). Le diagnostic de TNED reposait sur des arguments macroscopiques (nombre, taille, couleur et aspect) et histologiques (les TNED bien différenciées ont une morphologie organoïde caractéristique, d'architecture variable : insulaire, trabéculaire, acinaire ou mixte. Le stroma est de type endocrinoïde, rarement fibreux. Les cellules tumorales sont essentiellement arrondies monomorphes, de taille moyenne, ayant un cytoplasme éosinophile finement granuleux. Cependant les TNED peu différenciées sont caractérisées par la présence des nappes de cellules de grande ou de petite taille, présentant souvent une nécrose tumorale extensive). Le diagnostic des TNED était confirmé par une étude phénotypique à l'aide des anticorps chromogranine (5H7, 1/100) et synaptophysine (27G12, 1/500). Les TNED ont été classées, initialement, selon la classification de l'OMS 2000. Après une relecture des lames, on a reclassé les TNED selon la classification de l'OMS 2010 des TNED (tableau 1) (2), basée sur la

détermination de l'index mitotique et de prolifération Ki-67. Le compte mitotique a été fait sur 50 champs consécutifs au fort grossissement (CFG) (de 2 mm<sup>2</sup> chacun), puis rapporté à 10 CFG. L'index de prolifération Ki-67 a été établi après immuno-détection de l'antigène Ki-67 par l'anticorps MIB1 (MM1/1/100). Le calcul de l'index de prolifération Ki-67 a été déterminé selon les recommandations de l'OMS 2010. Toutes les lames ont été examinées au fort grossissement (X 400). Les zones les plus intensément marquées ont été utilisées pour le comptage. L'index est déterminé après comptage dans chaque cas de 500 noyaux. Enfin on a évalué la correspondance entre les deux classifications de l'OMS 2000 et 2010. Nous avons exclu de cette étude: Tout patient qui n'a pas été pris en charge à l'Hôpital Militaire de Tunis ou perdus de vue, tout patient porteur de TNE hépatique sans bilan complet éliminant une métastase, et tout échantillon tissulaire épuisé dont le nombre cellulaire est insuffisant pour le compte de l'index de prolifération.

Les données statistiques ont été analysées à l'aide du logiciel Epi-Info version 6.4. Le test du Chi-deux a été utilisé. Lorsque les conditions du Chi-deux n'étaient pas vérifiées, le test exact de Fisher a été utilisé. Les différences étaient significatives lorsque p était inférieure à 0,05.

## RÉSULTAT

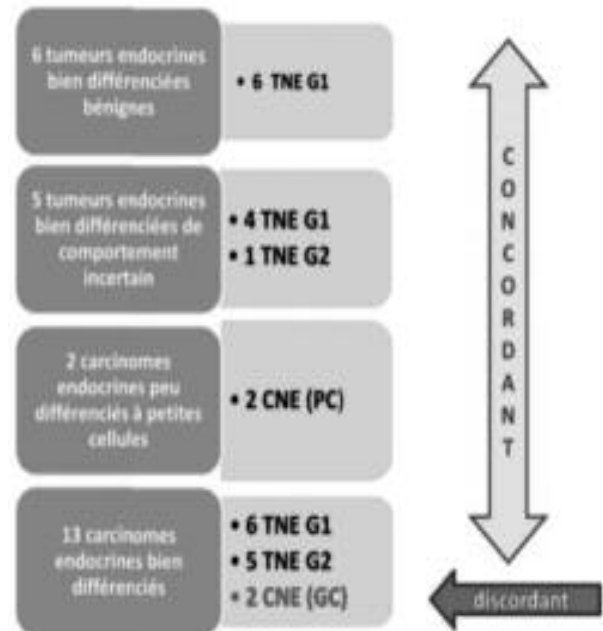
La fréquence des TNED était estimée à 2 cas/ an. Le nombre de TNED était en augmentation au cours des dernières années. En effet, plus que la moitié des cas ont été diagnostiqués dans les trois dernières années. Les tumeurs neuroendocrines (TNE) gastriques sont les plus fréquentes (23%) puis les TNE pancréatiques, du grêle et de l'appendice (19% pour chaque localisation), puis les TNE du foie, de la vésicule biliaire, de l'ampoule de Vater et du rectum (4% pour chaque localisation). Notre série comporte deux localisations rares (foie et vésicule biliaire). L'âge moyen de nos patients était de 49.6 ans. Une prédominance masculine était notée avec un sexe ratio H/F=1.36. Les TNED étaient toutes sporadiques. Une association des TNED à un autre cancer était notée dans une tumeur de l'appendice et une tumeur du grêle. Les TNED étaient non fonctionnelles dans 92 % des cas et fonctionnelles dans 8 % des cas avec un syndrome carcinoïde constaté chez un patient porteur d'une TNE du grêle et un cas de syndrome de Zollinger-Ellison objectivé chez un patient porteur d'un gastrinome pancréatique. Sur les pièces de résection, les TNED étaient multiples dans 5 cas (19%). La taille tumorale moyenne, tous sièges confondus était de 3,65 cm. Elle variait selon les localisations tumorales de 5 mm à 12 cm. La couleur tumorale était blanchâtre ou blanc grisâtre. L'aspect macroscopique était variable selon les localisations. La majorité des TNE (92%) étaient des tumeurs bien différenciées. L'architecture organoïde mixte (insulaire

et/ou tabéculaire et/ou acinaire) était la prédominante, observée dans 17 TNE (65%). On a recensé deux carcinomes endocrines peu différenciés à petites cellules (8 %) caractérisés par une architecture massive.

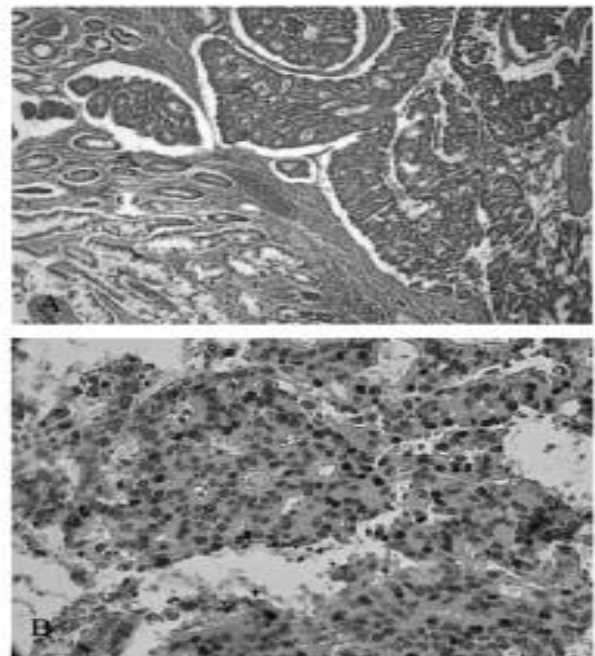
L'immunomarquage de la chromogranine A et de la synaptophysine était intense et diffus dans les tumeurs bien différenciées et faible et focale dans les carcinomes peu différenciés.

L'évaluation de l'index Ki-67 a été réalisée sur 13 biopsies et sur 13 pièces de résection. Le grade histologique a été réalisé sur deux biopsies d'un site métastatique hépatique. Il n'était pas concluant dans une biopsie d'une tumeur pancréatique et dans la tumeur de la vésicule biliaire de 5 mm. L'index Ki-67 n'a pas pu être déterminé vu épuisement du fragment tissulaire. L'index mitotique et l'index de prolifération ont classé les TNED dans le même grade dans 20 cas (83%). Les tumeurs ont été reclassées dans 61% en TNE grade1 (G1), dans 23 % en TNE G2 et dans 6 % en TNE G3. Les 6 tumeurs endocrines bien différenciées bénignes ont été toutes reclassées en TNE G1. Les 5 tumeurs endocrines bien différenciées de comportement incertain ont été reclassées en 4 (80%) TNE G1 et une (20%) TNE G2. Les 13 carcinomes bien différenciés étaient répartis en 6 (46 %) TNE G1, 5 (38 %) TNE G2 et 2 (16 %) carcinome neuroendocrine (CNE) à grandes cellules. Les deux carcinomes endocrines peu différenciés ont été reclassés en CNE à petites cellules. Il y avait une concordance entre les deux classifications dans 93 % des cas. La concordance concernait toutes les tumeurs bien différenciées et tous les carcinomes peu différenciés et 11 des 13 carcinomes bien différenciés. La discordance concernait deux cas de carcinomes bien différenciés. Une des deux tumeurs était de morphologie bien différenciée (figure 1) mais de G3 (Ki -67 = 25 %) (figure 2). L'autre tumeur était d'architecture plutôt moyennement différenciée comportant une zone massive minoritaire et une zone organoïde bien différenciée majoritaire. L'index Ki-67 a été évalué à 70 %) (figure 3). Notre attitude était de privilégier le grade histologique des deux carcinomes bien différenciés sur la différenciation histologique en les faisant reclasser en CNE de G3.

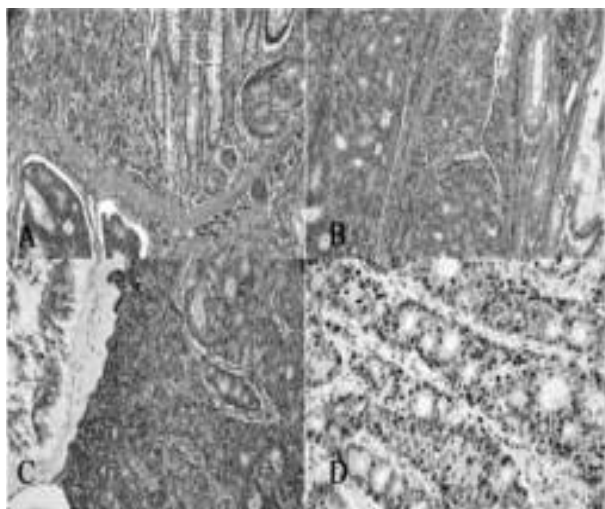
Trente-huit pourcent des patients avaient des métastases à distance au moment du diagnostic. Les métastases hépatiques étaient les plus fréquentes (75 %). Les TNE pancréatiques avaient un haut potentiel métastatique à distance. Les TNE du grêle avaient un haut potentiel métastatique ganglionnaire et à distance. On n'a pas trouvé une relation entre les valeurs de Ki-67 et les métastases ganglionnaires ( $P=1$ ). Par contre, il existait une relation entre la valeur de Ki-67 et la présence de métastase à distance ( $P=0,01$ ). Plus de 40 % des TNED étaient de stade IV. Toutes les TNE du grêle étaient localement avancées (stade III) ou métastatiques (stade IV). 4 parmi les 5 TNE pancréatiques et la TNE colique étaient de stade IV. La TNE de l'ampoule de Vater était de stade III. Les TNE de l'appendice, de l'estomac et du rectum étaient essentiellement de stade I ou II.



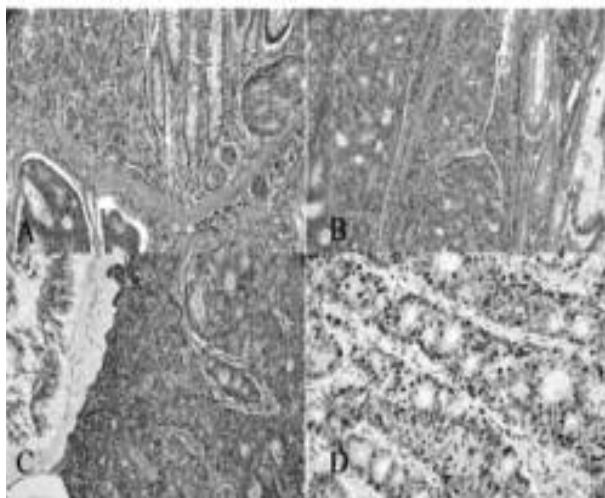
**Figure 1 :** Reclassement des tumeurs neuroendocrine digestives selon la classification de l'OMS 2010.



**Figure 2 :** CNE à grandes cellules de l'ampoule de Vater : A/ Prolifération carcinomateuse bien différenciée, infiltrant la muqueuse intestinale (HE x 200). B/ Index de prolifération évalué à 25 % (Ki-67 X 400).



**Figure 3** : CNE à grandes cellules du côlon : A/ Muqueuse colique infiltrée par un carcinome « moyennement différencié » (HE X 200). B/ Zone bien différenciée (HE X 200). C/ Zone « moyennement différenciée » (HE x 200). D/ Index de prolifération Ki-67 évalué à 70 % (Ki-67 X 400).



**Figure 4** : CNE à petites cellules de l'estomac : A / Prolifération tumorale peu différenciée au niveau de la muqueuse fundique (HE x 200). B/ Immunomarquage positif à chromogranine (chromogranine x 200).

## DISCUSSION

Les TNED sont rares, représentant environ 1% de l'ensemble des tumeurs digestives, avec une incidence de 1 à 2 pour 100 000 habitants par an (3). Les TNE sont presque ubiquitaires. Cependant, elles siègent majoritairement dans le tube digestif et le pancréas (4). La répartition des TNED selon la localisation n'est pas

homogène. Certaines séries, comme la nôtre rapportent que la localisation gastrique est la plus fréquente (5,6). D'autres séries rapportent que l'intestin grêle, le rectum ou l'appendice sont les localisations les plus fréquentes (7–10). Selon le registre américain (SEER) comportant 49012 patients porteurs de TNE, les tumeurs de l'intestin grêle sont les plus fréquentes (30,8%), viennent ensuite les tumeurs rectales (26,3%), puis coliques (17,6%), pancréatiques (12,1%), gastriques (8,9%) et appendiculaires (5,7%) (11).

L'âge moyen de notre série est plus jeune par rapport à celui mentionné dans la littérature occidentale qui est aux alentours de 65 ans (12,13). Cependant, il est concordant avec la majorité des séries tunisiennes (14,15). Les femmes sont plus susceptibles d'avoir des TNE (52%) (12). Dans notre étude, il y avait une prédominance masculine. Ceci serait expliqué par le nombre restreint des malades et la prédominance des patients de sexe masculin consultant l'Hôpital Militaire. Comme dans notre série, la majorité des TNED sont sporadiques. Cependant, certaines tumeurs (moins de 5 % du total des TNE) sont d'origine génétique et s'intègrent dans le cadre de syndromes héréditaires de prédisposition aux tumeurs (néoplasie endocrine multiple de type 1, Von Hippel Lindau, neurofibromatose de type 1, sclérose tubéreuse de Bourneville) (16). Comme observé chez deux de nos malades, l'association fréquente entre une TNE et un second cancer doit être connue car elle constitue un piège diagnostique classique. Ceci est un signe de la sécrétion de facteurs de croissance tumoraux par ces TNED (17,18). Par ailleurs, plus de 60% des patients ayant des TNED présente une maladie métastatique au moment du diagnostic. Les métastases à distance des TNED sont le plus souvent hépatiques (80% des cas) comme dans le présent travail, puis ganglionnaires ou osseuses. Les métastases sont beaucoup plus rarement péritonéales ou pulmonaires (19,20). Les TNE du grêle sont des tumeurs à forte dissémination lymphatique à travers le mésentère et à haut potentiel métastatique, notamment hépatique (19).

Les TNE appendiculaires, de l'estomac et du rectum sont souvent de stade I et II. A l'inverse, les TNE duodénales, ampullaires, coliques, du grêle et du pancréas sont souvent de stade III et IV (21,22).

La classification des TNE a connu plusieurs modifications depuis leur individualisation en 1907(23). La classification de l'OMS 2000 était la classification de référence histopronostique des tumeurs endocrines, utilisable en routine. Elle utilise des paramètres permettant d'apprécier le potentiel évolutif (taille de la tumeur, images d'invasion vasculaire, stade anatomo-pathologique) (24). La révolution de la classification OMS 2010 est l'hypothèse que toutes les TNED devraient être considérées comme des tumeurs malignes potentielles (24). En effet, la classification OMS 2010 a séparé la classification histologique et la stadification (TNM).

Dans notre travail, les tumeurs ont été reclassées selon la classification de l'OMS 2000 et 2010 et ont été ensuite comparées. Conformément à la littérature, la majorité des TNE étaient des tumeurs bien différenciées selon la classification de l'OMS 2000 (25). On a trouvé une concordance de 93% entre les deux classifications. Dans la littérature, les travaux étudiant la concordance entre les deux classifications ont abouti à des résultats divers. Il y a les séries qui rapportent une concordance totale. En effet, selon Ozkara (26), parmi 14 tumeurs bien différenciées de comportement incertain, 93 % ont été évaluées comme des TNE G1 et 7 % comme des TNE G2. Les 32 carcinomes endocrines bien différenciés ont été reclassés en 19 (59.4 %) TNE G1 et 13 (40.6 %) TNE G2. De même, Niederle (6) rapporte que 53.8 % des tumeurs endocrines bien différenciées de comportement incertain ont été classées en G1 et 46.2 % en TNE G2. Parmi les carcinomes endocrines bien différenciés, 62.5% ont été reclassés en TNE G2 et 37.5% en TNE G1(19). On retrouve également d'autres auteurs qui rapportent que quelques tumeurs bien différenciées se sont révélées être G3, comme dans notre cas de carcinome bien différencié (27). Ce dernier n'est pas reconnu par la classification de l'OMS 2010. Cependant, ces lésions étaient facilement classées par la classification OMS 2000. Quelques séries comme la nôtre (28–30) ont rapporté qu'il existe bien des formes transitionnelles, dont il est difficile de dire si elles sont encore bien différenciées ou peu différenciées. Ces formes frontières sont toujours associées à des capacités de prolifération élevées, supérieures à celles des TNE bien différenciées typiques mais inférieures à celles habituellement observées dans les TNE peu différenciées, y compris à grandes cellules. Notre cas appartenait à cette forme transitionnelle ou on pourrait l'appeler « moyennement différencié » avec un index Ki-67 élevé, évalué à 70%. Ces lésions sont difficilement classables selon la classification de l'OMS 2010. Nous

signalons à ce propos que les américains gardent l'habitude d'utiliser le terme « moyennement différencié » pour rendre compte de l'hétérogénéité morphologique réelle des TNED (27).

A travers cette étude, nous sommes arrivés à conclure que la nouvelle classification est dans la plupart des cas plus facile à appliquer que l'ancienne classification. Cependant, nous pensons que d'autres travaux sont nécessaires pour mieux définir les tumeurs neuroendocrines frontières (carcinomes bien ou moyennement différenciés de grade 3). Cette nouvelle classification reconnaît un progrès en matière de diagnostic. En effet, comme dans notre étude, elle est applicable aux prélèvements tissulaires de petite taille (biopsies, mucosectomies...), voire aux examens cytologiques (31). Toutefois devant une tumeur de petite taille avec une morphologie fortement évocatrice d'une TNE, il faut privilégier le Ki-67 associé secondairement à un ou deux marqueurs neuroendocrines. Par ailleurs, les seuils actuels de l'index de prolifération devront être adoptés. Par ailleurs, nous pensons que les seuils de l'index de prolifération risqueraient de changer en fonction de la localisation de la tumeur. Donc, il est important d'indiquer dans le compte rendu les valeurs de l'index mitotique et du Ki-67. Ces informations seront importantes pour reclasser les patients en cas de besoin (3,32–34).

En conclusion, en reclassant les TNED selon la classification de l'OMS 2010, il s'avère que la plupart des tumeurs bien différenciées sont G1 ou G2 alors que toutes les tumeurs peu différenciées sont de G3. Quelques tumeurs bien différenciées se sont révélées être de G3. D'autres TNED se sont révélées être moyennement différenciées ou transitionnelles. Ces deux types de TNED ne sont pas reconnus par la classification de l'OMS 2010. La classification de l'OMS 2010 permet de mieux standardiser les catégories de TNE que celle de l'OMS 2000.

## Références

- Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives: la situation en France. *Hépatogastro & oncologie digestive*. 2013; 20(3): 160-6.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
- Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol*. 2010; 23(6): 824-33.
- Saint-André J-P. Système des cellules neuroendocrines. *Endocrinologie - Nutrition*. 2000; 10(1): 1-8.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*. 2007; 451 (Suppl 1): S9-27.
- Niederle MB, Niederle B. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation. *Oncologist*. 2011; 16(5): 602-13.
- Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(2): 113-32.
- Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J, et al. Neuroendocrine tumors: a population-based study of incidence and survival in Girona Province, 1994-2004. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35(6): 49-54.
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008; 113(10): 2655-64.
- Auernhammer CJ, Göke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut*. 2011; 60(7): 1009-21.

11. Frilling A, Akerström G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012; 19(5): 163-85.
12. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after « carcinoid »: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18): 3063-72.
13. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, et al. European disparities in malignant digestive endocrine tumors survival. *Int J Cancer*. 2010; 126(12): 2928-34.
14. Ben Ameur H. Les tumeurs endocrines digestives: Résultats d'une étude multicentrique tunisienne. *Médecine du Maghreb*. 2013; 212: 19-29.
15. R Rjiba. Les tumeurs endocrines digestives: aspects cliniques et modalités thérapeutiques, à propos de neuf cas. *La Tunisie Médicale*. 2011; 89(01):103.
16. Calender A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : aspects génétiques et cliniques. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2001; 25(4): 38.
17. Baudin E. Gastroenteropancreatic endocrine tumors: clinical characterization before therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007; 3(3): 228-39.
18. Habal N, Sims C, Bilchik AJ. Gastrointestinal carcinoid tumors and second primary malignancies. *J Surg Oncol*. 2000; 75(4): 310-6.
19. Calzada M, Keller I, Potier L, et al. Médecine nucléaire et imagerie multimodalités des tumeurs endocrines. *Médecine Nucléaire*. 2010; 34(8): 444-50.
20. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005; 128(6): 1717-51.
21. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine Related Cancer*. 2010; 17(4): 909-18.
22. Pape U-F, Jann H, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008; 113(2): 256-65.
23. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol*. 2007; 18(3): 141-4.
24. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEPNETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(6): 705-17.
25. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. Biology and Treatment of Metastatic Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Gastrointest Cancer Res*. 2008; 2(3): 113-25.
26. Ozkara S, Aker F, Yesil A, et al. Re-evaluation of cases with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors between 2004 and 2012 according to the 2010 criteria. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60(127): 1665-72.
27. Scoazec J-Y. Tumeurs endocrines : biologie et physiopathologie. *Annales de pathologie*. 2005; 25(6): 447-61.
28. Tang LH. High grade transformation of differentiated neuroendocrine neoplasms (NENs) of the enteropancreatic system - A unique entity distinct from de novo high grade neuroendocrine carcinoma (HGNECa) in pathogenesis and clinical behavior. *Laboratory Investigation*. 2008; 88(Suppl.1): 137A.
29. Vélayoudom-Céphise F-L, Duvallard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer*. 2013; 20(5): 649-57.
30. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2012; 36(2): 173-84.
31. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(4): 1083-92.
32. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2012; 76(3): 570-7.
33. Francesco Panzuto LB. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(17): 2372-7.
34. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol*. 2008; 19(5): 903-8.