Actualités en pathologie neuroendocrine
Carrefour 2018

Nouveautés dans la classification des tumeurs neuroendocrines digestives

Anne Couvelard,
Anatomie Pathologique, AP-HP,
HUPNVS, site Bichat, Paris

TENpath

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS NORD VAL DE SEINE

Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

université PARIS DIDEROT PARIS 7

TNE digestives ou « GEP-NET »

Digestif 70% des TNE (Thoraciques 25%)

- Iléon : 28%
- Côlon (<10%) rectum (20-25%)
- Appendice : 19%
- Pancréas : 8%
- Estomac : 9% (plus??? 30% Japon)
- Œsophage : <1% (++peu différenciées)

Plöckinger et al. Neuroendocrinology 2004;80:394 - Modlin et al. Cancer 2003;97:934

Démarche pour toute TNE digestive: diagnostic + classification

- Identifier la nature neuroendocrine
  - Caractéristiques morphologiques
  - Immunohistochimie: CgA + synaptophysine

} Diag.

- Evaluer la différenciation
  - Critère pronostique majeur
  - Indication chirurgie ou chimiothérapie
- Grader: évaluation la prolifération
  - Ki-67 (sur biopsies+++) et/ou mitoses

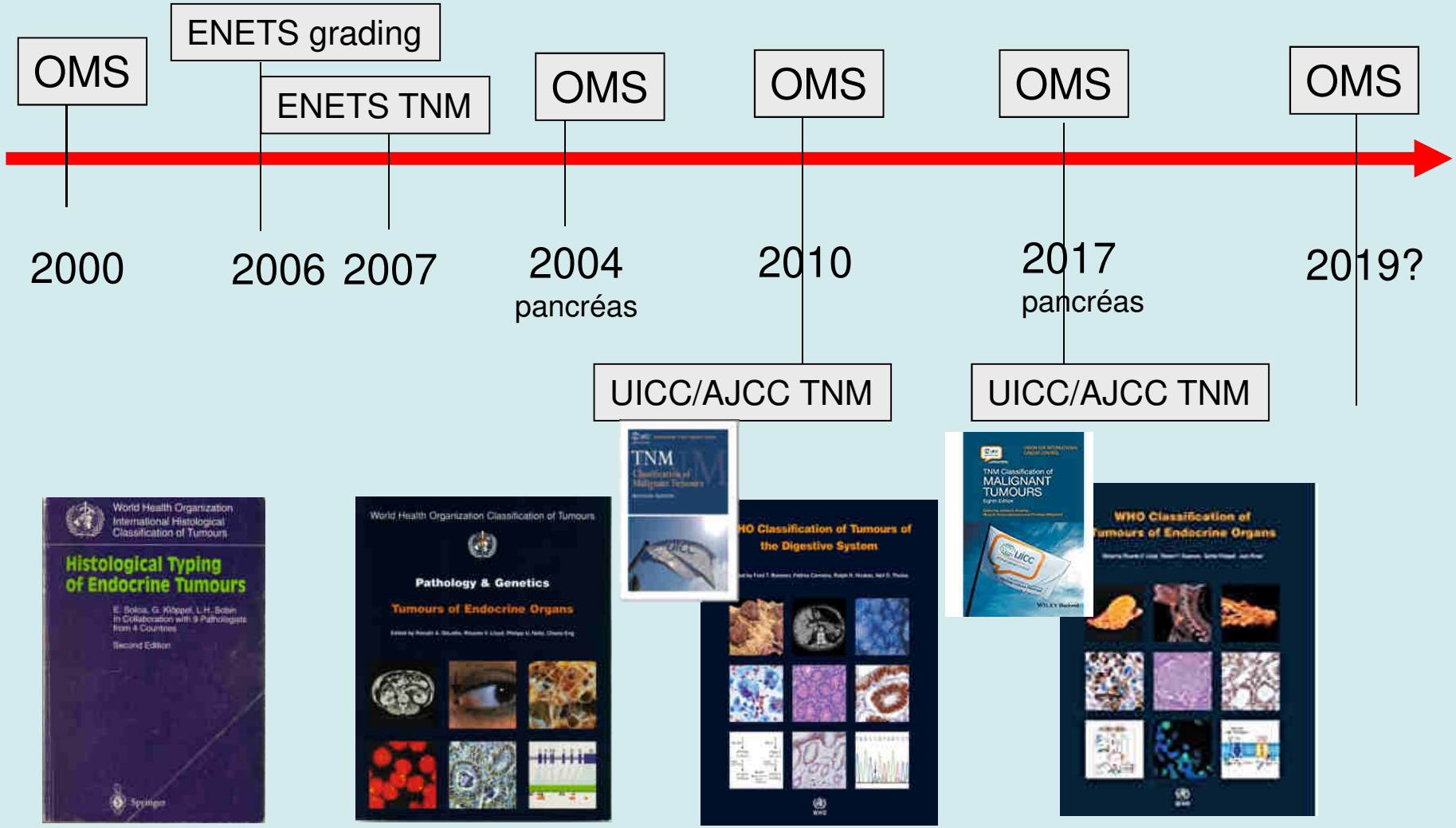
} OMS

+

- Stadifier: évaluation du stade

} pTNM

Classification(s): des nouveautés qui se succèdent


OMS
ENETS grading
ENETS TNM
OMS
OMS
OMS
OMS
2000
2006
2007
2004
pancréas
2010
2017
pancréas
2019?
UICC/AJCC TNM
UICC/AJCC TNM
World Health Organization International Histological Classification of Tumours
Histological Typing of Endocrine Tumours
World Health Organization Classification of Tumours
Pathology & Genetics
Tumours of Endocrine Organs
TNM Classification of Malignant Tumours
WHO Classification of Tumours of the Digestive System
TNM Classification of MALIGNANT TUMOURS
WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

OMS

En 2017, une nouvelle classification OMS pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques

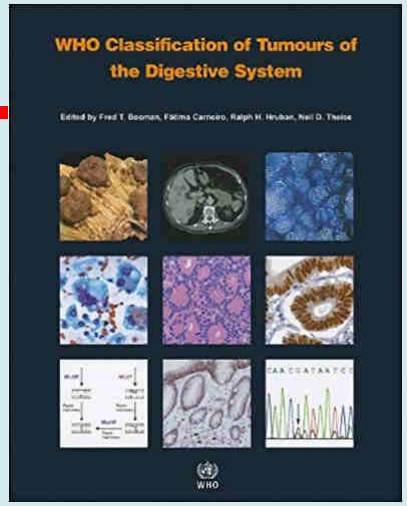
2010
Digestif incluant pancréas

2017
Pancréas

2019?
Digestif incluant le pancréas

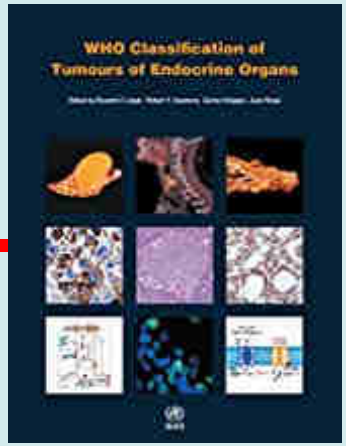
Très superposables, les modifications importantes ont eu lieu en 2010
En 2017 quelques « adaptations »

TNE digestives, OMS 2010



- Tumeur neuroendocrine, G1
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique <2 et index Ki-67 ≤2%
- Tumeur neuroendocrine, G2
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki-67 3-20%
- Carcinome neuroendocrine
  - Morphologie peu différenciée
  - à petites cellules
  - à grandes cellules
- Carcinome mixte adéno-neuroendocrine (MANEC, mixed adeno-neuroendocrine carcinoma)

TNE pancréatiques, OMS 2017



- Tumeur neuroendocrine, G1
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique <2 et index Ki-67 <3%
- Tumeur neuroendocrine, G2
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki-67 3-20%
- Tumeur neuroendocrine, G3
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique >20 et/ou index Ki-67 >20%
- Carcinome neuroendocrine
  - Morphologie peu différenciée
  - à petites cellules
  - à grandes cellules
- Tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrine (MiNEN, mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm)

3 modifications

Des changements dans la continuité

- 1/ Différenciation
  - Critères inchangés
  - Pas de moyennement différencié++
  - NET= bien diff / NEC=peu diff
- 2/ Grade
  - Précisions pour évaluer la prolifération
- 3/ TNE G1, G2 ou G3
  - Nouveau groupe TNE-G3!
  - A différencier des CNE au sein des haut grade/G3: distinction fondamentale (pronostic/traitement)
- MANEC deviennent MiNEN
  - Même définition (30%); MiNEN plus adapté à cette définition

	Well differentiated NENs
	Neuroendocrine tumour (NET) G1
	Neuroendocrine tumour (NET) G2
Haut Grade G3	Neuroendocrine tumour (NET) G3
	Poorly differentiated NENs
Haut Grade G3	Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3
Haut Grade G3	Small cell type
Haut Grade G3	Large cell type

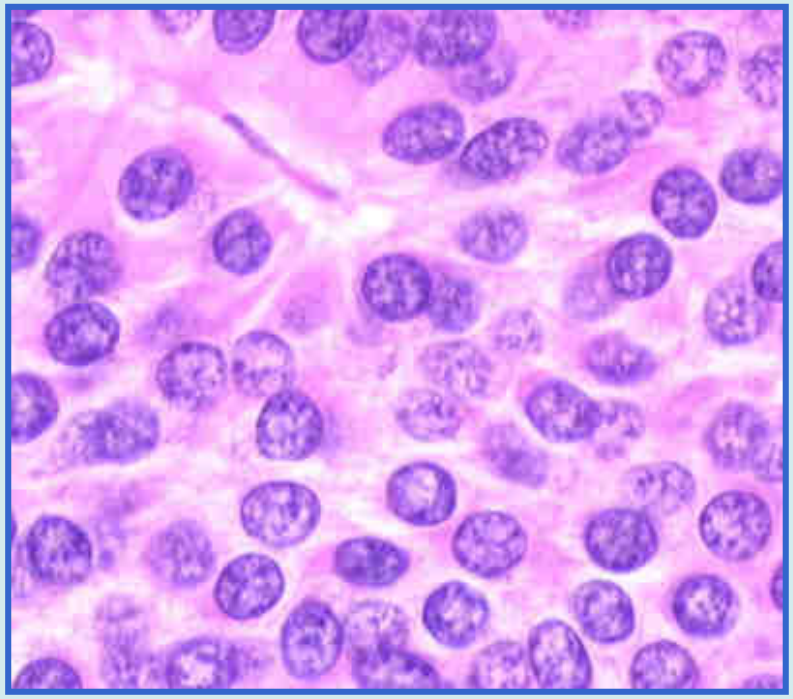
1/ Différenciation: TNE ou CNE?

- Distinction importante, morphologique
- Morphologie H&E
  - CNE: pas d'architecture endocrinoïde, nécrose, apoptose
  - Parfois difficile, notamment TNE vs CNE à grandes cellules
  - Comparer au Ki-67 pour s'aider

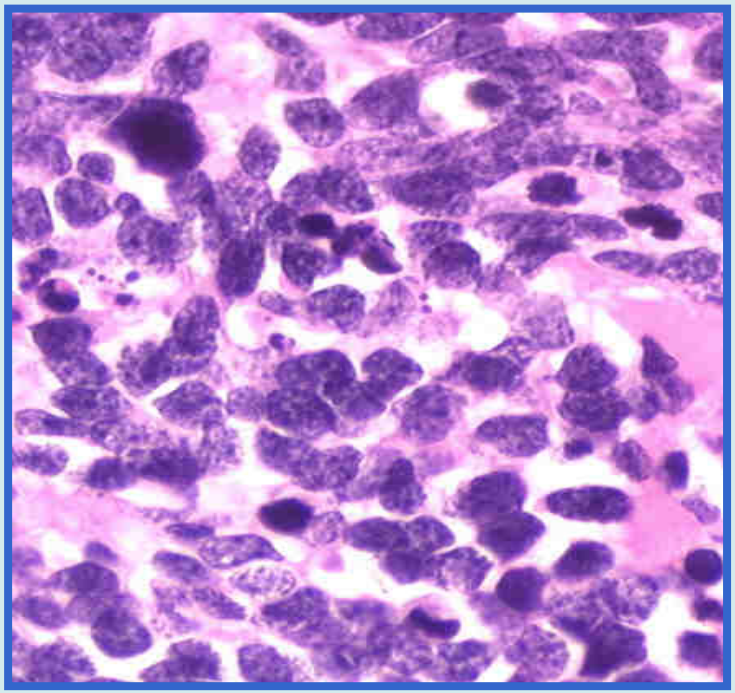
-Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Heetfeld, ERC 2015
-Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal NEC (WHO G3): the NORDIC NEC study. **Sorbye, Cancer 2014**

TNE et CNE différents

TNE G1



CNE petites cellules

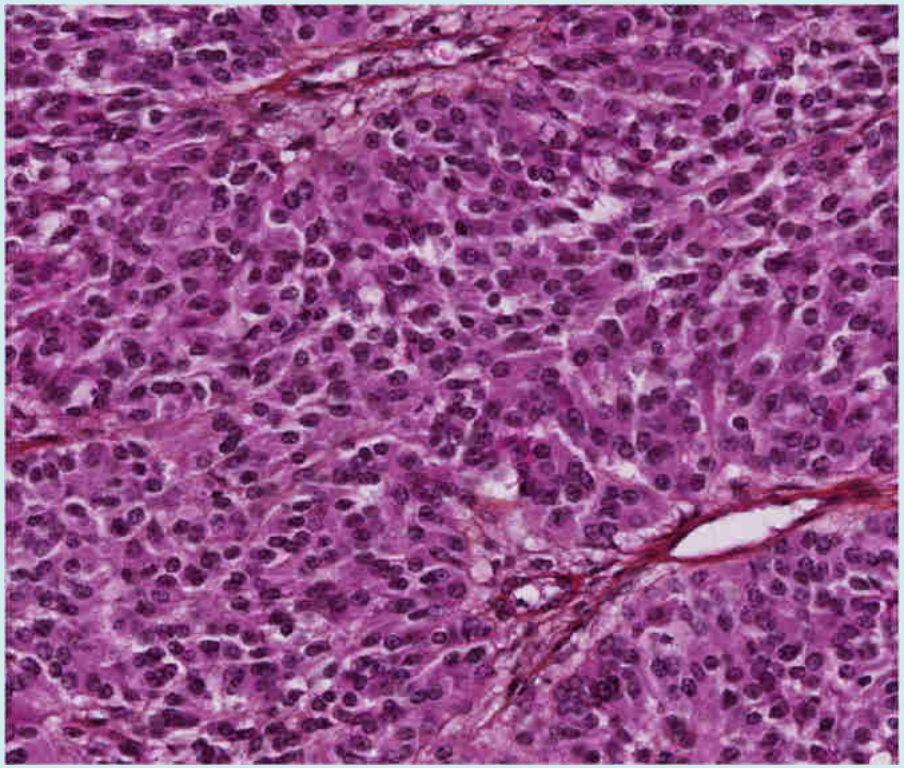


Facile dans beaucoup de cas….

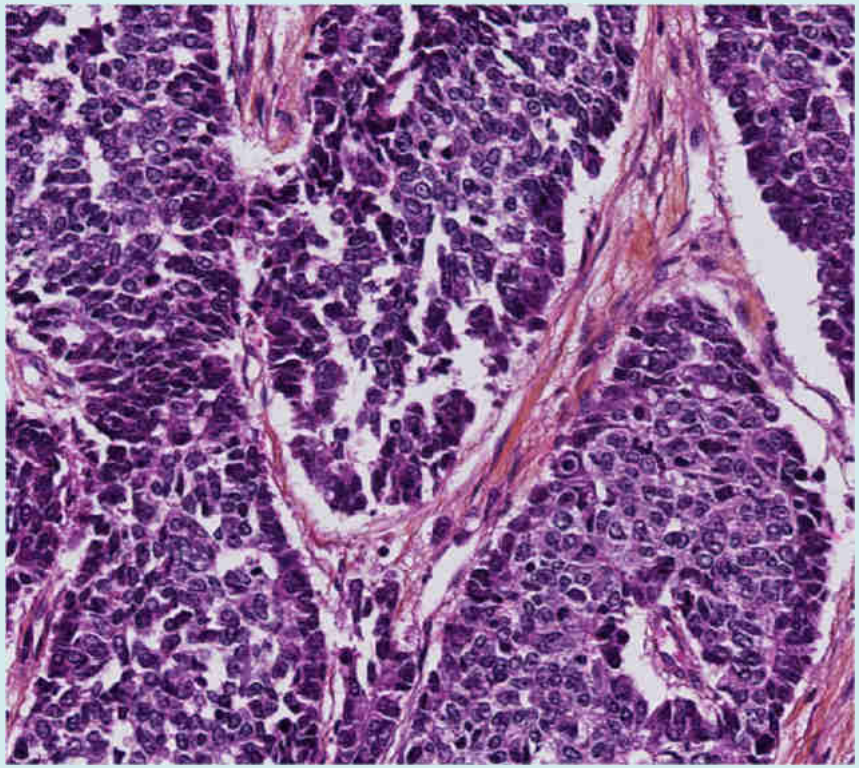
Au sein du groupe des haut grade G3, la distinction TNE vs CNE peut être difficile

Pas de cut-off de ki-67

TNE G3

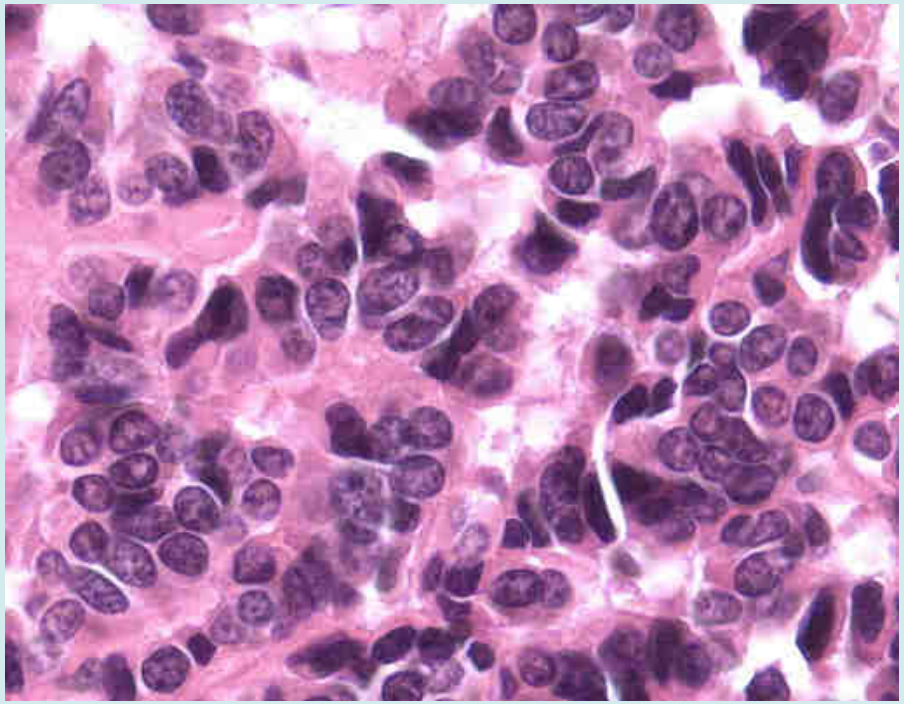


CNE

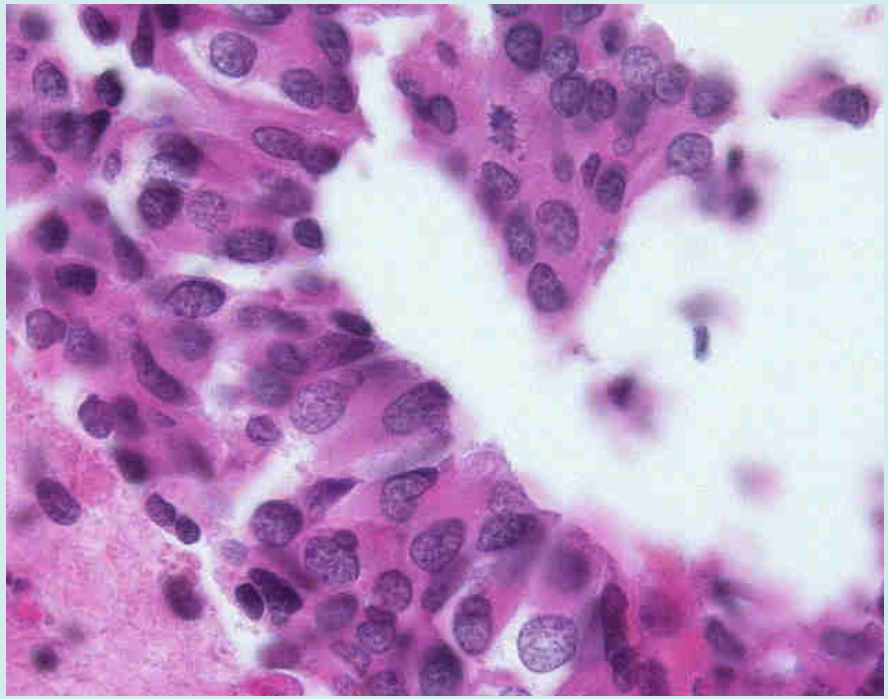


…moins facile ici

TNE G3



CNE

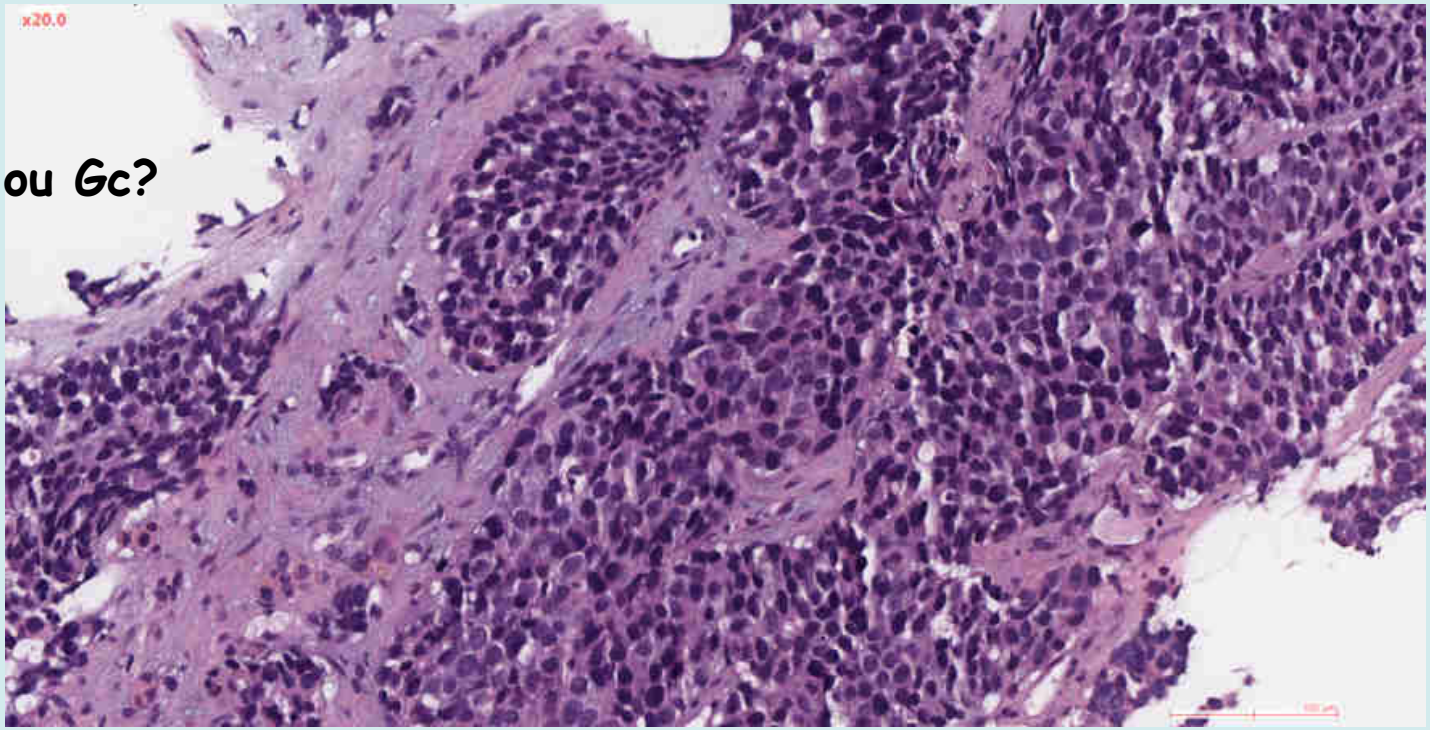


…encore plus difficile…Arguments supplémentaires seraient utiles (IHC…)

Au sein des CNE la distinction Gd ou Pt cellules peut aussi être difficile

- Critères communs avec le poumon
- Utilité pour la prise en charge encore discutée
- Aide de marqueurs/signatures moléculaires? rechercher une composante exocrine / ADK

CNE Pc ou Gc?



2/ Grade G1 à 3: comment grader?

Table 6.01 2017 WHO classification and grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs)

Classification/grade	Ki-67 proliferation index[a]	Mitotic index[a]
Well-differentiated PanNENs: pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs)		
G1 PanNET	< 3%	< 2
G2 PanNET	3–20%	2–20
G3 PanNET	> 20%	> 20
Poorly differentiated PanNENs: pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs)		
PanNEC (G3)	> 20%	> 20
Small cell type		
Large cell type		
Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm		

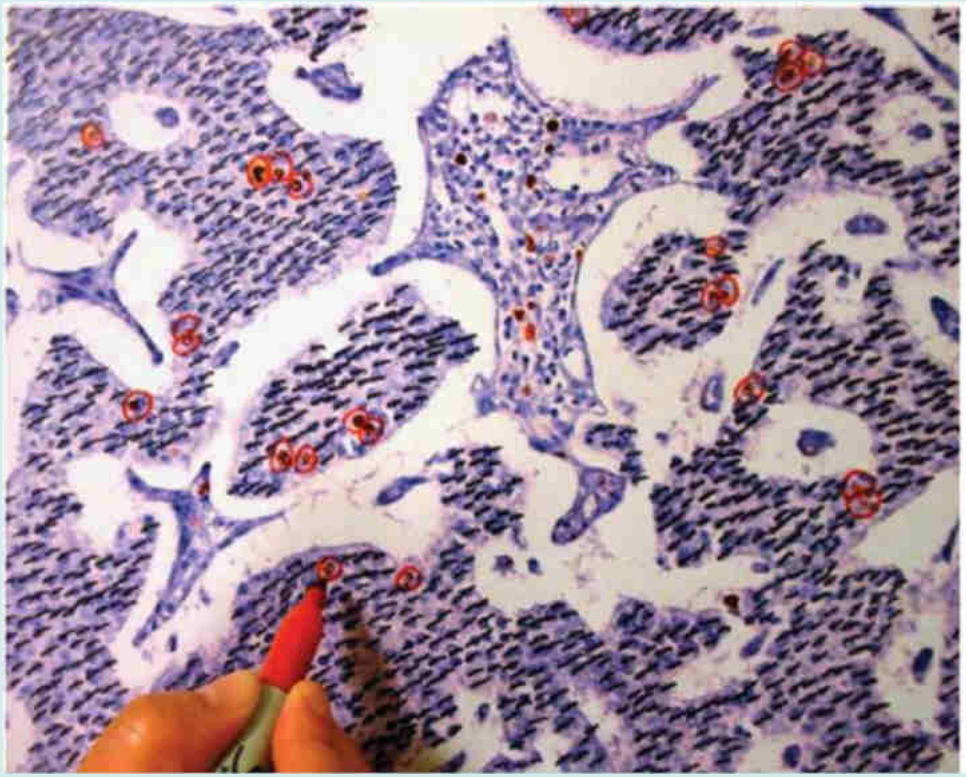
[a] The Ki-67 proliferation index is based on the evaluation of ≥ 500 cells in areas of higher nuclear labelling (so-called hotspots). The mitotic index is based on the evaluation of mitoses in 50 high-power fields (HPF; 0.2 mm^2 each) in areas of higher density, and is expressed as mitoses per 10 high-power fields (2.0 mm^2). The final grade is determined based on whichever index (Ki-67 or mitotic) places the tumour in the highest grade category. For assessing Ki-67, casual visual estimation (eyeballing) is not recommended; manual counting using printed images is advocated {2267}.

Haut Grade / G3

Comment quantifier en 2017? Idem 2010, petits changements:

- Ki-67: >500 cellules; hot-spots; cut-off 3% (pour inclure les 2, xxx); compte sur image imprimée; donner le chiffre exact dans nos CR+++
- Mitoses: 50HPF (10mm²), rapporté à 10HPF/2mm²

Recommandation: compter sur une image imprimée
(meilleure reproductibilité, meilleure évaluation des cellules non marquées)



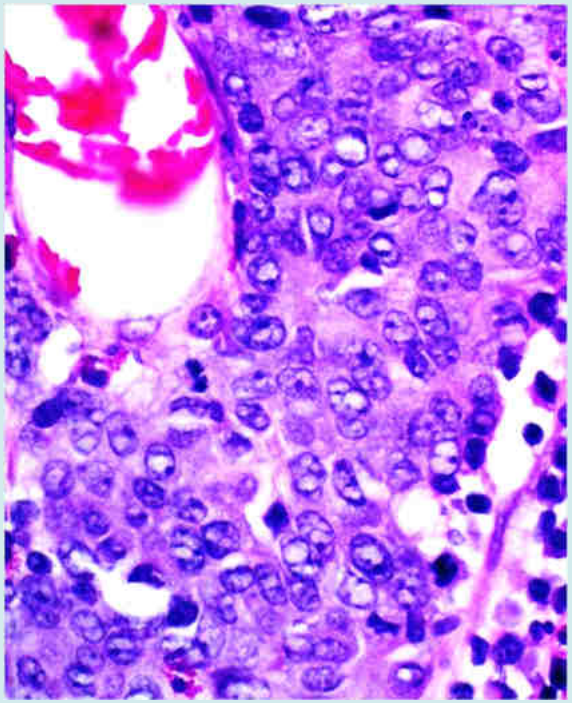
Mod Pathol. 2015 May ; 28(5): 686–694. doi:10.1038/modpathol.2014.156.

Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies

Michelle D Reid[1,12], Pelin Bagci[2,12], Nobuyuki Ohike[3], Burcu Saka[4], Ipek Erbarut Seven[2], Nevra Dursun[5], Serdar Balci[6], Hasan Gucer[7], Kee-Taek Jang[8], Takuma Tajiri[9], Olca Basturk[10], So Yeon Kong[11], Michael Goodman[11], Gizem Akkas[1], and Volkan Adsay[1]

Mitoses ou Ki-67? les 2 possibles selon l'OMS 2017 mais…

- Mitoses:
  - nécessite grande surface: pas possible sur biopsie
  - parfois difficile (apoptose vs mitose?)
  - varie avec le nombre de cellules/surface
  - évalue mal les hot spot et l'hétérogénéité
- Moins utile que Ki-67: si pbm technique IHC, accessible dès H&E



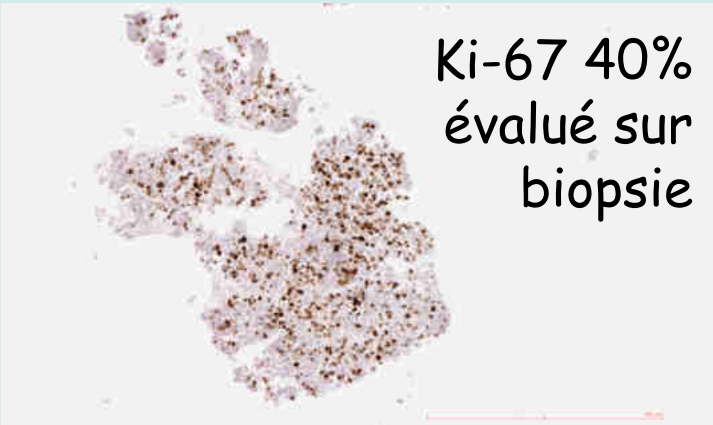
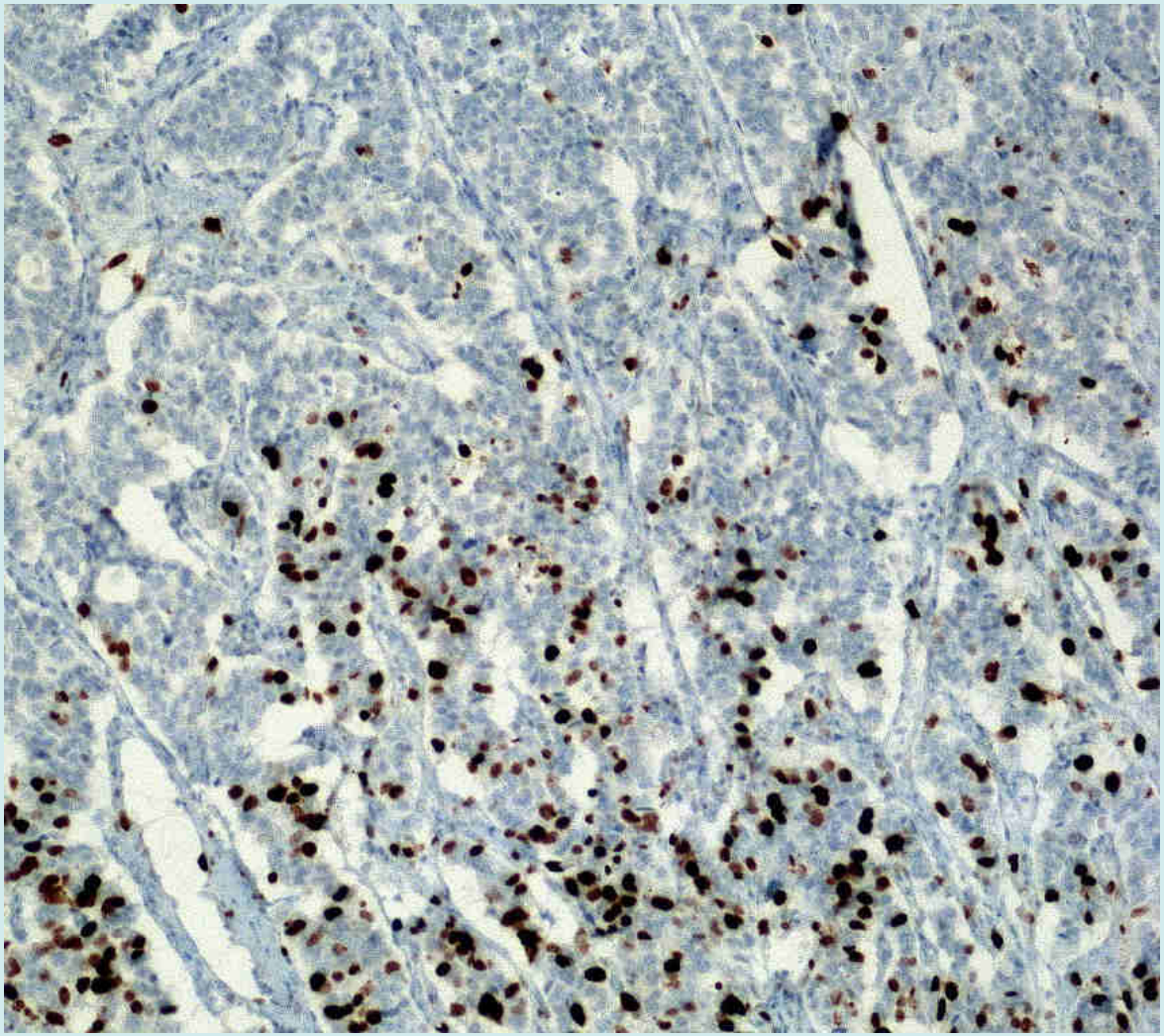


Image JY Scoazec

Perren A et al, Guidelines ENETS 2018, Neuroendocrinology.

Hétérogénéité et « hot spots » mieux évalués avec le Ki-67



3/ Nouveau groupe TNE-G3

Progression possible de TNE G1/G2 à G3

TNE G1, G2 et G3: Même groupe de tumeurs avec des altérations moléculaires/profils communs

Plus fréquent dans les métastases hépatiques au cours de l'évolution de TNE G1/G2

Scarpa A, Nature 2017; Jiao Y, Science 2011

Image J Cros

ORIGINAL ARTICLE

(*Am J Surg Pathol* 2017;41:263–270)

High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology

A Study of 12 Cases

Anne Marie Quinn, PhD, FRCPath, Anshuman Chaturvedi, MD, FRCPath,* and Daisuke Nonaka, MD†‡*

FIGURE 1. Predominantly endobronchial tumor (case 5) (hematoxylin and eosin stain).

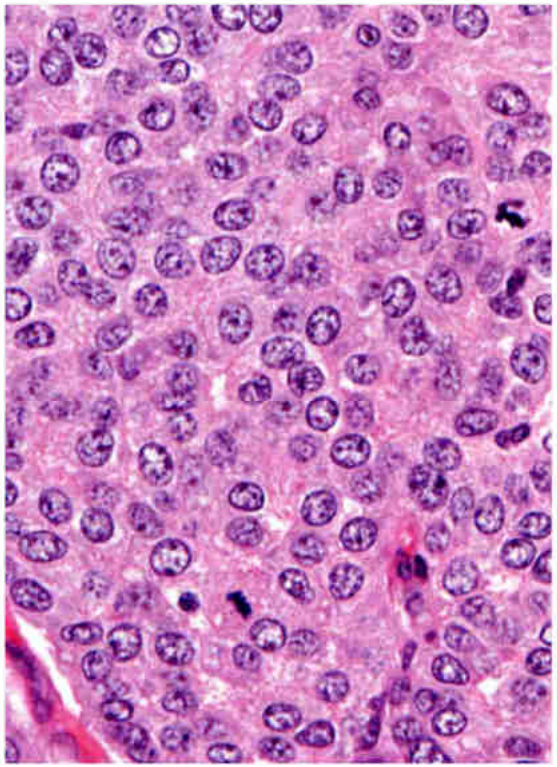
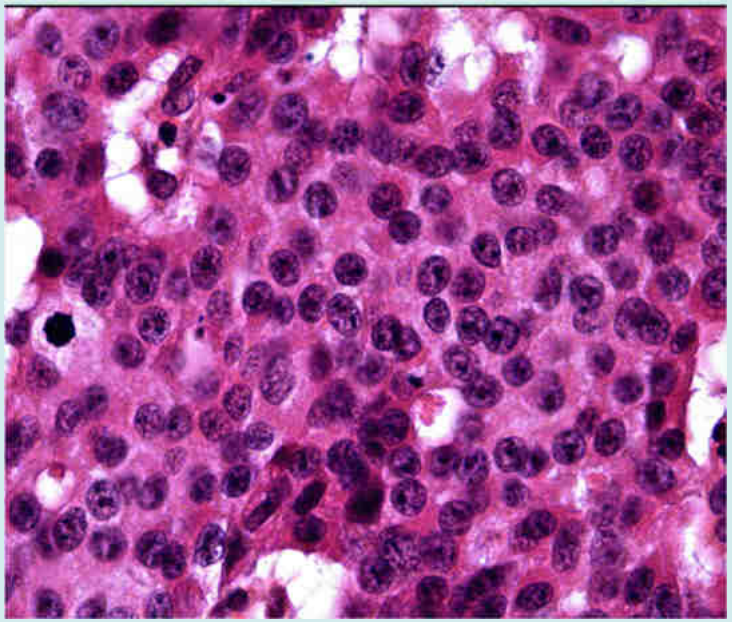
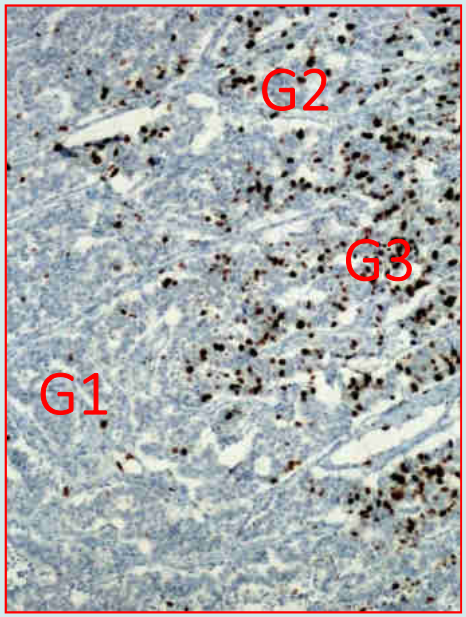


FIGURE 2. Uniform polygonal cells with abundant amphophilic granular cytoplasm, round nuclei, and salt and pepper chromatin. Two mitotic figures are seen (hematoxylin and eosin stain).

Exemple pancréas:
TNE-G2-8% (pT3N1) glucagonome pancréatique réséqué
Récidive à 3 ans: métastases hépatiques qui progressent à l'imagerie, TNE-G3-52%

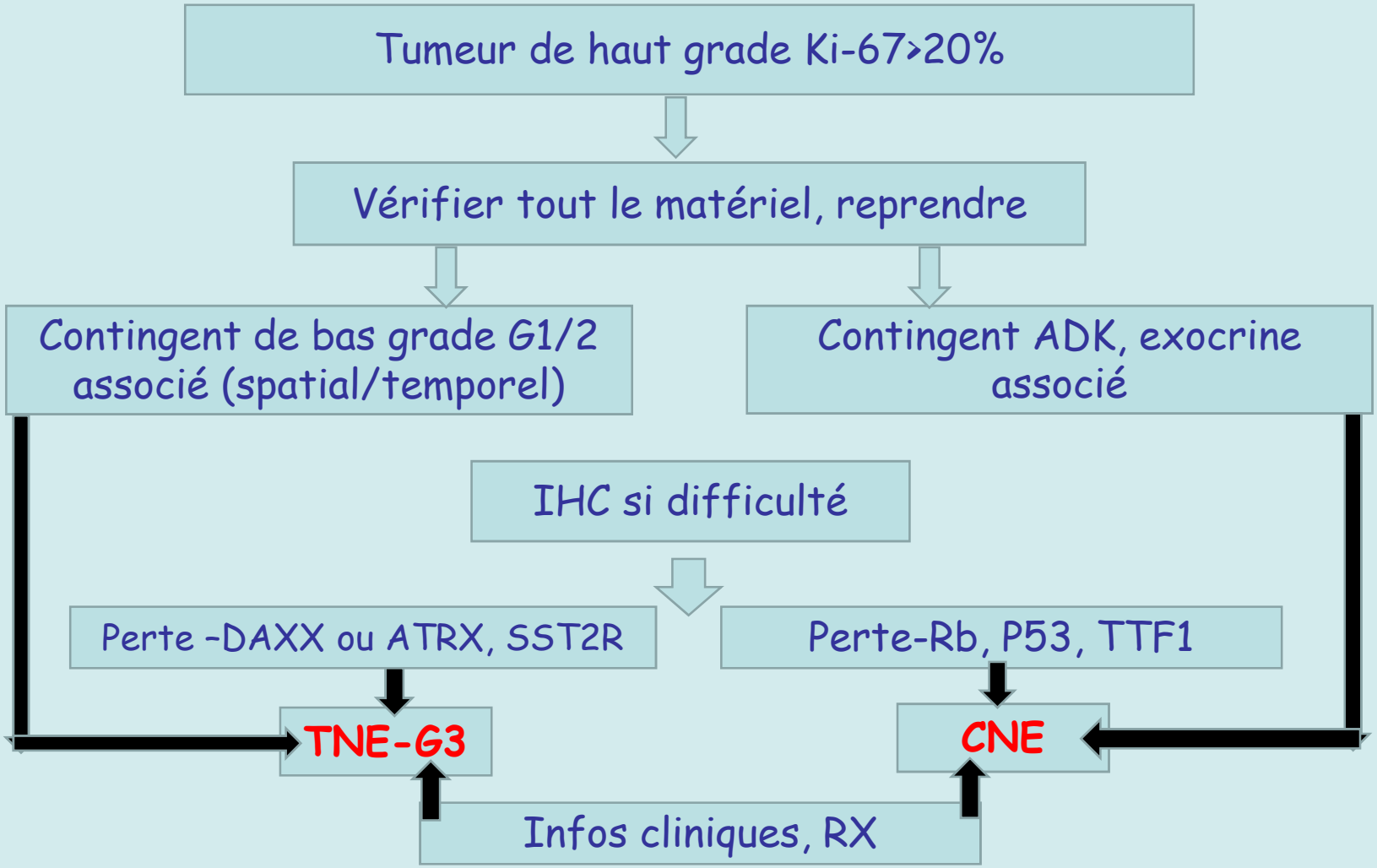




TNE bien différenciée

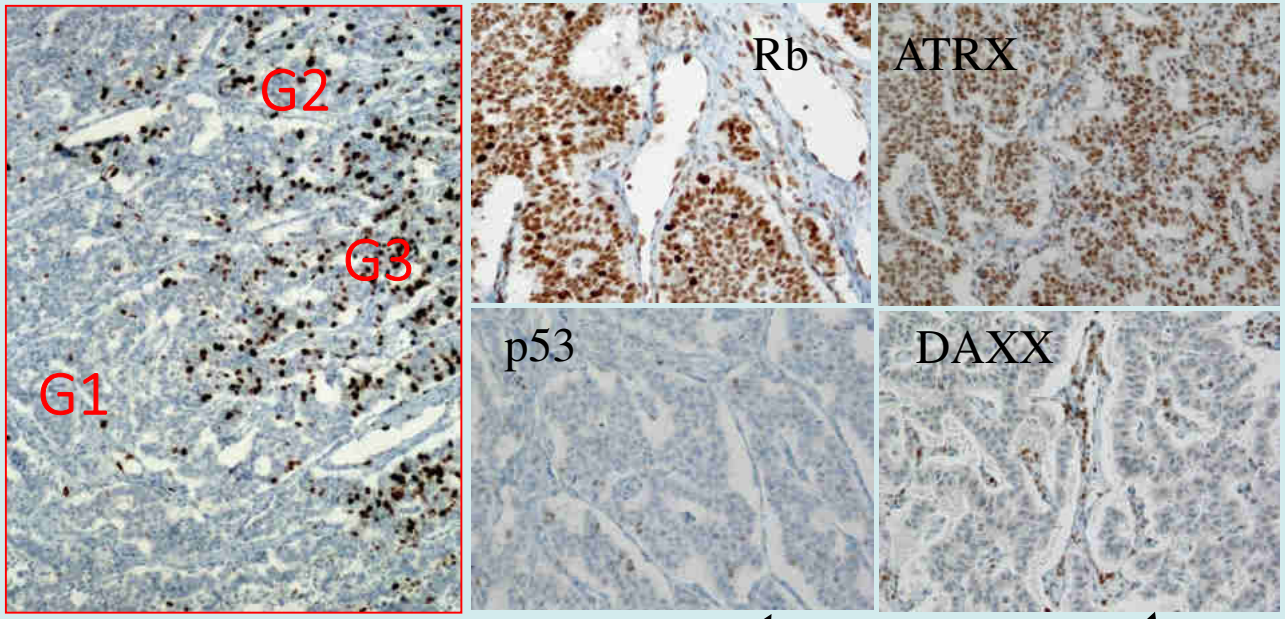
Ki-67 hétérogène

Au sein des tumeurs de haut grade, comment séparer TNE et CNE???
Implications pronostiques et théranostiques



Adapté de Tang LH 2015; recommandé par OMS 2017 dans les grade 3 difficiles

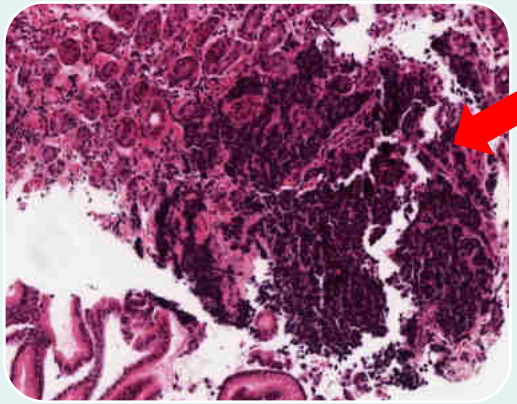
Cas précédent: pas de marqueurs « peu différenciés », conservation des marqueurs « bien différenciés », comme expression glucagon, expression SST2R



Ki-67 hétérogène

Pas de marqueurs de carcinome peu diff (P53 et RB sauvages, TTF1 neg)

Conservation du profil bien diff (perte DAXX)



Cohérent?

Diagnostic définitif:

TNE-G1-G2

TNE-G3++

CNE -pc / gc

MiNEN

HE

Homogène?

Différenciation

Prolifération

Grandes ou petites cellules?

MARQUEURS

NE, non-NE

Ki-67

P53, Rb

autres

Important de comparer HE / IHC

Recommandations pour le compte-rendu:

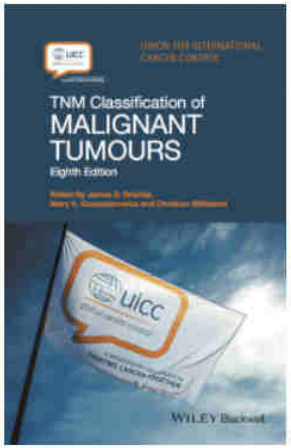
- Arguments diagnostiques
  - Morphologiques **(différenciation+++)**
  - Immunohistochimiques **(chromo/synapto/Ki67)**
- Classification
  - **OMS 2010/2017/2019**
- Grade histologique G1, G2, G3
  - **Valeur absolue** de l'index Ki-67 sur biopsies (mitoses non évaluables sur biopsies)
- pTNM si exérèse
  - UICC 2017 (intégrée dans prochaine OMS 2019)

TNM

2017 TNM (8th édition)

The TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition

James D. Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor)



The TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, published in 2016, provides the latest, internationally agreed-upon standards to describe and categorize cancer stages and progression. It contains important updated organ-specific classifications that oncologists and other professionals who manage patients with cancer need can use to accurately classify tumours for staging, prognosis and treatment.

For errata to the UICC TNM 8th edition click here.

The changes between the 7th and 8th editions have been updated with the corrections. Find out here.

Order your copy now (UICC Members have a discount on Wiley Publications).

TNM Online and **smartphone application** for both Android and iOS are available on www.wileyanduicc.com

Pas incluse dans l'OMS 2017, sera incorporée dans OMS 2019

- Attention les carcinomes peu différenciés sont classés avec les tumeurs exocrines
- Ganglions: Modifié pour jéjunum/ileon
  - N1 <12 regional LN
  - N2 12 or more regional LN and/or mesenteric mass>2cm
- Métastases: M1= métastases à distance
  - M1a Hepatic only
  - M1b extrahepatic only
  - M1c hepatic and extrahepatic

Conclusion: utiliser les classifications OMS -TNM dans nos CR

- Classification 2017 pour le pancréas, critères seront repris dans la prochaine OMS digestive
- Attention au groupe des TNE-G3: impact+++ pour la prise en charge du patient
- Important
  - Donner la valeur précise du Ki-67
  - Séparer TNE et CNE
  - Rechercher un composant exocrine (MiNEN)
- S'aider
    - Evolution clinique, localisation, imagerie
    - Relecture TENpath
    - Nouveaux outils en cours d'évaluation: p53, Rb, autres…
- Futur: étudier les caractéristiques moléculaires chez les patients inclus dans des études prospectives

Une classification commune, mais quelques particularités liées aux différents sites digestifs:

Estomac

TNE de l'estomac:
Attention au contexte+++

Diagnostic

+

Classification OMS / TNM

+

Type 1 à 4

TNE gastriques: 4 types

(types 1 et 3 sont les + fréquents; leur pronostic est différent)

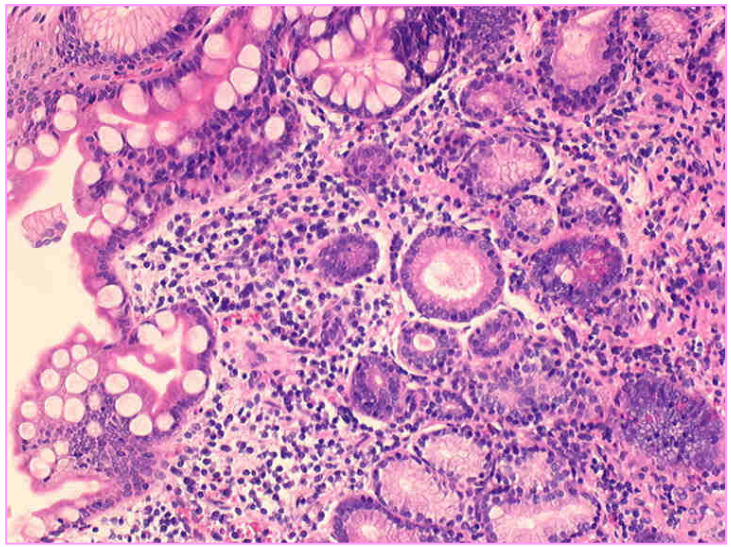
- Tumeurs avec hypergastrinémie, multiples, fundiques hyperplasie ECL
  - Tumeurs de **type 1** :>80%; fundiques, gastrite chronique fundique auto-immune (Biermer); bénignes
  - Tumeurs de **type 2**: rares; fundiques, contexte gastrinome et NEM1 avec gastropathie hypertrophique; bénignes.
- Tumeurs de **type 3**, sporadiques
  - 10-20%; surtout fundiques, ou antrales; solitaires; agressives
- Tumeurs de **type 4**
  - Carcinomes peu différenciés.

Critères anatomo-pathologiques accessibles et à analyser+++ lors de l'analyse de la biopsie/résection:

- Différenciation, grade et stade: IDEM
- Localisation de la tumeur: antre ou fundus
  - Toujours avoir la description de l'endoscopiste
  - Attention en cas de tumeur antro-fundique
- Aspect de la muqueuse gastrique à distance
  - Gastrite chronique? Helicobacter pylori
  - Métaplasie intestinale?
  - Hypertrophie muqueuse?

Déterminer le type de TNE
Type 1, 2, 3 ou 4

3 questions pour le pathologiste

Différenciation?

- **Peu Diff** — Type 4
- **Bien Diff** → **Localisation?**
  - **Antre** — Type 3
  - **Fundus** → **Histologie muqueuse non tumorale?**
    - **GF auto-immune** — Type 1
    - **G Hypertrophique** — Type 2
    - **Normal** — Type 3