

Classifications des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques : ce qui change*

Classifications of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: what has changed ?

J.-Y. Scoazec

Reçu le 17 février 2019 ; accepté le 10 septembre 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé La classification OMS des tumeurs des organes endocrines, parue en juillet 2017 et celle des tumeurs digestives, parue en juillet 2019, ont introduit plusieurs modifications dans la classification des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastroentéropancréatiques, dont la précédente version remontait à 2010. La principale modification est l'introduction d'une catégorie supplémentaire de tumeurs bien différenciées, les TNE G3, qui vient s'ajouter aux deux catégories déjà existantes. Les autres modifications concernent : 1) le seuil de l'index Ki-67 entre TNE G1 et G2, désormais fixé à 3 % et 2) la terminologie proposée pour désigner les tumeurs mixtes : MiNEN (*mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm*) remplace MANEC (*mixed adeno-neuroendocrine carcinoma*, carcinome mixte adénonuroendocrine). L'année 2017 a également vu la révision de la classification TNM, qui affine les critères pour la plupart des TNE digestives. Ces différentes modifications doivent être prises en compte dans nos pratiques.

Mots clés Tumeurs neuroendocrines pancréatiques · Classification OMS · Stades TNM · Grade histologique · Index Ki-67 · Tumeurs mixtes

Abstract The WHO classification of the tumors of endocrine organs, published in July 2017 and that of digestive tumors, released in July 2019, have introduced significant changes in the classification of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors (NETs), which was unchanged since 2010. The main

change is a new category of well-differentiated neoplasms, NET G3, in addition to the two previous categories NET G1 and NET G2. The other changes are: 1) the cut-off in Ki-67 index between NET G1 and G2, now set at 3%, 2) the term used for mixed tumors: MiNEN (*mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm*) instead of MANEC (*mixed adeno-neuroendocrine carcinoma*). In 2017, the TNM staging has also been refined for most types of gastro-entero-pancreatic NETs. Our professional practices have to take into account these modifications.

Keywords Pancreatic neuroendocrine tumors · WHO classification · TNM staging · Histological grading · Ki-67 index · Mixed tumors

Depuis 2017, sont apparus des changements significatifs dans la classification anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastroentéropancréatiques, qui n'avait pas été révisée depuis 2010, et dans leur classification TNM, dont la précédente édition datait de 2009. Nous ferons le point sur ce qui a changé, ce qui n'a pas encore changé, mais aussi sur ce qui va changer ou pourrait changer à court ou moyen termes dans le domaine des TNE digestives.

Rappels sur la classification OMS 2010 des TNE gastroentéropancréatiques

La classification OMS 2010 des TNE gastroentéropancréatiques est fondée sur deux critères : le statut de différenciation morphologique et les capacités prolifératives [1]. Le statut de différenciation est évalué uniquement sur des critères histologiques, qui permettent de classer les TNE en deux groupes : les tumeurs bien différenciées et les tumeurs peu différenciées (le statut « moyennement différencié » n'est pas reconnu par l'OMS, au moins pour les TNE gastroentéropancréatiques). Les capacités prolifératives sont évaluées par la combinaison de deux paramètres : l'index mitotique

J.-Y. Scoazec (✉)
Département de pathologie et réseau TENPath, Gustave-Roussy
Cancer Campus,
F-94805 Villejuif cedex, France
e-mail : Jean-yves.SCOAZEC@gustaveroussy.fr

Faculté de médecine de Bicêtre, université Paris-Saclay,
université Paris-Sud, F-94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

* Cet article reflète l'état de l'art à la date de sa validation (2019)

(correspondant au nombre de mitoses compté dans une surface de 2 mm²) et l'index Ki-67 (exprimé comme le pourcentage de cellules positives compté dans les zones de plus forte densité de cellules immunoréactives sur un échantillon représentatif de 500 à 2 000 cellules).

La classification OMS 2010 comporte quatre catégories principales :

- les TNE G1, définies comme des tumeurs de morphologie bien différenciée et de faibles capacités prolifératives (index mitotique < 2 et index Ki-67 ≤ 2 %) ;
- les TNE G2, définies comme des tumeurs de morphologie bien différenciée et de capacités prolifératives intermédiaires (index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou index Ki-67 compris entre 3 et 20 %) ;
- les carcinomes neuroendocrines, regroupant l'ensemble des tumeurs de morphologie peu différenciée ; deux types morphologiques sont reconnus : le type à petites cellules et le type à grandes cellules ; les capacités prolifératives des carcinomes neuroendocrines correspondent pratiquement toujours à un grade G3, défini par un index mitotique supérieur à 20 et/ou un index Ki-67 supérieur à 20 % ; il faut insister sur le fait que la morphologie peu différenciée et est le seul critère nécessaire et suffisant pour le diagnostic d'un carcinome neuroendocrine, qui peut donc (au moins en théorie) ne pas être de grade G3 ;
- les tumeurs mixtes, associant un contingent neuroendocrine et un contingent non neuroendocrine ; dans la classification OMS 2010, le terme utilisé pour désigner ces lésions est celui de « carcinomes mixtes adénoneuroendocrines » ; l'acronyme MANEC (pour *mixed adeno-neuroendocrine carcinoma*, carcinome mixte adénoneuroendocrine), a été rapidement très utilisé, y compris en France.

Une raison au moins de changer : l'hétérogénéité du grade G3

Telle qu'elle est rédigée, la classification OMS 2010 implique que :

- les TNE bien différenciées sont G1 ou G2, jamais G3 ;
- toutes les TNE G3 sont des tumeurs peu différenciées, à classer comme carcinomes neuroendocrines.

Cependant, dès 2013, plusieurs travaux pionniers, notamment français, ont mis en évidence l'existence d'une hétérogénéité morphologique au sein du grade G3 [2,3]. La grande majorité des tumeurs G3 sont effectivement des carcinomes neuroendocrines, mais une proportion d'entre elles présentent une morphologie encore bien différenciée ; ces tumeurs ne peuvent pas être classées dans le schéma proposé par l'OMS en 2010, faute de catégorie adaptée. L'hétérogénéité

morphologique du grade G3, d'abord discutée, a été rapidement admise par un nombre croissant d'auteurs [4–7], et ses implications cliniques, pronostiques et probablement thérapeutiques ont commencé à être évaluées. Il a été montré que le pronostic des tumeurs encore bien différenciées de grade G3, tout en étant plus mauvais que celui des TNE G1 et G2, est meilleur que celui des carcinomes neuroendocrines [2,5,7,8]. De plus, il semble que les tumeurs bien différenciées G3 aient une moins bonne sensibilité aux sels de platine que les carcinomes neuroendocrines [2,4,8–10]. Certaines équipes proposent donc de traiter de manière différente les tumeurs bien différenciées G3 et les carcinomes neuroendocrines [8,11–14]. Le débat est loin d'être tranché, mais la première condition pour qu'il puisse l'être est une identification correcte des tumeurs respectivement bien et peu différenciées au sein du grade G3. La nécessité de faire évoluer la classification s'est donc progressivement imposée [15–18], mais il fallait attendre une opportunité pour concrétiser ces intentions.

Ce qui change : la classification OMS 2017 des TNE pancréatiques

Cette opportunité s'est présentée avec la révision de la classification OMS des tumeurs des organes endocrines, qui inclut les tumeurs du pancréas endocrine. Les TNE pancréatiques ont en effet cela de particulier qu'elles sont incluses dans deux classifications OMS différentes, rédigées par des équipes différentes et publiées à des dates différentes : celle des tumeurs digestives, qui inclut traditionnellement une classification générale de l'ensemble des TNE gastroentéro-pancréatiques et celle des tumeurs des organes endocrines, qui inclut non moins traditionnellement une classification des TNE du pancréas, mais pas des TNE gastro-intestinales, puisque le tube digestif, contrairement au pancréas, n'est pas considéré comme un organe endocrine par l'OMS. Cette pratique existe depuis longtemps mais, jusqu'à présent, l'OMS avait été attentive à ne pas introduire de changement substantiel entre ces deux classifications décalées dans le temps. Le pacte implicite a été rompu en 2017 pour incorporer rapidement les nouvelles données de la littérature. En 2019, la 5^e révision par l'OMS de la classification de l'ensemble des tumeurs digestives, y compris les tumeurs neuroendocrines, a été l'occasion d'étendre officiellement les modifications proposées en 2017 pour les TNE pancréatiques à toutes les TNE digestives [19].

La nouvelle classification OMS 2017 [20] est une évolution, pas une rupture, par rapport à celle de 2010. Elle en respecte le cadre général, les principes et la terminologie, à un point près : dans le texte original, le terme de *neuroendocrine neoplasm* est utilisé pour désigner l'ensemble des TNE, bien et peu différenciées, mais il reste difficile de lui

trouver un équivalent dans le langage français courant (le terme de néoplasie semble progressivement s'imposer).

La modification principale introduite par la nouvelle classification OMS est la création d'une catégorie supplémentaire de TNE bien différenciées, les TNE G3, qui vient s'ajouter aux deux catégories déjà existantes, les TNE G1 et les TNE G2. Les autres modifications sont plutôt des ajustements. Elles concernent le seuil utilisé pour séparer TNE G1 et G2 et le terme proposé pour désigner les tumeurs mixtes. Enfin, les recommandations pour l'évaluation de l'index Ki-67 sont mises à jour. Les modifications introduites par la classification OMS 2017/2019 par rapport à celle de 2010 sont résumées et commentées dans le tableau 1.

Un changement majeur : l'introduction d'une nouvelle catégorie, les TNE G3

La définition de cette nouvelle catégorie est simple, au moins en apparence : il s'agit des tumeurs de morphologie encore bien différenciée, mais dont les capacités prolifératives sont élevées, correspondant à un grade G3. Reconnaître cette nouvelle catégorie peut cependant être difficile en pratique pour le pathologiste. Premier point : il ne s'agit pas de

tumeurs fréquentes, puisqu'elles représentent au plus 10 % de l'ensemble des néoplasies neuroendocrines digestives G3 [3] ; il s'agit souvent de métastases, notamment hépatiques, plus rarement de tumeurs primitives, qui possèdent parfois plusieurs contingents de capacités prolifératives différentes (ces tumeurs sont souvent désignées comme des tumeurs « progressives »). Second point : le diagnostic différentiel avec un authentique carcinome neuroendocrine peut être problématique, car les critères de distinction ne sont pas parfaitement tranchés ni parfaitement reproductibles. L'index Ki-67 n'est pas discriminant : pour des chiffres compris entre 30 et 55 % environ, la morphologie peut être, selon les cas, bien ou peu différenciée. C'est pourquoi de nouveaux critères de diagnostic différentiel doivent être recherchés. La classification OMS 2017 propose de recourir, dans les cas difficiles de TNE pancréatiques, à une combinaison de marqueurs immunohistochimiques [20]. Le raisonnement est simple. Dans les carcinomes neuroendocrines pancréatiques, il existe habituellement des mutations de *TP53* et de *RBI* (gène du rétinoblastome), corrélées, respectivement, à une accumulation nucléaire de la protéine p53 et à une perte d'expression de la protéine Rb (elle aussi nucléaire) dans les cellules tumorales [21]. Dans les TNE pancréatiques bien

Tableau 1 Classification OMS 2019 des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques

Classification OMS 2019 (les modifications par rapport à la classification OMS 2010 sont indiquées en gras)	Commentaires
Tumeur neuroendocrine G1 : • Morphologie bien différenciée • Index mitotique < 2 et index Ki-67 < 3%	Les critères de diagnostic ont été légèrement modifiés par rapport à la classification OMS 2010 ; le grade G1 est défini par un index Ki-67 strictement inférieur à 3 % et non plus inférieur ou égal à 2 %
Tumeur neuroendocrine G2 : • Morphologie bien différenciée • Index mitotique 2–20 et/ou index Ki-67 3–20 %	Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par rapport à la classification OMS 2010
Tumeur neuroendocrine G3 : • Morphologie bien différenciée • Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20 %	Cette catégorie n'existait pas dans la classification OMS 2010
Carcinome neuroendocrine : • Morphologie peu différenciée • Type à grandes cellules • Type à petites cellules • Index mitotique > 20 et/ou index Ki-67 > 20 %	Les critères de diagnostic n'ont pas été modifiés par rapport à la classification OMS 2010
Tumeur mixte neuroendocrine–non neuroendocrine (mixed neuroendocrine non neuroendocrine neoplasm, MiNEN)	La terminologie a été modifiée par rapport à la classification OMS 2010, où le terme utilisé était celui de tumeur mixte adénonéuroendocrine (MANEC). Le seuil de 30 % du volume tumoral occupé par le contingent minoritaire reste nécessaire pour employer le terme de tumeur mixte. Au-dessous de 30 %, le réseau TENpath conseille de ne pas employer le terme de tumeur mixte mais de signaler dans le compte rendu tout contingent de haut grade, même très minoritaire, de façon à faciliter le suivi du patient et l'interprétation de métastases tardives

différenciées, ces mutations ne sont pas détectées. En revanche, dans environ 50 % des cas, il existe des mutations des gènes *DAXX* et *ATRX* qui peuvent aussi être détectées par immunohistochimie : les protéines mutées perdent leur localisation nucléaire normale pour, selon les cas, acquérir une distribution cytoplasmique ou devenir totalement indétectables [22] ; aucune mutation de *DAXX/ATRX* n'a été décrite dans des carcinomes neuroendocrines pancréatiques. La démarche proposée par les rédacteurs de la classification OMS est donc la suivante : dans des cas où le diagnostic morphologique est difficile, l'étude de l'expression de p53 et Rb, voire de *DAXX* et *ATRX*, peut aider à trancher en faveur d'une TNE pancréatique bien différenciée (dont le phénotype attendu est p53– Rb+ *DAXX*+/- *ATRX*+/-) ou d'un carcinome neuroendocrine pancréatique (où le phénotype attendu est p53+ Rb– *DAXX*+ *ATRX*+). La spécificité et la sensibilité de cette combinaison de marqueurs semblent bonnes [6, 23] mais doivent être confirmées sur de larges séries comportant un nombre significatif de cas morphologiquement douteux. Les marqueurs p53 et Rb peuvent être utilisés avec la même indication dans d'autres localisations que les localisations pancréatiques, mais pas *DAXX* et *ATRX* qui sont spécifiques des TNE pancréatiques. Seuls les anticorps anti-p53 sont largement diffusés dans les laboratoires d'anatomie pathologique. Même si les anticorps contre les trois autres marqueurs proposés sont facilement accessibles et que leur interprétation ne pose pas de grandes difficultés, il est vraisemblable qu'ils ne seront disponibles que dans des centres spécialisés en raison de leurs indications a priori très restreintes.

Des ajustements concernant l'index Ki-67 : la modification du seuil G1/G2 et de nouvelles recommandations pour son évaluation

Une lecture attentive de la classification OMS 2010 et des publications préalables de l'ENETS décrivant le système de grade histologique pour les TNE font apparaître un hiatus dans l'évaluation de l'index Ki-67. Il est en effet indiqué que la valeur de l'index Ki-67 correspondant au grade G1 doit être inférieure ou égale à 2 %, alors que, pour le grade G2, elle doit être supérieure ou égale à 3 %. Comment classer une tumeur dont l'index Ki-67 serait compris entre 2 et 3 % ? Cette question ne s'était pas posée initialement car, à cette époque, personne n'imaginait donner un résultat de l'index Ki-67 avec un ou plusieurs chiffres après la virgule. Ce n'est plus le cas désormais, en raison de l'esprit de rigueur de certains pathologistes et de la généralisation de systèmes de comptage automatique. Il fallait donc trancher. Désormais, pour les TNE pancréatiques, le seuil distinguant G1 de G2 est fixé à 3 % : strictement inférieur à 3 % pour G1, supérieur ou égal à 3 % pour G2.

En même temps que ce changement de seuil était acté, de nouvelles recommandations ont été proposées pour l'évaluation de l'index Ki-67. Il est désormais indiqué que celui-ci est déterminé par l'évaluation d'au moins 500 cellules tumorales dans les zones les plus riches en cellules positives [20]. Il s'agit donc d'une clarification par rapport à la classification de 2010, où il était recommandé d'évaluer l'index Ki-67 dans un échantillon de 500 à 2 000 cellules. Le point le plus « novateur » est le suivant. La simple estimation visuelle n'est pas recommandée, et il est conseillé d'utiliser, selon les termes mêmes du texte, un « comptage manuel sur des images imprimées ». Ce n'est pas une méthode encore couramment pratiquée dans les laboratoires mais, selon des études récentes [24,25], elle aurait l'avantage d'être beaucoup plus précise qu'un comptage direct au microscope. Elle est incontestablement beaucoup plus facile à contrôler dans le cadre d'un processus qualité, puisqu'elle assure une excellente traçabilité des zones analysées. Il est probable que la généralisation progressive des systèmes de comptage automatique sur images numériques facilitera encore le processus dans les années à venir et supplantera cette approche « intermédiaire ».

Un changement de terminologie : de MANEC à MiNEN

Le terme de MANEC, introduit en 2010, s'est révélé à l'usage trop restrictif pour plusieurs raisons [26]. La première est que le contingent associé au contingent neuroendocrine n'est pas toujours de nature maligne : l'existence de polypes intestinaux associant un contingent adénomateux et un contingent neuroendocrine en est le meilleur exemple. La deuxième est que, dans certaines tumeurs mixtes, le contingent associé au contingent neuroendocrine n'est pas de nature adénocarcinomeuse : dans le pancréas, il existe des exemples de tumeurs mixtes associant un contingent neuroendocrine et un contingent acineux. Enfin, la troisième raison est que le terme de carcinome mixte adénonéuroendocrine implique, si l'on respecte strictement la terminologie OMS, que le contingent neuroendocrine soit de nature peu différenciée : ce n'est pas toujours le cas, et il existe des exemples de tumeurs mixtes où le contingent neuroendocrine est bien différencié. Pour toutes ces raisons, la classification 2017 propose donc d'adopter une nouvelle terminologie, plus large, celle de tumeur mixte neuroendocrine–non neuroendocrine. L'acronyme anglo-saxon est MiNEN (*mixed neuroendocrine non neuroendocrine neoplasm*) [26,27].

Ce qui change aussi : le TNM

Par rapport à l'édition précédente, la huitième édition de la classification TNM de l'UICC/AJCC contient plusieurs

	ENETS 2006	UICC 2009	UICC 2017
T1	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm
T2	Limitée au pancréas, 2–4 cm	Limitée au pancréas, > 2 cm	Limitée au pancréas, 2–4 cm
T3	Limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire	Extension péripancréatique, sans invasion des gros vaisseaux adjacents	Limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire
T4	Invasion des organes adjacents ou des gros vaisseaux adjacents	Invasion des gros vaisseaux adjacents	Perforation du péritoine viscéral ou invasion des organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure ou artère hépatique commune)

modifications significatives pour les différents types de TNE gastroentéropancréatiques [28]. Les principales sont les suivantes :

- nouvelle définition des stades T1 et T2 pour les TNE gastriques et duodénales (le stade T1 est restreint aux tumeurs limitées à la muqueuse et/ou à la sous-muqueuse et de diamètre inférieur ou égal à 1 cm) ;
- définition de deux stades d'envahissement ganglionnaire pour les TNE intestinales grêles, N1 et N2 (N1 lorsque le nombre de ganglions envahis est ≤ 12 et/ou la taille des éventuels nodules mésentériques dont la nature ganglionnaire ne peut être établie est ≤ 2 cm) ;
- abandon des stades T1a et T1b pour les TNE de l'appendice et introduction de la notion d'invasion du mésoappendice pour la définition du stade T3 ;
- nouvelle classification des TNE pancréatiques, dont le schéma est comparé avec les schémas précédents dans le tableau 2 ; en particulier, la notion d'extension péripancréatique, souvent difficile à apprécier dans des tissus très remaniés, est abandonnée pour la définition du stade T3.

Perspectives : ce qui va changer et ce qui pourrait changer

Ce qui va changer, c'est le cadre terminologique des TNE. Sous l'impulsion de l'OMS, des règles pour une terminologie unifiée pour toutes les TNE, quel que soit leur siège, ont été formulées [29]. Ces propositions ne se substituent pas aux classifications OMS existantes, mais fournissent le cadre dans lequel les futures classifications OMS devront s'inscrire. Pour les TNE gastroentéropancréatiques, le changement est peu sensible, car la nouvelle terminologie proposée s'inspire très largement de celle des tumeurs digestives et de leur système de grade histologique.

Ce qui pourrait changer à moyen ou long termes est plus difficile à anticiper. Les principaux changements viendront indiscutablement de l'intégration des données morphologiques et des données moléculaires, qui commencent à s'accumuler et à se consolider. Pour en donner un exemple, les données moléculaires aujourd'hui disponibles montrent l'hétérogénéité de la catégorie morphologique actuellement dénommée « carcinome neuroendocrine à grandes cellules » qui inclut non seulement d'authentiques TNE mais aussi d'authentiques adénocarcinomes masqués sous un phénotype neuroendocrine [30].

Conclusion

Même si les années 2017 à 2019 ont été à nouveau marquées par des changements dans les classifications des TNE digestives, il ne s'agit là que d'une étape vers des révisions plus profondes, rendues nécessaires par l'accumulation de nouvelles données moléculaires et biologiques qui amèneront vraisemblablement à revoir certains de nos concepts et à utiliser de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques et peut-être, enfin, théranostiques.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, et al (2010) Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al (eds) WHO classification of tumours of the digestive system. IARC, Lyon, pp 13–4
2. Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, et al (2013) Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 20:649–57

3. Scoazec JY, Couvelard A, Monges G, et al (2017) Professional practices and diagnostic issues in neuroendocrine tumour pathology: results of a prospective one-year survey among French pathologists (the PRONET Study). *Neuroendocrinology* 105:67–76
4. Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, et al (2015) Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas? *J Gastroenterol* 50:564–72
5. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al (2015) The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 39:683–90
6. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, et al (2016) A practical approach to the classification of WHO Grade 3 (G3) well-differentiated neuroendocrine tumor (WD-NET) and poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (PD-NEC) of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 40:1192–202
7. Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al (2017) The clinicopathologic heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology* 104:85–93
8. Raj N, Valentino E, Capanu M, et al (2017) Treatment response and outcomes of grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology: well differentiated versus poorly differentiated. *Pancreas* 46:296–301
9. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al (2013) Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 24:152–60
10. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al (2015) Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 22:657–64
11. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al (2012) FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer* 19:751–7
12. Hadoux J, Malka D, Planchard D, et al (2015) Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 22:289–98
13. Coriat R, Walter T, Terris B, et al (2016) Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: review and position statement. *Oncologist* 21:1191–9
14. Roquin G, Baudin E, Lombard-Bohas C, et al (2017) Chemotherapy in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with Ki-67 \geq 10%: is there a more effective antitumor regimen? A retrospective multicentric study of the French Group of Endocrine Tumours (GTE). *Neuroendocrinology* 106:38–46
15. Rindi G, Petrone G, Inzani F (2014) The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 25:186–92
16. Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, et al (2014) Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 120:2814–23
17. La Rosa S, Sessa F (2014) High-grade poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: from morphology to proliferation and back. *Endocr Pathol* 25:193–8
18. Fazio N, Milione M (2017) Gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: the NET G3 subcategory is a reality. *Oncologist* 22:359
19. Klimstra DS, Klöppel G, La Rosa S, Rindi G (2019) Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours. 5th edition. Digestive System Tumours. IARC, Lyon
20. Klöppel G, Couvelard A, Hruban R, et al (2017) Neoplasms of the neuroendocrine pancreas. Introduction. In: Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, et al (eds) WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. IARC, Lyon
21. Basturk O, Tang L, Hruban RH, et al (2014) Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 38:437–47
22. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, et al (2014) Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 146:453–60.e5.
23. Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, et al (2017) Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki-67-index above 20. *Mod Pathol* 30:587–98
24. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, et al (2012) Objective quantification of the Ki-67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 36:1761–70
25. Reid MD, Bagci P, Ohike N, et al (2015) Calculation of the Ki-67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol* 28:686–94
26. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. (2016) Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol* 27:284–311
27. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, et al (2017) Digestive system mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 105:412–25
28. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2016) TNM classification of malignant tumors. Eighth edition. Hoboken, Wiley-Blackwell
29. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al (2018) A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an IARC–WHO expert consensus proposal. *Mod Pathol*, 31:1770–86
30. Jesinghaus M, Konukiewitz B, Keller G, et al (2017) Colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinomas and neuroendocrine carcinomas are genetically closely related to colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 30:610–9