

Manuel d'enregistrement des Tumeurs

Fiche Descriptive Néoplasies neuroendocrines

Version 1.2 du 14 mars 2024

Registre National du Cancer Luxembourg
1a-b, rue Thomas EDISON
L-1445 STRASSEN – Luxembourg

1. Tableau de mise à jour

Version	Date de validation	Objet de la modification
V1.0	13/01/2022	Création du document à partir de la présentation faite lors de l'atelier DMC du 7 octobre 2021. La note explicative a été complétée au cours des ateliers suivants. Sa publication s'accompagne d'un dossier thématique reprenant une révision des réponses apportées aux questions de codification des DMC et aux cas cliniques, discutés lors des ateliers de janvier 2018 à décembre 2021. Validation du document lors de l'atelier DMC du 13 janvier 2022.
V1.1	16/06/2022	Intégration de la remarque concernant les cancers du poumon (cf. atelier DMC du 24 mars 2022).
V1.2	14/03/2024	Intégration d'une section dédiée aux carcinomes à cellules urothéliales avec une composante neuroendocrine (Recommandations ENCR 2022) Validation lors de l'atelier DMC du 14 mars 2024

2. Sommaire

1.	Tableau de mise à jour	2
2.	Sommaire	3
3.	Définitions	4
	Endocrine versus neuroendocrine	4
	Production d'hormones	4
4.	Principales localisations	7
5.	Grade histologique et différenciation morphologique	8
6.	Codes morphologiques	9
	Principaux codes morphologiques (CIM-O-3.2) en fonction du grade histologique	9
	Les NET fonctionnelles	11
	Néoplasies mixtes neuroendocrines - non neuroendocrines (MiNEN).....	12
	Modifications apportées par la 2 ^{ème} révision de la CIM-O.3	13
	Comportement	13
	Nouveaux libellés / codes	13
	Termes obsolètes	13
7.	Enregistrement en fonction de la localisation tumorale	15
	NET des ovaires.....	15
	NET / NEC de la thyroïde	15
	NET / NEC de la peau	15
	NET / NEC du poumon.....	15
	NEN du foie.....	16
	NET / NEC du pancréas endocrine (Code topographique C25.4)	16
	NEN du sein	17
	NEN du tractus urinaire.....	18
	Carcinomes à cellules urothéliales avec une composante neuroendocrine (différenciation neuroendocrine).....	18
8.	Classification TNM 8	20
9.	Classification TNM 7	21
10.	Conclusion.....	22
11.	Acronymes	22
12.	Références	23

3. Définitions

Les néoplasies neuroendocrines (NEN) représentent un groupe de tumeurs rares caractérisées par une différenciation neuroendocrinienne prédominante, pouvant apparaître dans la plupart des organes.

Selon les signes cliniques, l'histologie et le taux de prolifération, les néoplasies neuroendocrines peuvent être classées en deux catégories :

- 1) Les tumeurs neuroendocrines (TNE) (*neuroendocrine tumour* **NET**)
- 2) Les carcinomes neuroendocrines (CNE) (*neuroendocrine carcinoma* **NEC**)

Les NET & NEC ont un comportement et un pronostic différents :

- Les NET sont des tumeurs relativement indolentes
- Les NEC sont plus agressifs

Le diagnostic de NEN est basé sur des critères histologiques/morphologiques et des critères immunohistochimiques (ex Chromogranine A (CgA), Synaptophysine...).

Le degré de différenciation, le grade histologique, la localisation du primitif et le stade sont les principaux facteurs pronostiques des NEN.

Endocrine versus neuroendocrine

Les **cellules endocrines** libèrent des hormones dans le sang mais ne reçoivent pas de signaux neuronaux. Les **cellules neuroendocrines** reçoivent un signal neuronal (neurotransmetteur à partir des cellules nerveuses) et libèrent des hormones dans le sang.

Les NEN sont des néoplasies des cellules neuroendocrines.

Production d'hormones

Comme les tumeurs neuroendocrines peuvent produire une grande variété d'hormones, les patients peuvent présenter différents **syndromes cliniques liés à l'hyperproduction et l'hypersécrétion hormonale**, par exemple le **syndrome carcinoïde**, lié à la production de sérotonine.

En fonction de la présence ou non de syndromes cliniques, les tumeurs neuroendocrines peuvent être classées en deux catégories :

- 1) Tumeur neuroendocrine fonctionnelle : la tumeur sécrète des hormones qui conduisent à des symptômes cliniques,
- 2) Tumeur neuroendocrine non fonctionnelle : la tumeur peut sécréter des hormones, mais leur production ne conduit **pas à des symptômes cliniques**.

La production d'hormone est rare pour les NEC.

Le **syndrome carcinoïde** est un groupe de symptômes causés par une NET sécrétant une grande quantité de sérotonine et d'autres substances chimiques dans le sang. Le syndrome carcinoïde peut apparaître chez les personnes atteintes de tout type de NET. Il se manifeste le plus couramment en présence d'une NET de l'intestin grêle qui s'est propagée au foie (métastases au foie). Les signes ou symptômes du syndrome carcinoïde peuvent comprendre les signes suivants:

- Crampes abdominales douloureuses et diarrhées
- Brusque rougeur faciale (flush)
- Troubles cardiaques
- Détresse respiratoire semblable à l'asthme

Le **syndrome de Cushing** est un groupe de symptômes causés par la présence d'une trop grande quantité de cortisol dans le corps. Le syndrome de Cushing peut survenir chez les personnes atteintes d'une NET, y compris certaines NET du poumon ou du pancréas, en présence d'une trop grande quantité de corticotrophine (ACTH). Cela entraîne une sécrétion excessive de cortisol par la glande surrénale. Les signes ou symptômes du syndrome de Cushing peuvent comprendre les signes suivants :

- Gain de poids
- Visage rouge, bouffi et rond
- Faiblesse musculaire
- Augmentation de la pilosité sur le visage et le corps
- Accumulation de graisses entre les épaules ou au-dessus de la clavicule
- Lignes violettes sur la peau
- Hypertension artérielle
- Taux élevé de sucre (glucose) dans le sang
- Changements d'humeur ou de comportement

Les syndromes fonctionnels les plus fréquents sont ceux liés à l'hypersécrétion d'insuline (**insulinome**), de gastrine (**gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison**), puis de glucagon (**glucagonome**) et de peptide vasointestinal (**VIPome ou syndrome de Verner-Morrison**), mais d'autres hormones peuvent être plus rarement impliquées (**SST, ACTH, PTHrp**).

Localisation anatomique et caractéristiques clinico-biologiques des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) fonctionnelles différenciées, notées par ordre de fréquence:

Type de TNE-GEP	Marqueurs généraux	Marqueurs spécifiques	Signes cliniques
TNE du grêle	CgA	Sérotonine, 5HIAA NT-proBNP si atteinte cardiaque	Syndrome carcinoïde : douleur abdominale, flushs, diarrhée sécrétoire, fibrose valvulaire cardiaque, fibrose péritonéale
TNE duodéno-pancréatique			
Insulinome		Glycémie à jeun < 2,5 mmole/l Épreuve de jeûne de 72 heures : hypoglycémie couplée à une sécrétion d'insuline ou de pro-insuline élevée (sécrétion inappropriée)	Hypoglycémie à jeun Signes neuroglycopéniques : faim, crampes abdominales, flou visuel, céphalées, irritabilité Signes adrénérgiques : sueurs, tremblements, palpitations
Gastrinome	CgA Polypeptide pancréatique	Gastrine à jeun DAB > 15 mmol/h ou pH < 2 Gastrinémie et DAB stimulés par la sécrétine	Syndrome de Zollinger-Ellison : douleur abdominale, diarrhée sécrétoire s'améliorant sous IPP, ulcères bulbaires ou post-bulbaires, multiples et récidivants
Glucagonome	Calcitonine	Glucagon Hyperglycémie, hypoalbuminémie, anémie	Diabète, érythème nécrolytique migrateur Stomatite, amaigrissement majeur
VIPome		VIP Troubles hydroélectrolytiques	Diarrhée aqueuse
Somatostatine		Somatostatine Hyperglycémie	Diabète, lithiase vésiculaire, amaigrissement, stéatorrhée
TNE gastrique	CgA	Sérotonine, histamine, 5HIAA	Flush, prurit, dyspnée, tachycardie, bronchospasmes Diarrhée
TNE avec sécrétion d'ACTH	CgA, NSE si TNE peu différenciée	ACTH, cortisol libre urinaire Hypokaliémie, hyperglycémie	Syndrome de Cushing Hypertension artérielle, diabète

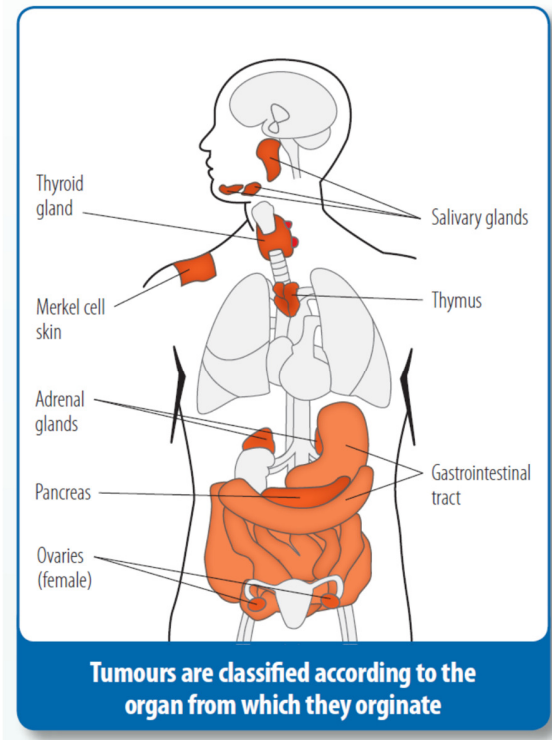
ACTH : hormone adrénocorticotrophine ; 5-HIAA : acide 5-hydroxyindole acétique ; CgA : chromogranine A ; DAB : débit acide basal ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; NSE : Neuron Specific Enolase ; TNE : tumeur neuroendocrine ; VIP : vasoactive intestinal peptide.

Source : M. d'Herbomez, L. Coppin, C. Bauters, B. Carnaille, C. Do Cao et le Groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE). **Les marqueurs biologiques des tumeurs endocrines gastroentéropancréatiques.** Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition 2016; XX (7):174-7.

4. Principales localisations

Les cellules neuroendocrines se trouvent partout dans l'organisme, là où il y a de l'**épithélium**, donc pas dans le SNC, les os et les tissus mous. Le tractus gastro-intestinal et les poumons sont les zones tumorales primaires les plus fréquentes.

- Poumons (principalement NEC) +++
- Tractus gastro-intestinal : ++
 - Œsophage
 - Estomac
 - Iléon / jéjunum
 - Colon / rectum
 - Appendice
 - Pancréas
- Thyroïde
- Peau
- Glandes salivaires
- Thymus
- Glandes surrénales (cortex)
- Ovaires
- Tractus urinaire



Le site primitif peut rester inconnu.

5. Grade histologique et différenciation morphologique

La classification des néoplasies neuroendocrines repose sur le grade histologique et la différenciation morphologique.

Le **grade histologique** évalue les capacités prolifératives des cellules néoplasiques.

La **différenciation morphologique** des néoplasies neuroendocrines permet de distinguer les tumeurs bien différenciées, de risque de malignité variable, des tumeurs peu différenciées, de haut grade de malignité.

Le **grade histologique** est basé sur :

- **L'index de prolifération Ki67**, exprimé en pourcentage et déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (« hot-spots »)
- **L'indice mitotique** exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0.2 mm² (soit une aire totale de 10 mm²).

Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade.

La classification OMS des tumeurs des organes endocrines, parue en juillet 2017, et celle des tumeurs digestives, parue en juillet 2019, ont introduit une catégorie supplémentaire de tumeurs bien différenciées, les **tumeurs neuroendocrines G3**, qui viennent s'ajouter aux deux catégories déjà existantes, les tumeurs neuroendocrines G1 et G2.

Classification des néoplasies neuroendocrines du tractus digestif, selon l'OMS (WHO *classification of Tumours: Digestive system tumours, 5th edition. 2019*)

	Ki67	Indice mitotique
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% - 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	> 20%	>20
	Grade	Différenciation
Tumeur neuroendocrine G1	G1	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G2	G2	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G3	G3	Bien différenciée
Carcinome neuroendocrine*	G3	Peu différenciée, à grandes ou à petites cellules
Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine MiNEN	Tous grades	

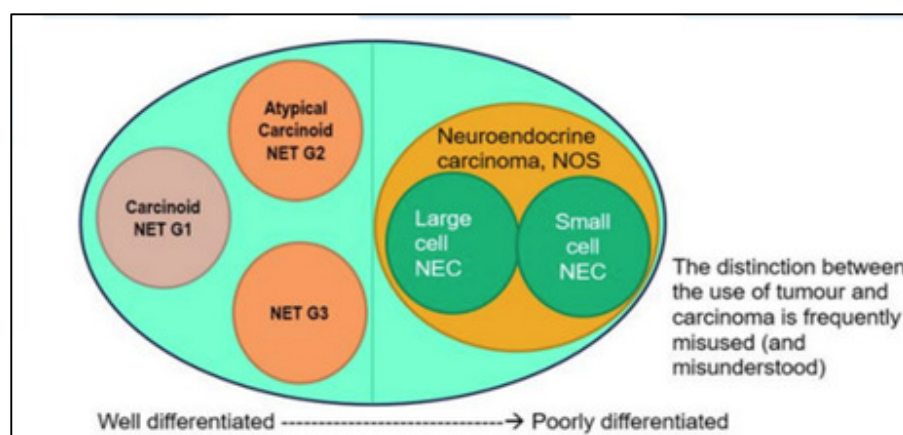
*Les NEC sont considérés comme de haut grade (G3) par définition

6. Codes morphologiques



Les NET ne doivent jamais être codées en tant que NEC et vice versa.

Principaux codes morphologiques (CIM-O-3.2) en fonction du grade histologique



La connaissance du grade histologique peut orienter le choix du code morphologique (CIM-O-3.2). Le tableau suivant présente des exemples de codes morphologiques en fonction du grade histologique.

Principaux codes morphologiques (CIM-O-3.2) en fonction du grade histologique - NET :

Grade histologique et libellé des codes morphologiques	Code
Tumeurs neuroendocrines Grade 1 – NET G1	
NET grade 1	M-8240/3(1)
Carcinoïde	
NET bien différenciée	
<i>NEC grade 1, NEC bas grade, NEC bien différencié*</i>	
Tumeurs neuroendocrines Grade 2 – NET G2	
NET grade 2	M-8249/3(2)
Carcinoïde atypique	
NET moyennement différenciée	
<i>NEC grade 2, NEC moyennement différencié*</i>	
Tumeurs neuroendocrines Grade 3 – NET G3	
NET, G3	M-8249/33
Tumeurs neuroendocrines grade non spécifié	
NET, grade non spécifié	M-8240/39
NET non fonctionnelle du pancréas	M-8150/39

*Termes incorrects

Principaux codes morphologiques (CIM-O-3.2) en fonction du grade histologique - NEC :

Grade histologique et libellé des codes morphologiques	Code
Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules G3 – LCNEC G3	
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	M-8013/3(3)
NEC à grandes cellules grade 3	
NEC peu différencié	
NEC grade 3	
Carcinomes neuroendocrines à petites cellules G3(4) – SCNEC	
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	M-8041/3(4)
NEC à petites cellules grade 3	
NEC indifférencié	
Carcinome à petites cellules	
Carcinomes neuroendocrines grade non spécifié	
NEC, grade non spécifié	M-8246/39

Les termes « **Carcinoïde** » et « **Carcinoïde atypique** » ne devraient plus être utilisés. Ils le sont encore pour les NET du poumon.

Les termes « NEC grade 1 », « NEC de bas grade », « NEC bien différencié » sont des terminologies incorrectes, ils doivent être considérés comme des synonymes de NET G1 et être codés en **M-8240/3(1)**.

Les termes « NEC grade 2 », « NEC moyennement différencié » sont des terminologies incorrectes, ils doivent être considérés comme des synonymes de NET G2 et être codés en **M-8249/3(2)**.

Le grade histologique (G1, G2, G3) prévaut sur le degré de différenciation pour déterminer le 6^{ème} chiffre du code morphologique : Les NET G3 sont codées **M-8249/33**, même s'il est précisé « NET G3 bien différenciée ».

Le code **M-8246/3** est à éviter, car non spécifique.



Ne jamais encoder une NET en M-8246/3 .

Les NET fonctionnelles

Les NET sont dites fonctionnelles lorsque le patient présente des symptômes cliniques liés à l'hyperproduction et l'hypersécrétion d'une ou plusieurs hormones par la NET.

Le code morphologique est spécifique du type d'hormone sécrétée.

L'information sur le caractère fonctionnel d'une NET est à rechercher dans le dossier du patient, principalement dans les résultats de laboratoire (pas dans le compte-rendu histologique).

Principaux codes morphologiques des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles et non fonctionnelles (CIM-O-3.2) :

Libellé	Code
Tumeurs neuroendocrines fonctionnelles – NET fonctionnelles	
Insulinome	M-8151/3
Glucagonome	M-8152/3
Gastrinome	M-8153/3
Vipome	M-8155/3
Somatostatine	M-8156/3
Tumeur sécrétant de la sérotonine	M-8241/3
Tumeur sécrétant un excès d'ACTH	M-8158/3
Tumeur sécrétant une autre hormone (sans code spécifique)	
Tumeur endocrine fonctionnelle SAI	
Tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles – NET non fonctionnelles	
NET non fonctionnelle	M-8240/3
NET non fonctionnelle du pancréas (C25.4)	M-8150/3



Depuis la 2^{ème} révision de la CIM-O-3 (à partir de DI = 1^{er} janvier 2020), les NET fonctionnelles sont considérées comme des tumeurs malignes /3.

Auparavant, les NET fonctionnelles avaient un comportement /0 ou /1, si le caractère malin n'était pas précisé. Exemple : Insulinome SAI : M-8151/0 ; Insulinome malin M-8151/3.

Néoplasies mixtes neuroendocrines - non neuroendocrines (MiNEN)

Les tumeurs mixtes sont définies par l'association d'une composante neuroendocrine et d'une ou plusieurs composantes(s) non neuroendocrine(s).

Pour pouvoir parler de tumeur mixte, il faut que la **composante minoritaire représente au moins 30% de la tumeur**. Par exemple, une composante NET G1 représentant 60% et une composante d'un carcinome représentant 40% de la tumeur définissent une MiNEN.

Les **néoplasies (tumeurs ou carcinomes) mixtes neuroendocrines – non neuroendocrines (MiNEN)** sont codées en **M-8154/3**, indépendamment de la nature de la composante non neuroendocrine.

Si la composante neuroendocrine est < à 30%, il s'agit d'un **(adéno)carcinome avec différenciation neuroendocrine** → **M-8574/3**.

Principaux codes morphologiques des tumeurs mixtes neuroendocrines – non neuroendocrines (CIM-O-3.2) :

Libellé	Code
SCNEC avec un autre carcinome	
Carcinome mixte à petites cellules	M-8045/3
Carcinome mixte à petites et grandes cellules	
Adénocarcinome avec carcinome à petites cellules	
Carcinome épidermoïde avec carcinome à petites cellules	
LCNEC avec un autre carcinome	
NEC à grandes cellules mixte/combiné	M-8013/3
MANEC – NET avec adénocarcinome	
Carcinome adénoneuroendocrine mixte	M-8244/3
Carcinoïde avec adénocarcinome	
Carcinoïde et adénocarcinome mixte	
Carcinoïde composite	
Carcinoïde-adénocarcinome mixte	
MiNEN – quel que soit la NEN avec un autre carcinome	
Néoplasme mixte neuroendocrine non-neuroendocrine	M-8154/3
Tumeur mixte endocrine et exocrine, maligne, du pancréas	
Adénocarcinome mixte insulaire et exocrinien	
Carcinome mixte acineux et endocrinien	
Carcinome mixte acineux et neuroendocrinien	
Carcinome mixte acineux, endocrinien et canalaire	
Carcinome mixte canalaire et endocrinien	
Carcinome mixte canalaire et neuroendocrinien	
Adénocarcinome mixte endocrinien et exocrinien	

Depuis la publication de la 2^{ème} révision de la CIM-O-3, le terme Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (**MANEC M-8244/3**) est abandonné au profit du terme **MINEN (M-8154/3)**. Auparavant, le terme **MINEN** était utilisé pour les tumeurs mixtes du pancréas alors que le terme MANEC était utilisé pour les autres localisations.

Modifications apportées par la 2^{ème} révision de la CIM-O.3

Comportement

Toutes les tumeurs neuroendocrines sont maintenant invasives (/3), sauf:

- Groupe M-815: M-8150/**0** Microadénome neuroendocrine pancréatique C25.4
- Groupe M-824: M-8245/**1** Carcinoïde tubuleux
M-8248/**1** Apudome
- Groupe M-868-870: M-8683/**0** Paragangliome gangliocytaire C17.0

Nouveaux libellés / codes

Code	Label
8150/3	Tumeur neuroendocrine, non fonctionnelle, du pancréas (C25.4) Tumeur endocrine du pancréas, SAI (C25.4) (/1 → /3)
8158/3	Tumeur endocrine, fonctionnelle, SAI

Termes obsolètes

Le terme « carcinoïde » (**M-8240/3(1)**) était souvent utilisé, mais le terme à utiliser maintenant est celui de « tumeur neuroendocrine G1 (NET G1) ». De même le terme « carcinoïde atypique » (**M-8249/3(2)**) devrait être remplacé par celui de « tumeur neuroendocrine G2 (NET G2) ».

Libellés obsolètes :

Code	Labels obsolètes
8240/3	Carcinome (neuro)endocrine (NEC), bien différencié
8249/3	Carcinome (neuro)endocrine (NEC), moyennement différencié
8246/3	Carcinome (neuro)endocrine (NEC), peu différencié

Les termes « NEC grade 1 », « NEC de bas grade », « NEC bien différencié » sont des terminologies incorrectes, ils doivent être considérés comme des synonymes de NET G1 et être codés en **M-8240/3(1)**.

Les termes « NEC grade 2 », « NEC moyennement différencié » sont des terminologies incorrectes, ils doivent être considérés comme des synonymes de NET G2 et être codés en **M-8249/3(2)**.

Les carcinoïdes à cellules caliciformes (*globet cell carcinoïd*) ne sont plus considérés comme étant des NET. La terminologie à utiliser est « **adénocarcinomes à cellules caliciformes** » (*globet cell adenocaricnoma*). Le code morphologique est le **M-8243/3**.

Le terme *mixed adeno-neuroendocrine carcinoma* (**MANEC M-8244/3**) est abandonné au profit de celui de *mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm* (**MiNEN M-8154/3**).

7. Enregistrement en fonction de la localisation tumorale

NET des ovaires

Les tératomes matures ou les kystes dermoïdes des ovaires contiennent plusieurs types de tissus. Un de ces tissus peut subir une transformation maligne, on parle alors de Tératome/kyste dermoïde avec transformation maligne M-9084/3.

Si la transformation maligne au sein du tératome ou du kyste dermoïde est une NET, il existe un terme spécifique : « **Carcinoïde strumal** » **M-9091/1**.

Le carcinoïde ovarien est une tumeur neuroendocrine bien différenciée d'aspect semblable aux NET du tractus gastro-intestinal. Très rare, et généralement de très bon pronostic.

Il en existe de 4 types :

- Carcinoïde insulaire – 50%
 - Strume avec carcinoïde – 40%
 - Carcinoïde trabéculaire
 - Carcinoïde mucineux
- } rare

Le carcinoïde ovarien était précédemment enregistré avec un code différent selon le type. Ils sont à présent toujours à coder en **M- 9091/1** dans l'ovaire.

NET / NEC de la thyroïde

Les NET et les NEC primitifs de la thyroïde, quel que soit le grade, sont codés en **M-8345/3x** **carcinome médullaire de la thyroïde**.

NET / NEC de la peau

Les NET et les NEC primitifs de la peau, quel que soit le grade, sont codés en **M-8247/3x** **carcinome à cellules de Merkel**.

Le carcinome à cellules de Merkel est le cancer le plus agressif de la peau.

Le carcinome à cellules de Merkel n'entre pas dans les critères d'inclusion du RNC.

NET / NEC du poumon

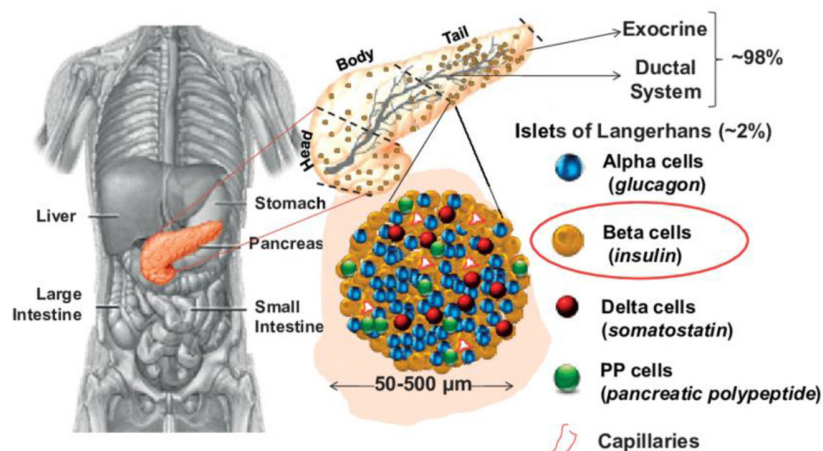
Pour les tumeurs à plusieurs composantes histologiques, un carcinome à petites cellules du poumon prime sur les autres histologies, indépendamment du pourcentage représenté par la composante neuroendocrine à petite cellule.

NEN du foie

Les **NET primitives du foie** sont une entité très rare. Elles représentent environ 0,3% de toutes les NET. Par contre, le foie est le site le plus fréquent de **métastases** des NET digestives.

En l'absence d'une NEN primitive d'une autre localisation, si le caractère primitif ou secondaire d'une NEN du foie est indéterminé, la tumeur du foie sera considérée comme une métastase à distance d'une NEN dont le primitif est inconnu.

NET / NEC du pancréas endocrine (Code topographique C25.4)



Les **tumeurs des cellules insulaires** sont des **tumeurs neuroendocrines (NETs)** des îlots de Langerhans du pancréas. On distingue :

- NETs non-fonctionnelles du pancréas
- NETs fonctionnelles du pancréas

Toutes les NETs du pancréas sont considérées comme invasives /3, sauf si elles sont très petites (<0,5 cm) et non fonctionnelles: ➔ **M-8150/0** Microadénome neuroendocrine pancréatique (C25.4).

Seulement 10 % à 20 % des tumeurs neuroendocrines du pancréas sont fonctionnelles.

Principaux codes morphologiques des néoplasies neuroendocrines du Pancréas (CIM-O-3.2) associés au code topographique C25.4 :

Libellé	Code
Tumeurs neuroendocrines - NET	
NET grade 1	M-8240/3(1)
NET grade 2	M-8249/3(2)
NET non fonctionnelle du pancréas	M-8150/3
Tumeur endocrine du pancréas, SAI	
Tumeur à cellules insulaires (des îlots de Langerhans)	
(adéno)carcinome à cellules insulaires	
Tumeurs neuroendocrines fonctionnelles – NET fonctionnelles	
Insulinome	M-8151/3
Glucagonome	M-8152/3
Gastrinome	M-8153/3
Vipome	M-8155/3
Somatostatine	M-8156/3
Tumeur sécrétant de la sérotonine	M-8241/3
Tumeur sécrétant un excès d'ACTH	M-8158/3
Tumeur sécrétant une autre hormone (sans code spécifique)	
Tumeur endocrine fonctionnelle, SAI	
Carcinomes neuroendocrines - NEC	
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	M-8013/3
Carcinome à petites cellules	M-8041/3
Néoplasies mixtes neuroendocrines non-neuroendocrines (MiNEN)	
Tumeur mixte endocrine et exocrine maligne du pancréas	M-8154/3

NEN du sein

Les NEN du sein sont **rare et mal définies**. En dehors de rares cas de carcinome à petites cellules, analogue au carcinome à petites cellules du poumon, la définition des NEN du sein varie considérablement, ce qui entraîne une incidence variable allant de < 0,1 % à 20 %, selon les différents critères diagnostiques utilisés.

Le chevauchement entre les NEN et les carcinomes mammaires présentant une différenciation neuroendocrine est marqué, et certaines tumeurs (notamment **les carcinomes papillaires solides et le sous-type hypercellulaire du carcinome mucineux**) pourraient remplir les critères de désignation des NEN mammaires. Cependant, ces deux lésions sont des néoplasmes mammaires distincts qui peuvent exprimer des marqueurs neuroendocriniens, et elles ne doivent pas être classées comme NET ou NEC.

Le diagnostic de carcinome invasif de type non spécifié (*Invasive breast carcinoma of no special type IBC-NST*) avec différenciation neuroendocrine doit être posé si les caractéristiques histologiques neuroendocrines et l'expression des marqueurs neuroendocrines ne sont pas suffisamment distinctes ou uniformes pour classer la tumeur en NEN.

L'expression des marqueurs neuroendocriniens est probablement sous-estimée dans le cancer du sein car il n'existe actuellement **aucune pertinence clinique** de la différenciation neuroendocrinienne.

Les syndromes cliniques liés à la production hormonale sont extrêmement rares dans les NEN du sein.

La plupart des NEN du sein représentent probablement des **NEN mixtes**, présentant une composante de carcinome mammaire de type conventionnel. Les cancers présentant un profil NEN inférieur à 10 % doivent être classés comme invasif de type non spécifié ou autres types, avec la possibilité de décrire le profil neuroendocrine focal dans le commentaire du rapport histologique. Les cancers présentant un profil NEN ≥ 90 % doivent être classés comme NET ou NEC.

Classification des NEN mixtes du sein :

Composante NEN ≤ 10%	10% > Composante NEN < 90%	Composante NEN ≥ 90%																																					
<table><tr><td>Carcinome invasif du sein, de type non spécifié</td><td>8500/3</td></tr><tr><td>Type spécifié:</td><td></td></tr><tr><td> Lobulaire</td><td>8520/3</td></tr><tr><td> Tubulaire</td><td>8211/3</td></tr><tr><td> Cribiforme</td><td>8201/3</td></tr><tr><td> Mucineux</td><td>8480/3</td></tr><tr><td> Micropapillaire</td><td>8507/3</td></tr><tr><td> Apocrine</td><td>8401/3</td></tr><tr><td> Métaplasique*</td><td>8575/3</td></tr><tr><td>Type non spécifié, caractéristiques spécifiques</td><td>8500/3</td></tr><tr><td> Différenciation neuroendocrine</td><td>8574/3</td></tr><tr><td> Riche en lipide</td><td>8314/3</td></tr><tr><td> </td><td>.....</td></tr></table>	Carcinome invasif du sein, de type non spécifié	8500/3	Type spécifié:		Lobulaire	8520/3	Tubulaire	8211/3	Cribiforme	8201/3	Mucineux	8480/3	Micropapillaire	8507/3	Apocrine	8401/3	Métaplasique*	8575/3	Type non spécifié, caractéristiques spécifiques	8500/3	Différenciation neuroendocrine	8574/3	Riche en lipide	8314/3			<table><tr><td>MINEN</td><td>8154/3</td></tr><tr><td>.....</td><td></td></tr></table>	MINEN	8154/3			<table><tr><td>Neuroendocrine neoplasms</td></tr><tr><td>8240/3 Neuroendocrine tumour NOS</td></tr><tr><td>8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1</td></tr><tr><td>8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2</td></tr><tr><td>8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS</td></tr><tr><td>8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell</td></tr><tr><td>8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell</td></tr></table>	Neuroendocrine neoplasms	8240/3 Neuroendocrine tumour NOS	8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1	8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2	8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS	8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell	8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell
Carcinome invasif du sein, de type non spécifié	8500/3																																						
Type spécifié:																																							
Lobulaire	8520/3																																						
Tubulaire	8211/3																																						
Cribiforme	8201/3																																						
Mucineux	8480/3																																						
Micropapillaire	8507/3																																						
Apocrine	8401/3																																						
Métaplasique*	8575/3																																						
Type non spécifié, caractéristiques spécifiques	8500/3																																						
Différenciation neuroendocrine	8574/3																																						
Riche en lipide	8314/3																																						
....																																							
MINEN	8154/3																																						
.....																																							
Neuroendocrine neoplasms																																							
8240/3 Neuroendocrine tumour NOS																																							
8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1																																							
8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2																																							
8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS																																							
8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell																																							
8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell																																							

NEN du tractus urinaire

Carcinomes à cellules urothéliales avec une composante neuroendocrine (différenciation neuroendocrine)

- Carcinome neuroendocrine à petites cellules : **8041/3**
- Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules : **8013/3**
- Carcinome neuroendocrinien composite à petites et grandes cellules : **8045/3**

- Carcinome neuroendocrine bien différencié ou NET de bas grade : **8240/3**
 Mais « carcinome neuroendocrine bien différencié » est un terme obsolète →
 Tumeur neuroendocrine bien différenciée ou NET G1
- Carcinome neuroendocrinien modérément différencié ou NET de haut grade :
8249/3.
 Mais « carcinome neuroendocrine moyennement différencié » est un terme obsolète
 → Tumeur neuroendocrine moyennement différenciée ou NET G2
- Carcinome neuroendocrinien, NOS : **8246/3**

Toujours coder le NET/NEC, indépendamment de l'importance de la composante neuroendocrine ⇒ La composante neuroendocrines est toujours prioritaire dans les cadre des carcinomes urothéliaux !

Exemples :

- Tumeur mixte comprenant 30% de carcinome neuroendocrine à petites cellules et 70% de carcinome urothélial → Coder en « carcinome neuroendocrine à petites cellules »
- Une tumeur mixte carcinome urothélial + NET/NEC est enregistrée comme une NET/NEC.

8. Classification TNM 8

Pour les nouveaux cas de cancer diagnostiqués à partir de l'année d'incidence 2018.

Il existe une classification TNM spécifique pour certaines NET en fonction de la localisation.

- Carcinome à cellules de Merkel de la peau → **TNM spécifique**
- NET bien différenciée du tractus gastro-intestinal: **NET G1/G2 (G3)** → **TNM spécifique** (*tumeurs carcinoïdes et tumeurs carcinoïdes atypiques*)
- Carcinome neuroendocrine de haut grade (G3) → TNM des carcinomes des topographies respectives
- NET (carcinoïde) du poumon → TNM des carcinomes du poumon

Cas particuliers :

- NET, grade non spécifié **M-8240/39** du tractus gastro-intestinal → Classification TNM spécifique
- NEC, grade non spécifié **M-8246/39** → Classification TNM des carcinomes
- Néoplasies mixtes neuroendocrines – non neuroendocrines → Classification TNM des carcinomes

Les carcinoïdes à cellules caliciformes (*globet cell adenocarcinoma*) **M-8243/3** ne sont plus considérés comme étant des NET → Classification TNM des carcinomes

9. Classification TNM 7

Dans la classification TNM 7, la classification spécifique pour les NET bien différenciées du tractus gastro-intestinal ne s'appliquent pas aux NET du pancréas endocrines.

Les **NET du pancréas endocrines** sont classées selon la classification TNM 7 des carcinomes exocrines du pancréas.

Les **NET bien différenciées de l'appendice** sont classées selon une **classification spécifique** (page 86).

Tableau présentant les principales différences entre les éditions 7 & 8 du TNM

	TNM 8	TNM 7
Carcinome à cellules de Merkel de la peau	Classification spécifique	Classification spécifique
NET du poumon	Carcinomes du poumon	Carcinomes du poumon
NET <u>bien différenciée</u> du tractus gastro-intestinal: NET G1/G2 (G3)	Classification spécifique: Estomac, duodénum/ampoule de Vater, jéjunum/iléon, appendice, colon/rectum, pancréas	▪ Classifications spécifiques ▪ Estomac, intestin grêle (duodénum /ampoule de Vater /jéjunum/iléon), colon ▪ Appendice ▪ Pancréas → carcinome du pancréas
Carcinome neuroendocrine de <u>haut grade</u> (G3)	Carcinomes des topographies respectives	Carcinomes des topographies respectives

10. Conclusion

Pour enregistrer une néoplasie neuroendocrine, les éléments principaux dont il faut tenir compte sont les suivants.

- **Tumeur** neuroendocrine *versus* **Carcinome** neuroendocrine
- Localisation
- **Grade** histologique : G1, G2, G3
- **Différenciation** morphologique : bien différenciée *versus* peu différenciée
- NET **fonctionnelle** *versus* **non fonctionnelle**
- Année d'incidence (TNM 7 *versus* TNM 8)

11. Acronymes

ACTH	<i>AdrenoCorticoTropic Hormone</i> - adrénocorticotrophine
CgA	Chromogranine A
CNE	Carcinomes neuroendocrine
LCNEC	<i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i> - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
MANEC	<i>Mixed adenoneuroendocrine carcinoma</i>
MiNEN	<i>Mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm</i>
NEC	<i>Neuroendocrine carcinoma</i>
NEN	Néoplasies neuroendocrines
NET	<i>Neuroendocrine tumour</i>
NSE	Neuron-Specific Enolase
PTHrP	<i>Parathyroid hormone-related protein</i>
SCNEC	<i>Small cell neuroendocrine carcinoma</i> - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
SST	Somatostatine
TNE	Tumeur neuroendocrine
TNEGI	Tumeur neuroendocrine gastro-intestinales

12. Références

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds.), International Union Against Cancer (UICC) **TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed.** Oxford: Wiley-Blackwell, 2017. Trad. Fr. TNM Classification des Tumeurs Malignes, 8^{ème} ed. Paris: Cassini, 2017

D'Herbomez M, Coppin L, Bauters C, Carnaille B, Do Cao C, et le Groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE). **Les marqueurs biologiques des tumeurs endocrines gastroentéropancréatiques.** Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition 2016; XX (7):174-7.

IARC/WHO - 2^{ème} **révision de la CIM-O-3.** Final update 11/05/2020. Site IACR: http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=100&Itemid=577

Module e-learning "**Neuroendocrine Neoplasms (NENs): Coding Topography, Morphology and Stage**". European Network of Cancer Registries, Joint Research Centre of the European Commission and ecancer. Published November 2021.

<https://ecancer.org/en/elearning/module/454-neuroendocrine-neoplasms-nens-coding-topography-morphology-and-stage>

Otto Visser; Elisabeth Van Eycken. **Coding neuro-endocrine tumours;** ENCR-JRC course: Training on Population-based Cancer registration, 25-28 May 2021

Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, de Krijger RR, Dietel M, El-Naggar AK *et al*: **A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal.** *Modern Pathology* 2018, **31**(12):1770-1786.

RNC – Compte-rendu de l'atelier DMC du 07/10/2021

Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (Eds.), International Union Against Cancer (UICC) **TNM Classification of Malignant Tumours. 7th Ed.** Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. Trad. Fr. TNM Classification des Tumeurs Malignes, 7^{ème} ed. Paris: Cassini, 2010.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>