Diagnostic et classification des tumeurs neuroendocrines (TNE): règles générales, pièges et difficultés

Jean-Yves Scoazec
Service de Pathologie
AMMICa, INSERM US23/CNRS UMS3655
Gustave Roussy, Villejuif

Liens d’intérêt

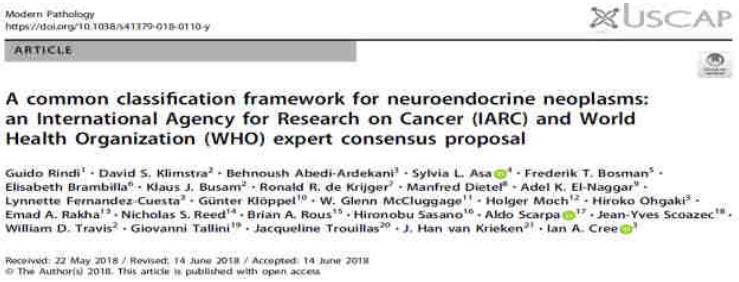
- Novartis
- Ipsen
- Pfizer
- Bayer
- Sanofi

De quoi parle-t'on quand on parle de TNE ?

- Une TNE est une tumeur épithéliale dont les cellules présentent des caractères structuraux, phénotypiques et/ou fonctionnels rappelant ceux des cellules endocrines normales secrétant des hormones peptidiques

De quoi parle-t'on quand on parle de TNE ?

- Un périmètre en extension
  - OMS/IARC (2018): proposition d'inclure dans le même cadre des tumeurs d'origine neuroectodermique, le groupe des paragangliomes/phéochromocytomes
    - TNE épithéliales
    - TNE neuroectodermiques



Modern Pathology
https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y

USCAP

ARTICLE

A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal

Guido Rindi[1] · David S. Klimstra[2] · Behnoush Abedi-Ardekani[3] · Sylvia L. Asa[4] · Frederik T. Bosman[5] · Elisabeth Brambilla[6] · Klaus J. Busam[7] · Ronald R. de Krijger[7] · Manfred Dietel[8] · Adel K. El-Naggar[9] · Lynnette Fernandez-Cuesta[3] · Günter Klöppel[10] · W. Glenn McCluggage[11] · Holger Moch[12] · Hiroko Ohgaki[3] · Emad A. Rakha[13] · Nicholas S. Reed[14] · Brian A. Rous[15] · Hironobu Sasano[16] · Aldo Scarpa[17] · Jean-Yves Scoazec[18] · William D. Travis[2] · Giovanni Tallini[19] · Jacqueline Trouillas[20] · J. Han van Krieken[21] · Ian A. Cree[1]

Received: 22 May 2018 / Revised: 14 June 2018 / Accepted: 14 June 2018
© The Author(s) 2018. This article is published with open access

  - données récentes: le carcinome médullaire de la thyroïde n'est pas d'origine neuroectodermique, mais bien épithéliale; c'est donc une TNE à part entière

Distribution des TNE

TNE digestives	67,5 %
TNE bronchopulmonaires	25,3 %
TNE génito-urinaires	1 %
TNE d'autres sites	6,2 %

ORL, peau, thymus, sein ...

Modlin et al. Cancer 2003;97:934

Dans tous les organes …

- L'opposition fondamentale se situe entre tumeurs bien et peu différenciées
- Les TNE bien différenciées peuvent être stratifiées en groupes pronostiques par un système de grade histologique; le risque de malignité est variable selon l'organe
- Les TNE peu différenciées sont des tumeurs de haut grade de malignité dont il existe deux types morphologiques (petites et grandes cellules)
- Il existe des tumeurs mixtes, associant un contingent neuroendocrine et un contingent non neuroendocrine

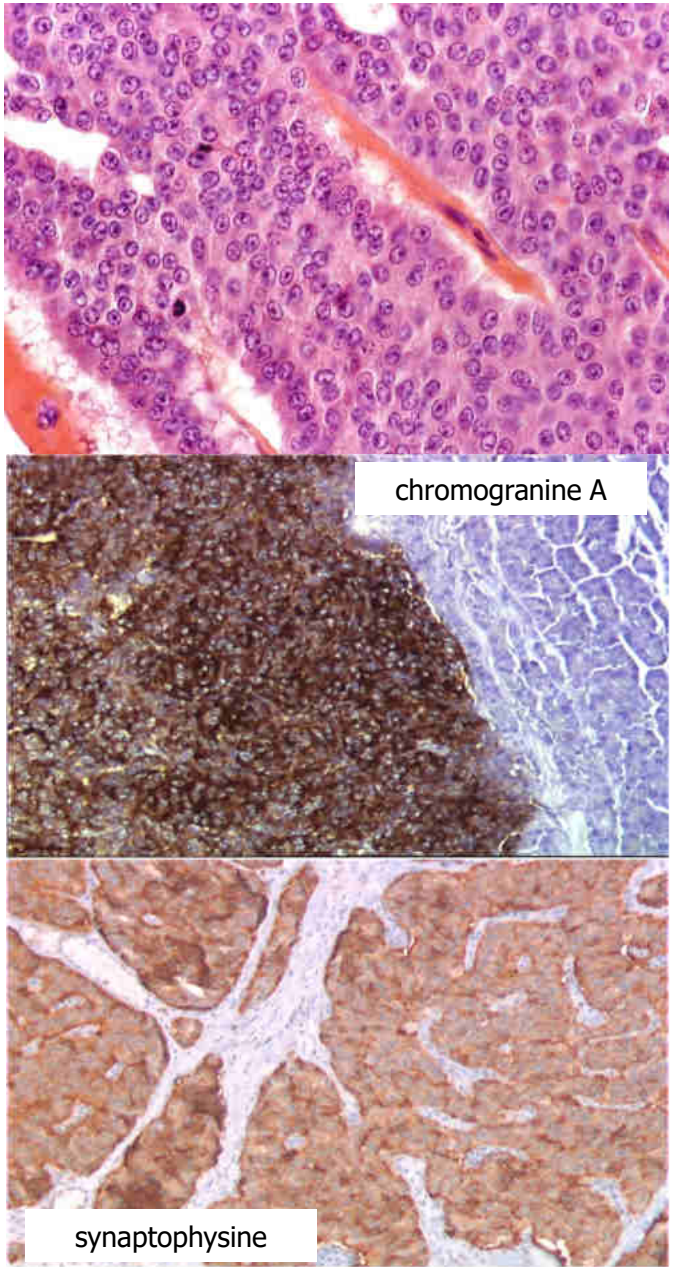
Diagnostic et classification : règles générales « trans-organes »

- Le diagnostic de TNE est basé sur
  - des critères histologiques
  - des critères immunohistochimiques
    - démonstration de la nature neuroendocrine de la tumeur par des marqueurs de différenciation « spécifiques »
- La classification des TNE est basée sur
  - l'évaluation de leur différenciation morphologique
    - tumeurs bien ou peu différenciées
  - leur grade histologique
    - évaluation directe ou indirecte des capacités prolifératives des cellules néoplasiques

Diagnostic

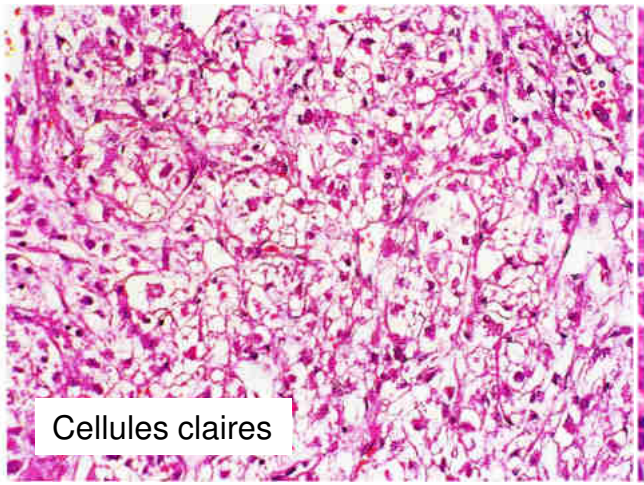
- Le diagnostic anatomopathologique est généralement facile dans les TNE bien différenciées

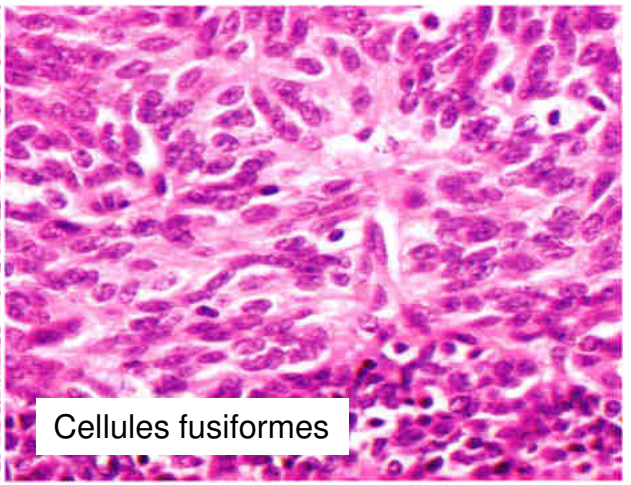
- Les analyses immunohistochimiques ont un rôle de confirmation
  - Chromogranine A
  - Synaptophysine
  - Autres marqueurs
    - NCAM (thorax, ORL)
  - Nouveaux marqueurs
    - Chromogranine B
    - INSM1



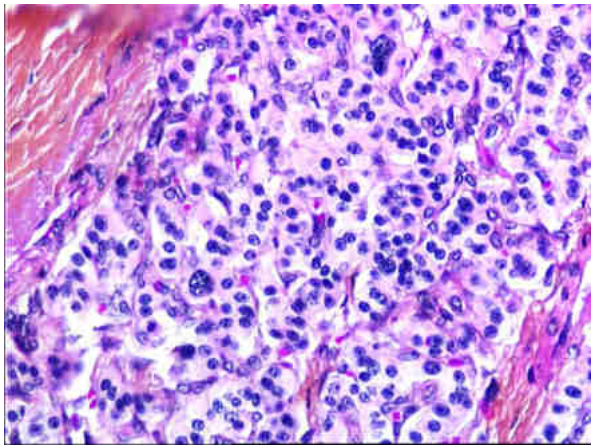
Difficultés

- Morphologies inhabituelles


Cellules claires

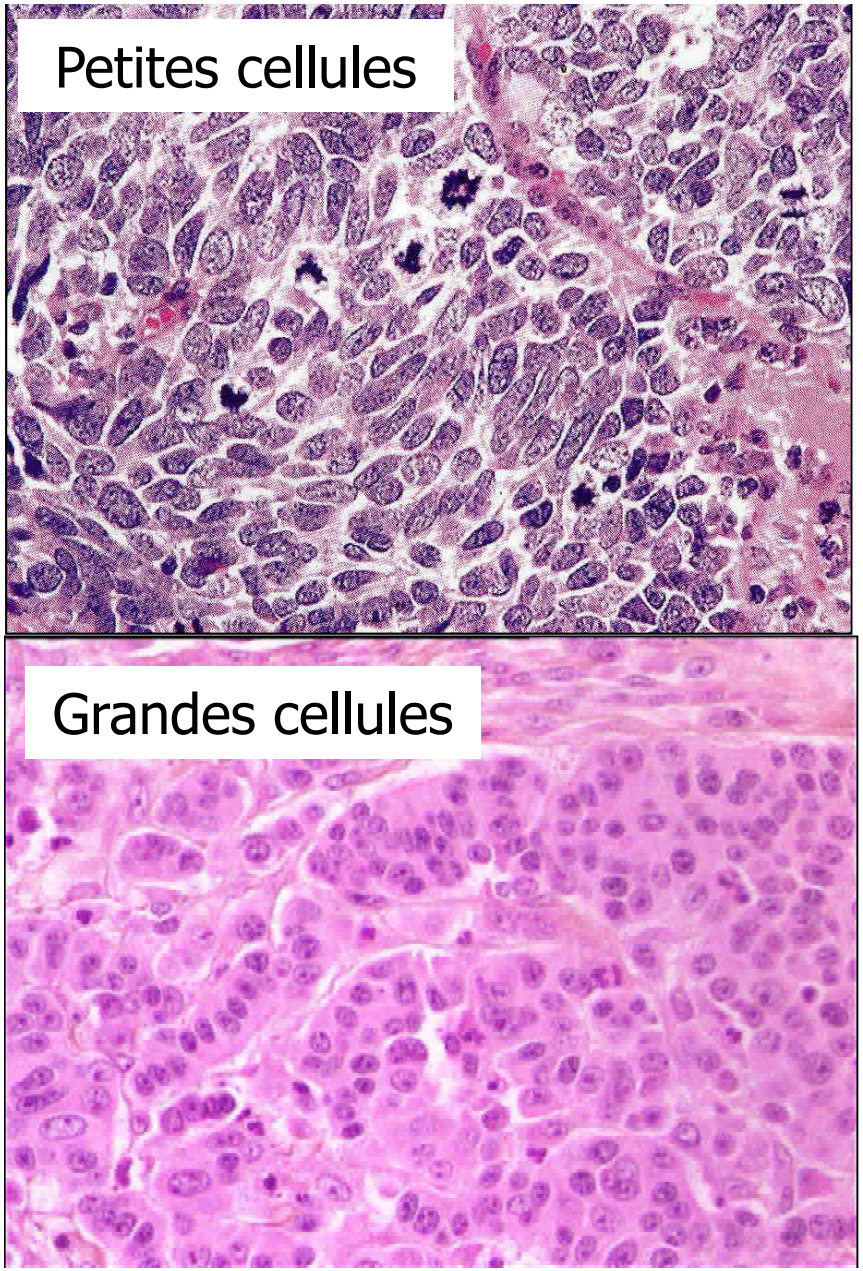

Cellules fusiformes

- Atypies cellulaires



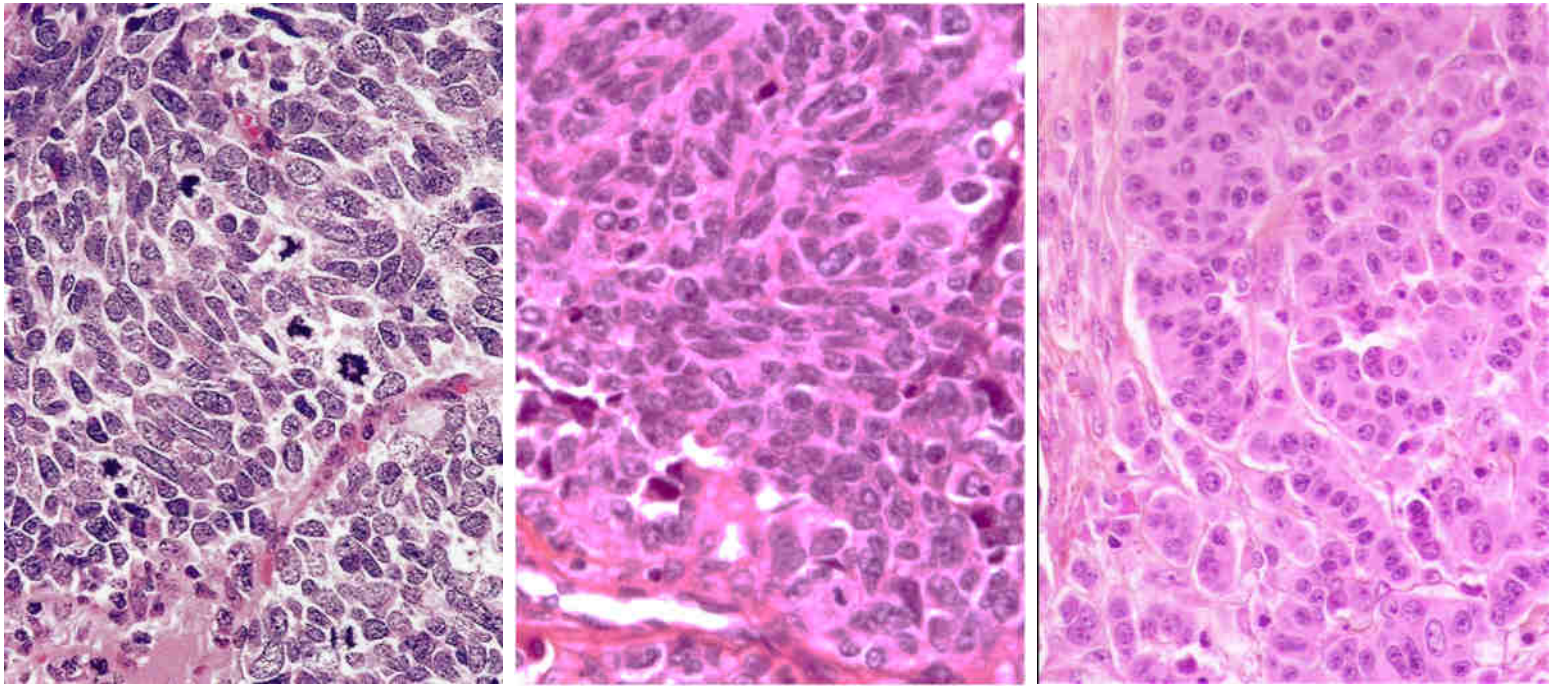
Diagnostic

- Le diagnostic peut être plus difficile lorsque la tumeur est peu différenciée
- L'étude immunohistochimique est essentielle
  - Chromogranine A: +/-
  - Synaptophysine: +
  - Autres marqueurs
    - NCAM, CD57, …
    - Chromogranine B
    - ASH-1



Difficultés

- Jusqu'où une cellule est-elle petite ?
- Ou : à partir de quand est-elle grande ?



Difficultés

- Quand un carcinome peu différencié mérite-t-il le nom de carcinome neuroendocrine (ou de carcinome à différenciation neuroendocrine) ?
  - Poumons: lorsque 10% des cellules néoplasiques expriment CgA ou SYN ou NCAM (au moins pour le type à grandes cellules)
  - Tube digestif et pancréas: lorsqu'il existe « une expression diffuse de la synaptophysine et une expression focale ou faible de la CgA »
  - ORL: lorsque « au moins un marqueur - SYN, CgA, CD56 - est exprimé »
  - Sein: lorsque 50% des cellules tumorales expriment des marqueurs neuroendocrines (2003)
  - Prostate: lorsque la morphologie est évocatrice, indépendamment de l'expression de marqueurs spécifiques

Difficultés

- De quoi « carcinome neuroendocrine à grandes cellules » est-il le nom ?
  - Une « entité » morphologique mais associée à plusieurs signatures moléculaires possibles

Next-Generation Sequencing of Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Reveals Small Cell Carcinoma–like and Non–Small Cell Carcinoma–like Subsets

Natasha Rekhtman[1], Maria C. Pietanza[2], Matthew D. Hellmann[2], Jarushka Naidoo[2], Arshi Arora[3], Helen Won[4], Darragh F. Halpenny[5], Hangjun Wang[1], Shaozhou K. Tian[1], Anya M. Litvak[2], Paul K. Paik[2], Alexander E. Drilon[2], Nicholas Socci[6], John T. Poirier[2], Ronglai Shen[3], Michael F. Berger[1,4], Andre L. Moreira[1], William D. Travis[1], Charles M. Rudin[2], and Marc Ladanyi[1,7]

Clin Cancer Res; 22(14) July 15, 2016

Trois signatures moléculaires
- « small cell carcinoma »
- adénocarcinome
- TNE bien différenciée

Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor☆

Nobuyoshi Takizawa MD[a], Yoshihiro Ohishi MD, PhD[a], Minako Hirahashi MD, PhD[a], Shunsuke Takahashi MD[a], Kazuhiko Nakamura MD, PhD[b], Masao Tanaka MD, PhD[c], Eiji Oki MD, PhD[d], Ryoichi Takayanagi MD, PhD[b], Yoshinao Oda MD, PhD[a,*]

Human Pathology (2015) 46, 1890–1900

Table 4 Summary of genetic alterations of NECs, NETs, and PDCs

Gene	NETs n = 20	NECs n = 24	PDCs n = 21	SCNECs n = 9	LCNECs n = 15
TP53	0	5	6[a]	0	5
APC	0	1	5	1	0
CTNNB1	1	1	2	0	1
KRAS	0	2	2[b]	1	1
BRAF	0	1	3	0	1

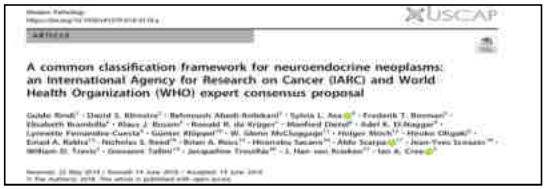
Abbreviations: NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumor; PDC, poorly differentiated adenocarcinoma; SCNEC, small cell neuroendocrine carcinoma; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma.

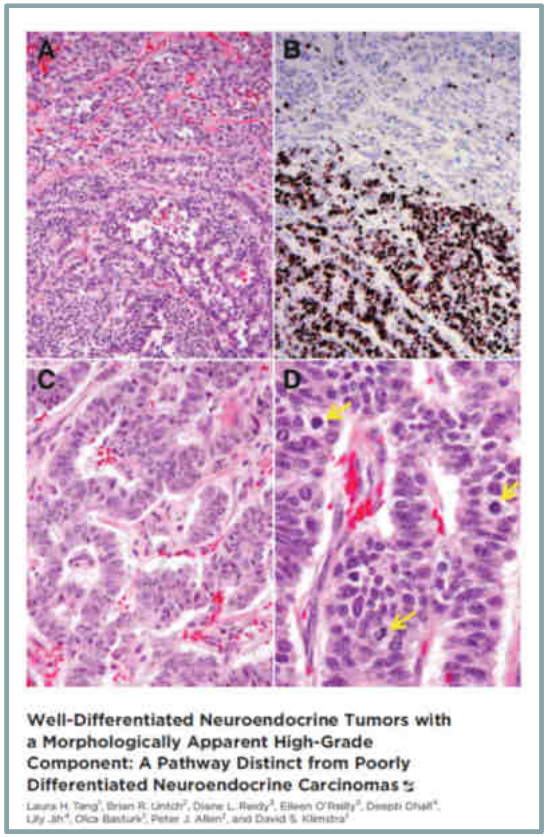
[a] Not all the exons were successfully sequenced. In 2 cases of PDCs, one case was not successfully sequenced for exon 6, and the other was not successfully sequenced for exon 8.

[b] One case was not successfully sequenced.

Faut-il réévaluer nos concepts ?

- Le concept actuel est que TNE bien et peu différenciées sont des entités différentes et non pas les extrêmes d'un même spectre
- La zone frontière entre TNE bien différenciées et TNE peu différenciées est-elle si étanche ?
  - Une TNE peut elle être de grade élevé en restant bien différenciée ?
    - Oui
  - Quel nom faut-il lui donner ?
    - TNE G3 (pancréas)
    - Carcinome neuroendocrine avec morphologie carcinoïde (poumons)
  - Une TNE bien différenciée peut-elle «progresser» d'un grade peu élevé à un grade élevé ?
    - Oui
  - Une TNE bien différenciée peut elle progresser vers une forme peu différenciée ?
    - Peut-être





Tumeurs mixtes

- Les tumeurs mixtes sont définies par l'association d'un contingent neuroendocrine et d'un (ou plusieurs) contingents non neuroendocrines
- Le terme validé par l'OMS change avec l'organe (tumeur mixte/tumeur combinée) et la version de la classification (MANEC/MiNEN)
- Une très grande diversité de situations

Table 3. Classification of MiNEN according to their grade of malignancy

	Non-neuroendocrine component	Neuroendocrine component
High-grade MiNEN	Carcinoma[a] or adenoma	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (G3) of small- or large-cell type
Intermediate-grade MiNEN	Carcinoma[a]	Well-differentiated neuroendocrine tumour (G1–G2)
	Amphicrine carcinomas	
Low-grade MiNEN	Adenoma	Well-differentiated neuroendocrine tumour (G1–G2)

Adapted from La Rosa et al. [6]. [a] Carcinoma generally consists of adenocarcinoma but can be squamous-cell or acinar-cell carcinoma as well.

Louis de Mestier[a, b] Jérôme Cros[c] Cindy Neuzillet[d] Olivia Hentic[b] Axel Egal[d]
Nelly Muller[b] Olivier Bouché[a] Guillaume Cadiot[a] Philippe Ruszniewski[b]
Anne Couvelard[e] Pascal Hammel[d]

Digital System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms

Neuroendocrinology
DOI: 10.1159/000475527

Received: February 5, 2017
Accepted after revision: April 6, 2017
Published online: August 12, 2017

Tumeurs « mixtes »

- Quand peut-on employer le terme ?
  - Poumons: dès que les contingents sont identifiables
  - Tube digestif et pancréas: si le contingent minoritaire représente au moins 30% du volume tumoral
    - Recommandation TENpath: signaler un contingent minoritaire de haut grade quelle que soit son abondance, mais sans utiliser le terme de tumeur mixte si <30%

Ne pas s'acharner à trouver
des tumeurs mixtes ou combinées

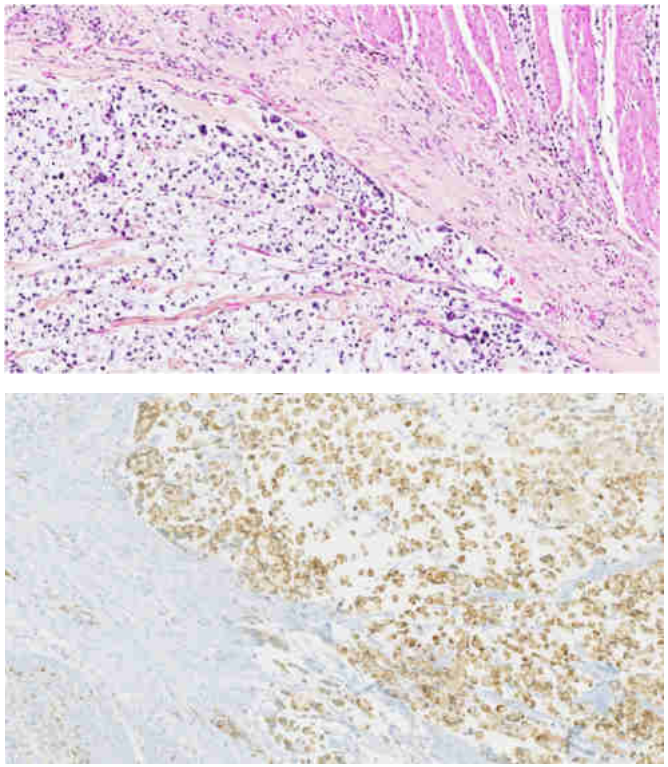
Le diagnostic est-il si difficile ?

	2011	2013	2016
Nombre de cas	1350	1915	2314
Discordances majeures	5,9%	2,3%	2,9%
Tumeurs non neuroendocrines	0,8%	0,3%	0,4%
Evaluation de la différenciation	5,1%	2,0%	2,5%
Discordances mineures *Evaluation du grade*	15,3%	7,8%	6,9%

TENpath

Les pièges du diagnostic différentiel

- Un piège méconnu: le paragangliome
  - Cytokératines !
  - Cellules sus-tentaculaires +/-
- Des pièges rares: les tumeurs pancréatiques exprimant des marqueurs neuroendocrines
  - Tumeur pseudopapillaire et solide
  - Carcinome à cellules acineuses
- Des pièges inattendus
  - Mélanomes, sarcomes et tumeurs nerveuses exprimant des marqueurs « neuroendocrines »
- Des auto-pièges
  - Les carcinomes digestifs exprimant la synaptophysine
- Des cas exceptionnels et imprévisibles



Les pièges du diagnostic différentiel

- Un piè e
  - Cyto
- Des pi éatiques exprimant des marqueurs neuroendocrines
  - Tumeur pseudopapillaire et so
  - Carcinome à cellules acineuse
- Des pièges inattendus
  - Mélanomes, sarcomes et tumeurs nerveuses exprimant des marqueurs « neuroendocrines »
- Des auto-pièges
  - Les carcinomes digestifs exprimant la syna
- Des cas exceptionnels et imprévisibles

Attention au contexte

Ne pas demander de marqueur neuroendocrine si la morphologie est typiquement non neuroendocrine

Ne pas se fier aveuglément à la synaptophysine et encore moins, à la NCAM

Les pièges de la différenciation

Utilisez l'index Ki-67 pour vérifier la cohérence du diagnostic morphologique !

TNE bien différenciée avec index Ki-67 élevé : attention !

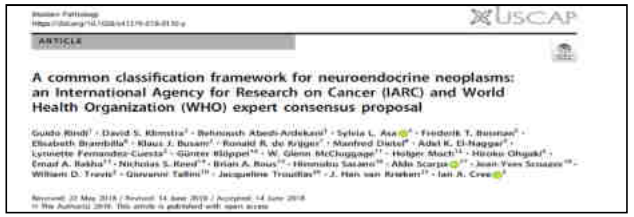
TNE peu différenciée avec index Ki-67 bas : attention !

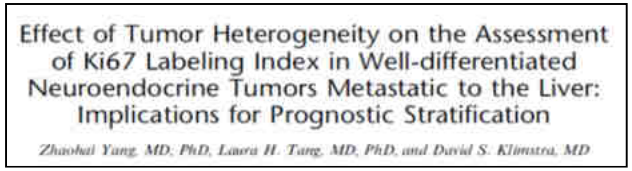
Une fois le diagnostic posé …

- Evaluer le grade histologique
  - Selon le système et les critères validés dans l'organe considéré
    - Systèmes de type 1: index mitotique + nécrose (thorax, ORL)
    - Systèmes de type 2: index mitotique + index Ki-67 (pancréas, tube digestif)
- Donner la classification
  - Selon la plus récente classification OMS disponible pour l'organe considéré
- Contribuer à l'évaluation du stade TNM
  - Selon la dernière édition du TNM

Grade: pièges et difficultés

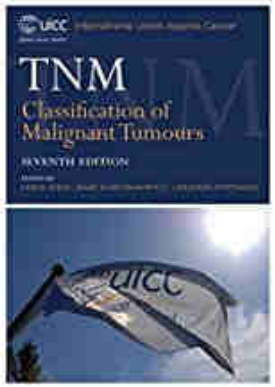
- Attention aux cellules non tumorales
- Attention aux échantillons de petite taille
  - Souvent insuffisants pour évaluer correctement certains critères comme l'index mitotique ou la nécrose
  - Intérêt de l'index Ki-67 (>500 cellules)
- Attention à l'hétérogénéité intratumorale
  - Recherche des zones les plus prolifératives
    - Quelle est la taille minimale d'un hot spot ?
      - 0,4 mm² (IARC-OMS, 2018)
    - Que faire s'il existe un seul hot spot ?
      - Signaler le cas particulier
  - Risque de sous estimation du grade sur des échantillons de petite taille
- Le problème des métastases
  - Quel système choisir et quelle classification utiliser lorsque le primitif est inconnu ?
    - Donner toutes les informations utiles (index mitotique, index Ki-67, nécrose non ischémique)
  - Quand le primitif est connu, faut il systématiquement (re)grader les métastases ?
    - Utiliser le même système de grade que pour le primitif





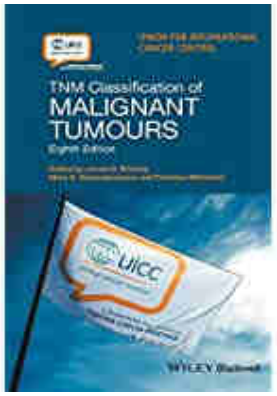
TNM

2010



TNM spécifique uniquement pour les TNE bien différenciées du tube digestif

2017



TNM spécifique pour les TNE bien différenciées du tube digestif et celles du pancréas

Autant de points communs « trans-organes » justifient-ils des terminologies aussi différentes ?

Pancreas, 2017	Gastrointestinal tract, 2010	Lung, thymus, 2015	Head and neck, 2016	Urological organs, 2016	Genital organs, 2014	Breast, 2012
NET G1, Ki67 <3%	NET G1 Ki67 ≤2%	typical carcinoid	well differentiated NEC	well differentiated NET	carcinoid tumor (cervix, uterus)	NEC, well differentiated
NET G2, Ki67 3–20%	NET G2 2–20%	atypical carcinoid	moderately differentiated NEC		atypical carcinoid tumor (cervix)	
NEC, Ki67 >20%, small cell type	NEC > 20%, small cell type	NEC, small cell type (also combined small cell NEC)	poorly differentiated NEC (small cell)	small cell NEC	small cell carcinoma, pulmonary type; (ovary) small cell NEC (vagina, cervix, uterus)	
NEC, Ki67 >20%, large cell type	NEC > 20%, large cell type	NEC, large cell type (also combined large cell NEC)	poorly differentiated NEC (large cell)	large cell NEC	large cell NEC (vagina, cervix, uterus)	NEC, poorly differentiated (small cell carcinoma)
MiNEN	MANEC	combined small cell NEC		adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation (prostate)		carcinoma with neuroendocrine differentiation

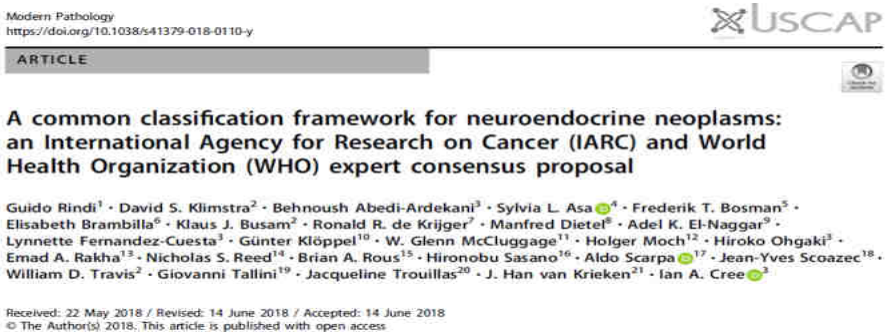
NET = Neuroendocrine tumor; NEC = neuroendocrine carcinoma; MiNEN = mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm; MANEC = mixed adeno-neuroendocrine carcinoma.

Visc Med 2017;33:324–330

Les différences : terminologie

- **TNE bien différenciées**
  - *Tube digestif et pancréas:* tumeurs neuroendocrines
  - *Poumons, thymus, sphère urogénitale:* carcinoïdes
  - *ORL*: carcinomes neuroendocrines bien ou moyennement différenciés
  - *sein:* carcinomes neuroendocrines bien différenciés
  - *Hypophyse:* adénomes ou carcinomes
- **TNE peu différenciées**
  - *Tube digestif, pancréas, poumons, thymus, sphère urogénitale:* carcinomes neuroendocrines
  - *ORL:* carcinomes neuroendocrines peu différenciés
  - *Sein*: carcinomes neuroendocrines peu différenciés
- **Tumeurs mixtes**
  - *Tube digestif:* carcinome mixte adéno-neuroendocrine
  - *Pancréas:* carcinome neuroendocrine – non neuroendocrine
  - *Poumons, thymus:* tumeurs composites
  - *Autres organes:* (adéno)carcinome avec différenciation neuroendocrine

Perspectives



Modern Pathology
https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y

USCAP

ARTICLE

A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal

Guido Rindi[1] · David S. Klimstra[2] · Behnoush Abedi-Ardekani[3] · Sylvia L. Asa[4] · Frederik T. Bosman[5] · Elisabeth Brambilla[6] · Klaus J. Busam[7] · Ronald R. de Krijger[7] · Manfred Dietel[8] · Adel K. El-Naggar[9] · Lynnette Fernandez-Cuesta[3] · Günter Klöppel[10] · W. Glenn McCluggage[11] · Holger Moch[12] · Hiroko Ohgaki[3] · Emad A. Rakha[13] · Nicholas S. Reed[14] · Brian A. Rous[15] · Hironobu Sasano[16] · Aldo Scarpa[17] · Jean-Yves Scoazec[18] · William D. Travis[2] · Giovanni Tallini[19] · Jacqueline Trouillas[20] · J. Han van Krieken[21] · Ian A. Cree[3]

Received: 22 May 2018 / Revised: 14 June 2018 / Accepted: 14 June 2018
© The Author(s) 2018. This article is published with open access

- Un schéma commun pour tous les organes
  - « Néoplasies neuroendocrines »
    - Tumeurs neuroendocrines
      - Morphologie bien différenciée
      - Grades G1 – G2 – éventuellement G3
    - Carcinomes neuroendocrines
      - Morphologie peu différenciée
      - Types à petites cellules et à grandes cellules
- Des critères de classification adaptés à chaque organe
- Une mise en pratique dans le prochain cycle de révision des classifications OMS par organe
- Des équivalences avec les terminologies actuelles

Un cadre pour les prochaines classifications OMS

Table 1 NEN 2018 WHO proposed classification of selected NEN by site, category, family, and tumor type

Site	Category	Family	Type	Grade	Current terminology
Lung	Neuroendocrine neoplasm (NEN)	Neuroendocrine tumor (NET)	Pulmonary neuroendocrine tumor (NET)[a]	G1 G2	Carcinoid Atypical carcinoid[a]
		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Small cell lung carcinoma (Pulmonary NEC, small cell-type)[b]		Small cell lung carcinoma
			Pulmonary NEC, large cell-type		Large cell NE carcinoma
Uterus (corpus and cervix)	Neuroendocrine neoplasm (NEN)	Neuroendocrine tumor (NET)	Uterine neuroendocrine tumor (NET)	G1 G2 G3	Carcinoid Atypical carcinoid Atypical carcinoid
		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Uterine NEC, small cell-type		Small cell carcinoma
			Uterine NEC, large cell-type		Large cell NE carcinoma
Pancreas	Neuroendocrine neoplasm (NEN)	Neuroendocrine tumor (NET)	Pancreatic neuroendocrine tumor (NET)	G1 G2 G3	PanNET G1 PanNET G2 PanNET G3
		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Pancreatic NEC, small cell-type		Small cell NE carcinoma
			Pancreatic NEC, large cell-type		Large cell NE carcinoma

NEC are regarded as high grade, but as they represent a separate tumor family, there is no need to for formal grading.