

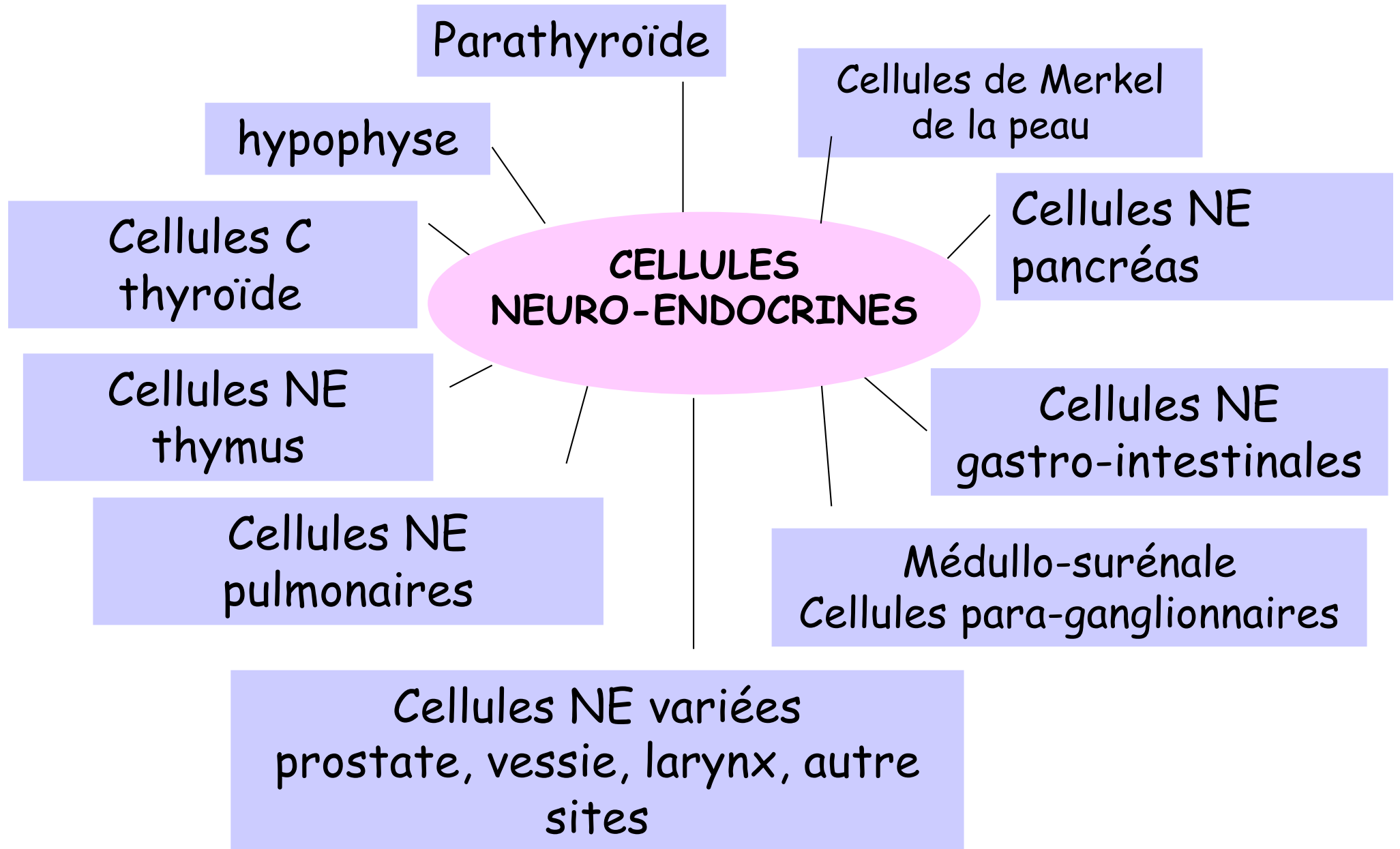
Classifications anatomopathologiques des TNE

Pr Aude Marchal

CHU Reims



SYSTEME NEUROENDOCRINE DIFFUS



TNE digestives (gastro-entéro-pancréatiques)

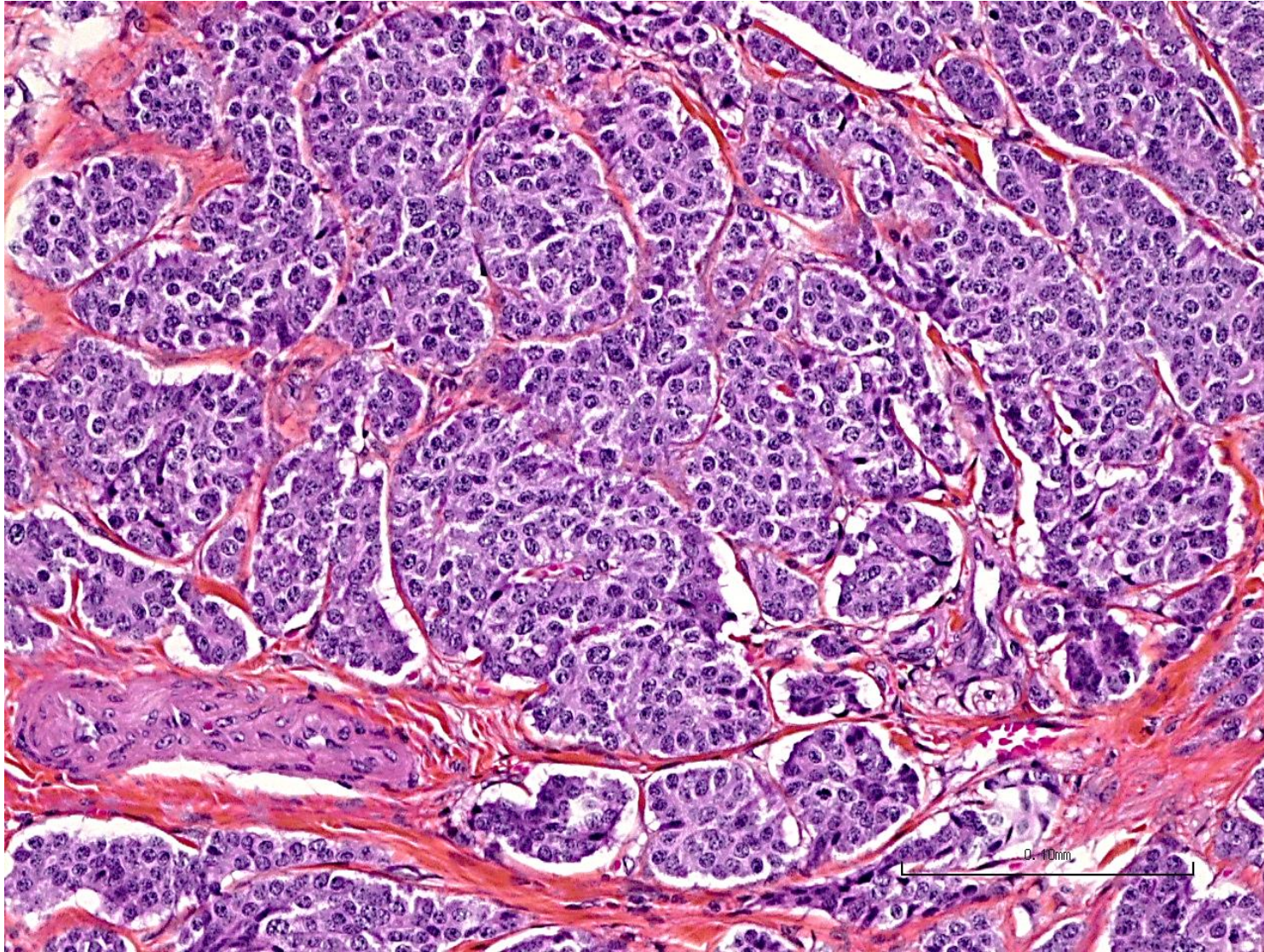
- Digestif : 70 % des TNE :
 - Iléon : 28%
 - Colon <10%
 - Rectum 20-25%
 - Appendice 19%
 - Pancréas 8%
 - Estomac 9% (30% Japon?)
 - Œsophage <1%
- Thoracique : 25 %

Démarche diagnostic et classification des TNE digestives

- Diagnostic :
 - Identifier la nature neuroendocrine de la tumeur
 - Caractéristiques morphologiques
 - Immunohistochimie: Chromogranine + synaptophysine +
 - Evaluation de facteurs histopronostiques
 - Evaluer la différenciation
 - Grader: évaluation la prolifération
 - Immunohistochimie : Ki-67
 - Morphologie : mitoses
 - Stadifier : évaluation du stade
- } OMS
} TNM

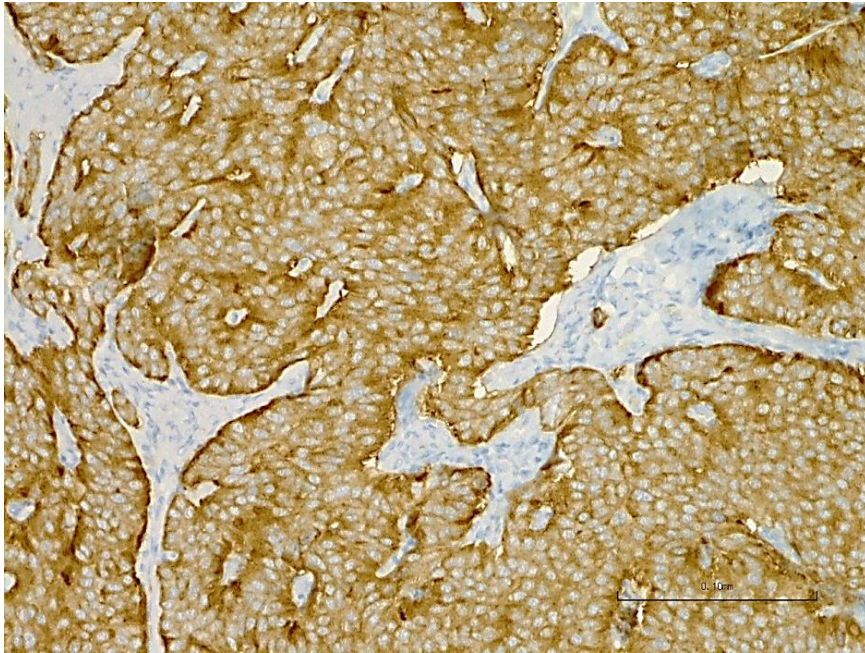
DIAGNOSTIC

Morphologie

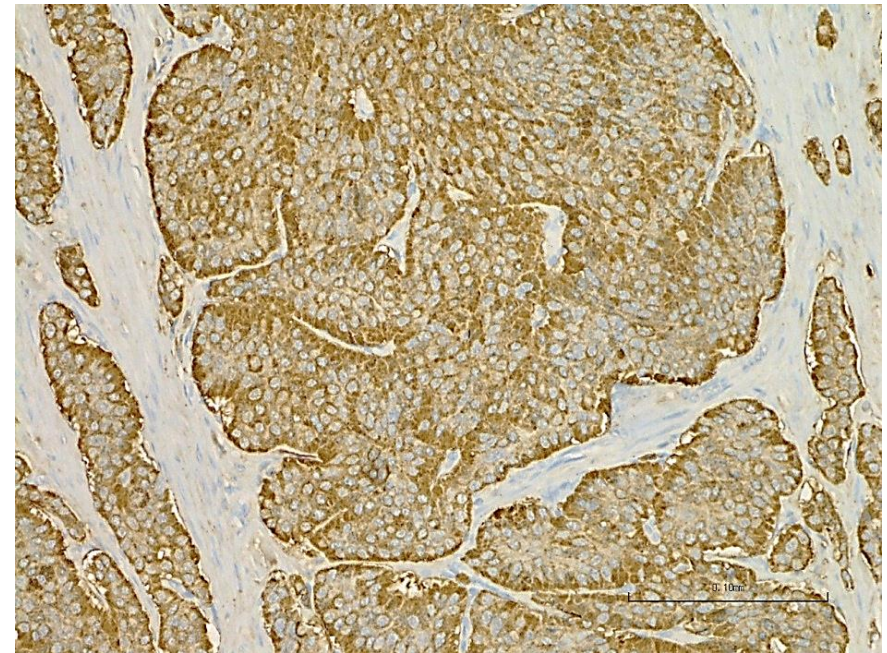


HES x40

Mise en évidence de la différenciation neuro-endocrine en immunohistochimie



Synaptophysine

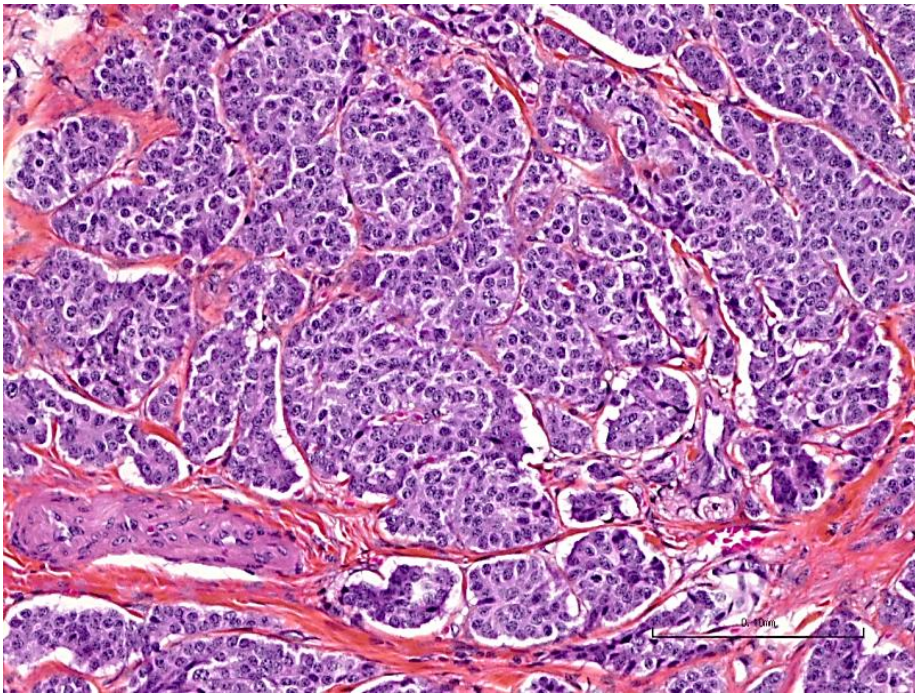


Chromogranine A

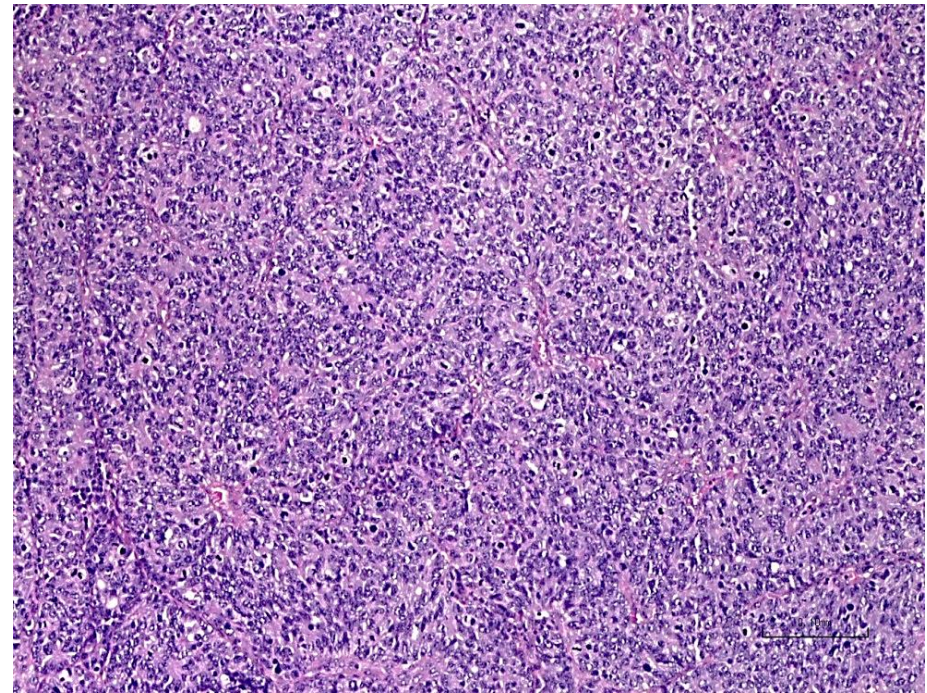
FACTEURS HISTOPRONOSTICS

Différenciation

- Critère pronostique majeur : indication chirurgie ou chimiothérapie

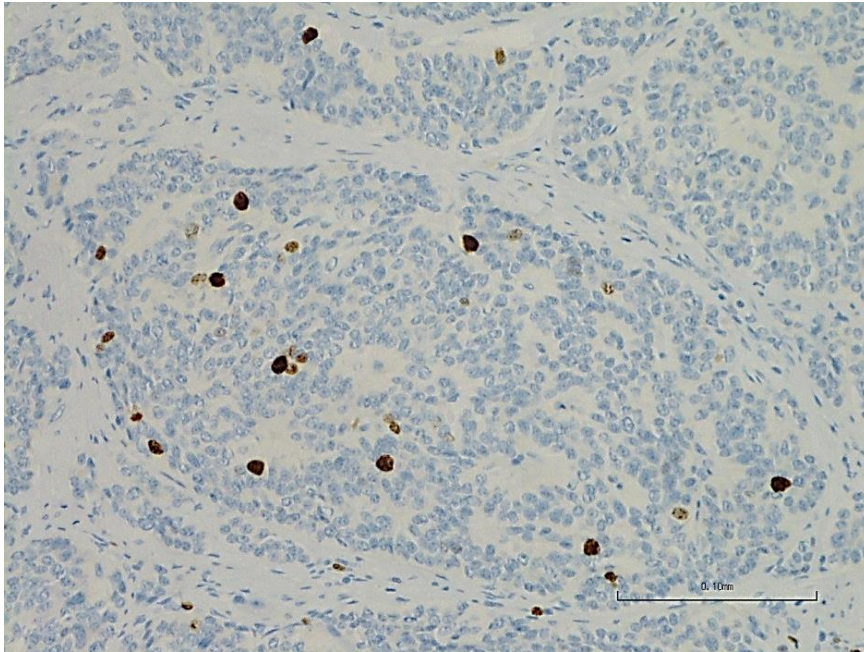


Bien différencié

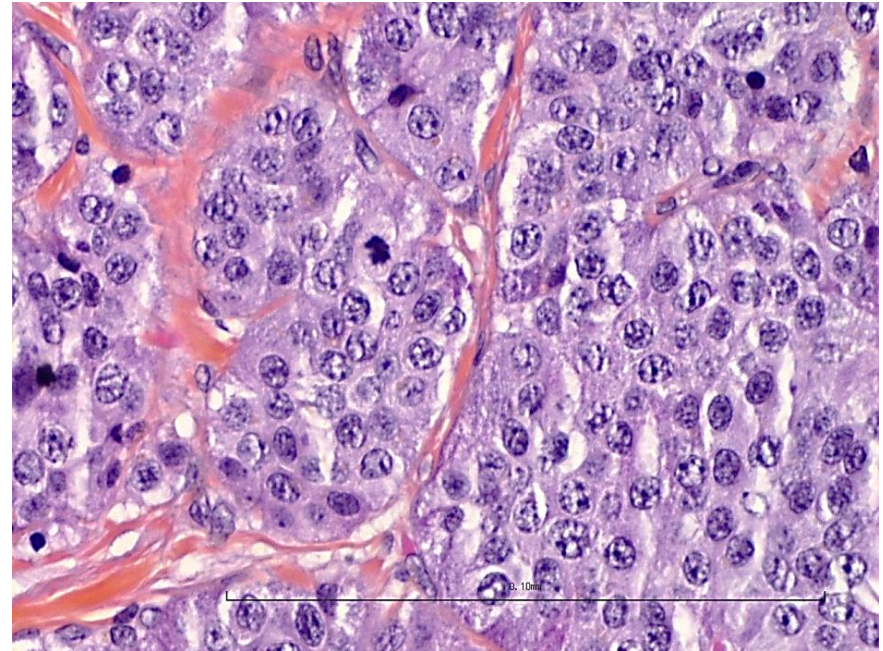


Peu différencié

Prolifération



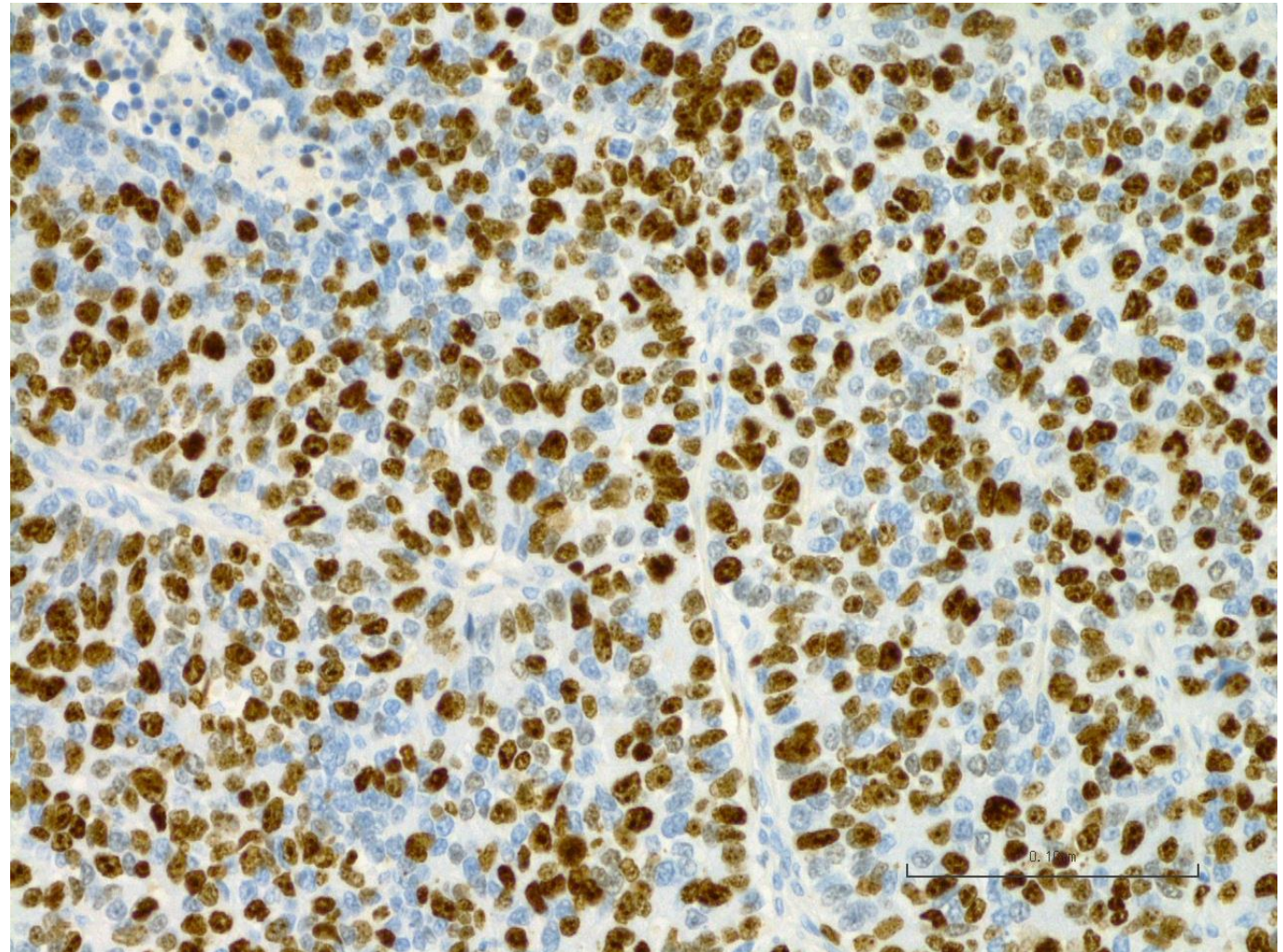
Indice de prolifération : Ki-67 en immunohistochimie



Mitoses sur colorations standard HES

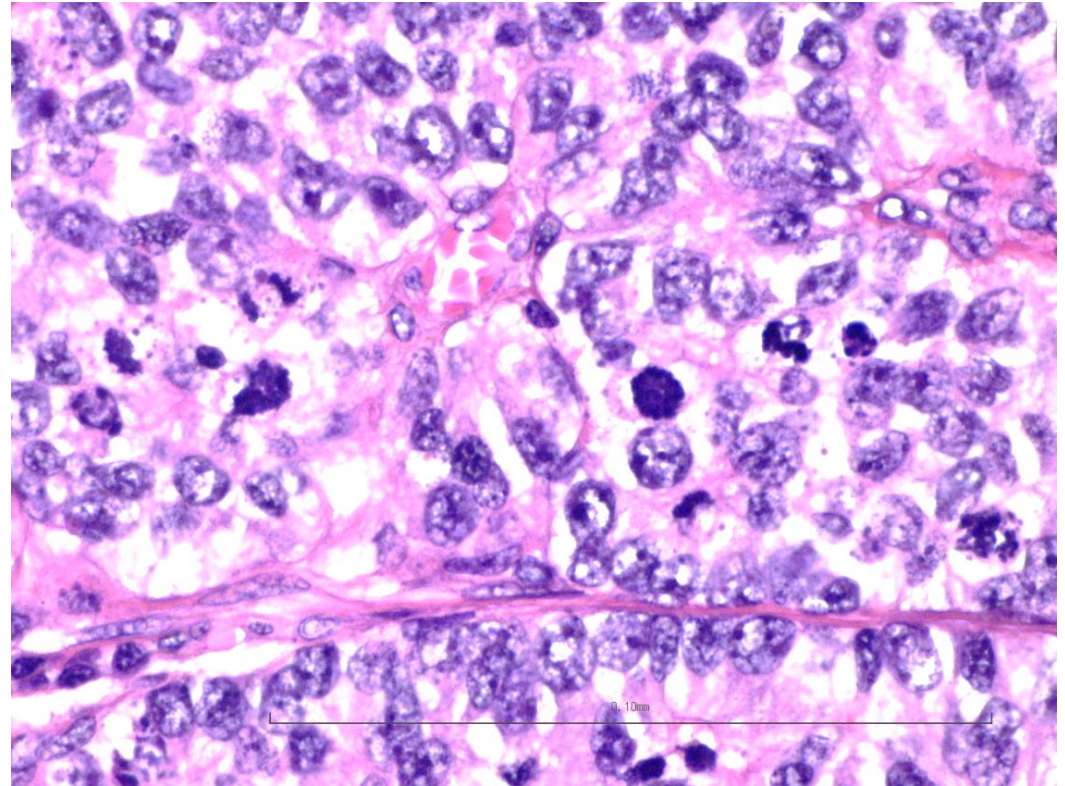
Quantification Ki-67

- >500 cellules;
- hot-spots;
- compte sur image imprimée;
- donner le chiffre exact dans les comptes rendus



Compte des mitoses

- Nécessite une grande surface: pas possible sur biopsie
- Mitoses : 50CFG (de 0.2 mm²), rapporté à 10CFG soit surface de 2 mm²
- Parfois difficile (apoptose vs mitose?)
- Evaluate mal les hot spot et l'hétérogénéité
- Moins utile que Ki-67: IHC parfois meilleur que HES



Classifications OMS

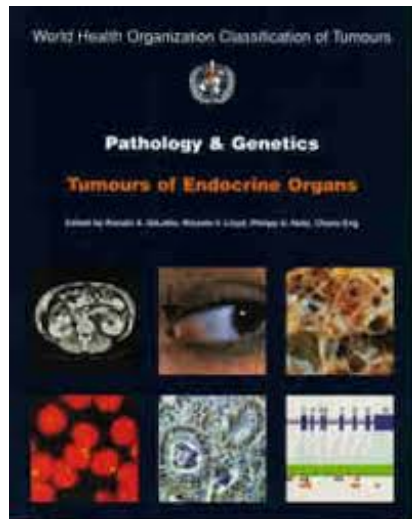


2004
Pancréas

2010
Digestif incluant
pancréas

2017
Pancréas

2019
Digestif



TNE gastro-entéro-pancréatiques: classification OMS 2010

- Tumeur neuroendocrine, G1
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique <2 et index Ki-67 $\leq 2\%$
- Tumeur neuroendocrine, G2
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki-67 3-20%
- Carcinome neuroendocrine
 - Morphologie peu différenciée
 - Type à petites cellules
 - Type à grandes cellules
- Carcinome mixte adéno-neuroendocrine (MANEC, *Mixed Adeno-NeuroEndocrine Carcinoma*)

TNE pancréatiques et gastro-intestinales: classification OMS 2017/2019

- 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
 - Type à petites cellules
 - Type à grandes cellules
- Tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrine (MiNEN, *Mixed NeuroEndocrine-Non neuroendocrine neoplasm*)

Modifications

- 1/ Différenciation –Critères inchangés
 - Pas de moyennement différencié ++
 - TNE= bien différencié / CNE=peu différencié
- 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)
- 4/ MANEC deviennent MiNEN
 - Même définition (30%); MiNEN plus adapté à cette définition

MiNEN

Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms

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.

STADE

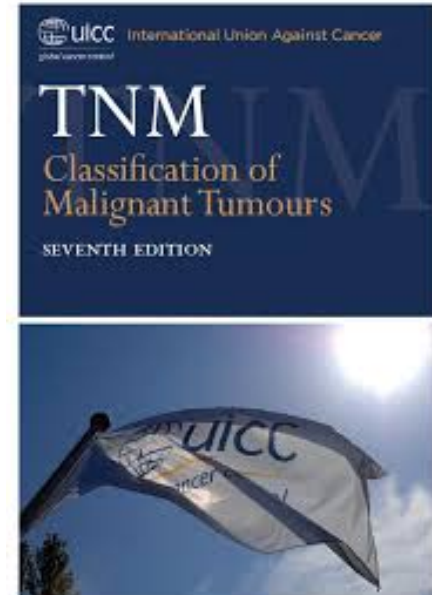
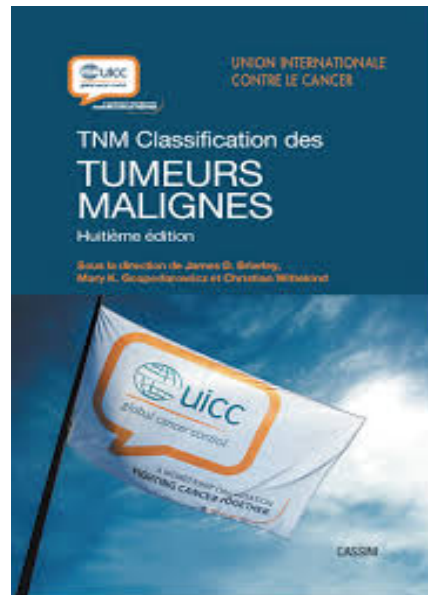
TNM



2007
ENETS TNM

2010
UICC/AJCC TNM
7^{ème} édition

2017
UICC/AJCC TNM
8^{ème} édition



TNM UICC 2017, 8 ^{ème} Edition, d'après [UICC 2017]						
	Estomac	Ampoule de Vater, Duodénum	Intestin grêle (jéjunum, iléon)	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable					
T0	Pas de tumeur identifiable					
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm (T duodénale) T≤1 cm et confinée au sphincter d'Oddi (T ampullaire)	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas*, <2 cm	T≤2 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T envahit musculéuse ou T>1 cm (T duodénale) T infiltre la sous-muqueuse ou la musculéuse duodénale	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas* , 2-4 cm	T >2-4 cm	T envahit musculéuse ou T>2 cm avec invasion de la muqueuse ou sous-muqueuse
T3	T envahit sous-séreuse	- T envahit pancréas ou tissu adipeux péripancréatique	T envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)	T limitée au pancréas* , >4 cm ; ou envahit duodénum ou cholédoque	T >4 cm ou T infiltre sous-séreuse ou mésoappendice	T envahit sous-séreuse
T4	T envahit le péritoine ou organes / structures adjacents	T envahit péritoine ou d'autres organes	T envahit la séreuse ou autres organes / structures adjacents	T envahit organes adjacents (estomac, rate, colon, surrénale) ou les gros vaisseaux (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure)	T perfore le péritoine ou infiltre organes adjacents (sauf tube adjacent)	T envahit péritoine ou organes / structures adjacents

- TNE pancréatiques bien différenciées

	UICC 2010	UICC 2017
T1	limitée au pancréas, <2 cm	limitée au pancréas, <2 cm
T2	limitée au pancréas, >2 cm	limitée au pancréas, 2-4 cm
T3	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 gros vaisseaux adjacents	perforation du péritoine viscéral ou invasion des organes ou des structures adjacentes

- CNE pancréatiques peu différenciées
 - Même TNM que les adénocarcinomes pancréatiques

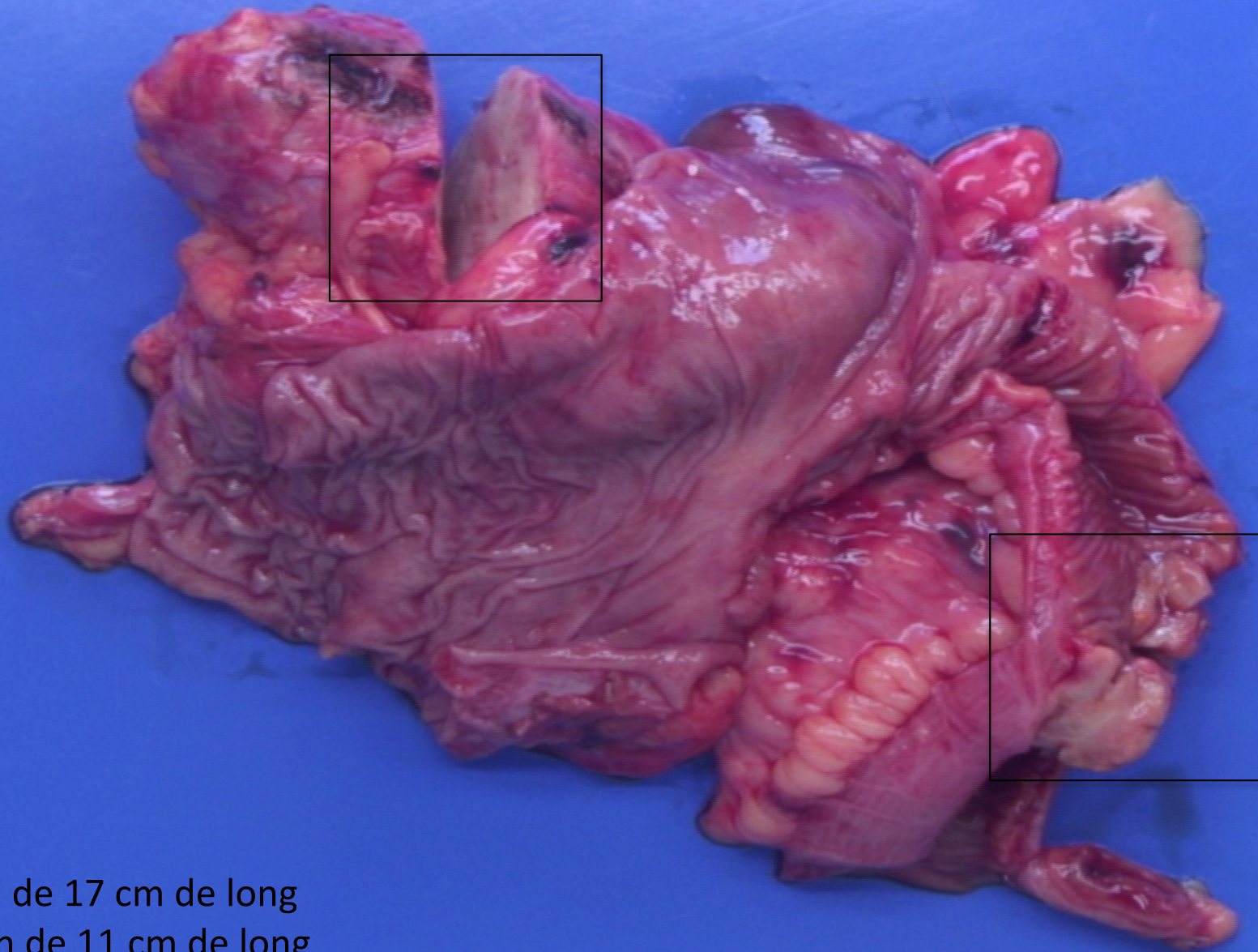
- TNE du tractus digestif
 - Métastases:
 - M1= métastases à distance
 - M1a uniquement hépatique
 - M1b uniquement extra-hépatique
 - M1c hépatique et extra hépatique
- TNE jéjunum/ileon
 - N ganglions lymphatiques régionaux
 - N0 : Absence de métastase ganglionnaire.
 - N1 : < 12 métastases ganglionnaires sans masse mésentérique de plus de 2 cm de grand axe
 - N2 : \geq 12 métastases ganglionnaires et/ou présence d'une masse mésentérique de plus de 2 cm de grand axe

EN PRATIQUE...

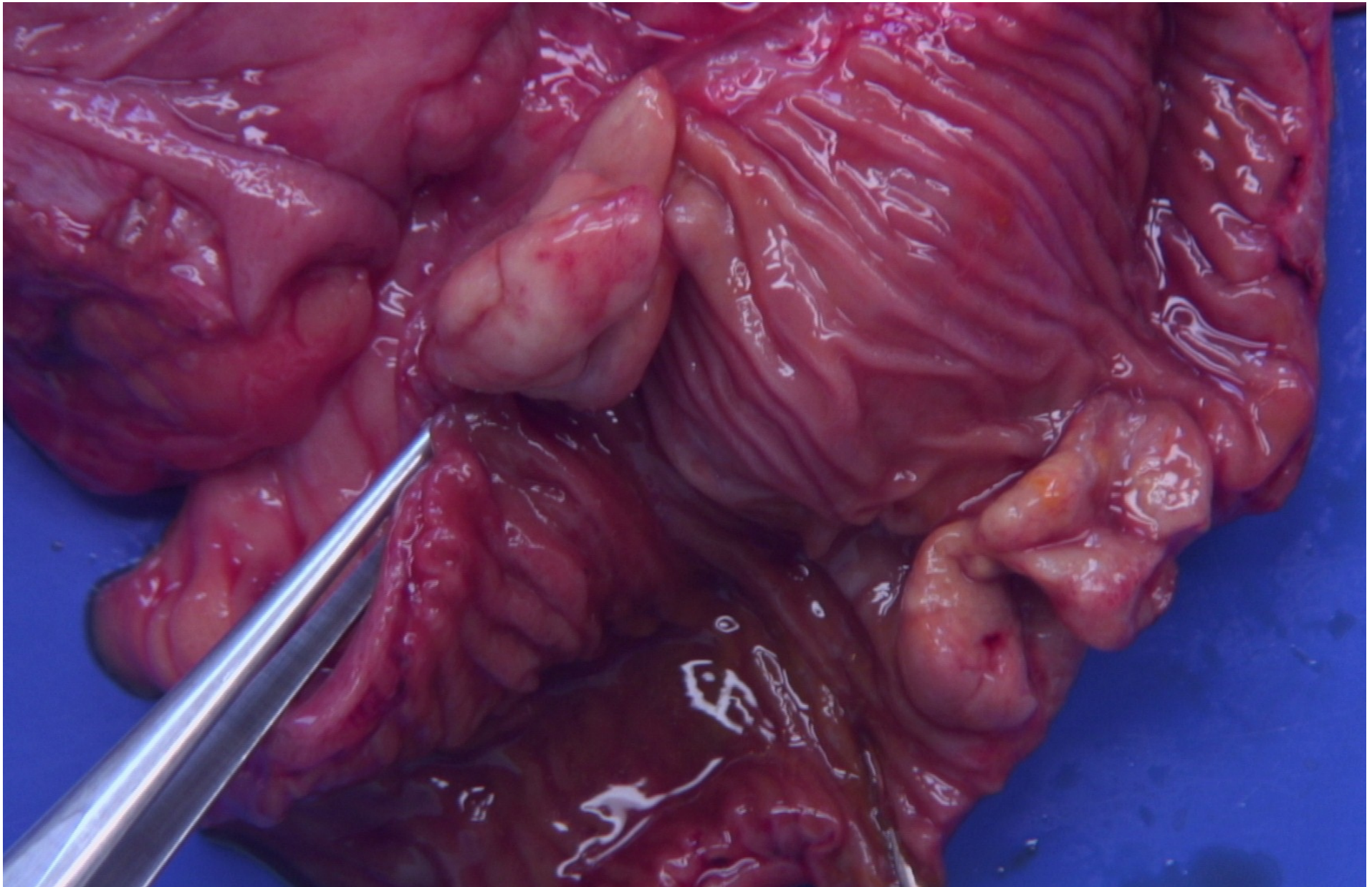
Monsieur M, 51 ans

- Opéré pour une masse mésentérique de 5 cm de grand axe. Scintigraphie à l'octréoscan : fixation intense au niveau de la masse et au niveau du grêle.
- Tableau très évocateur d'une TNE de l'intestin grêle

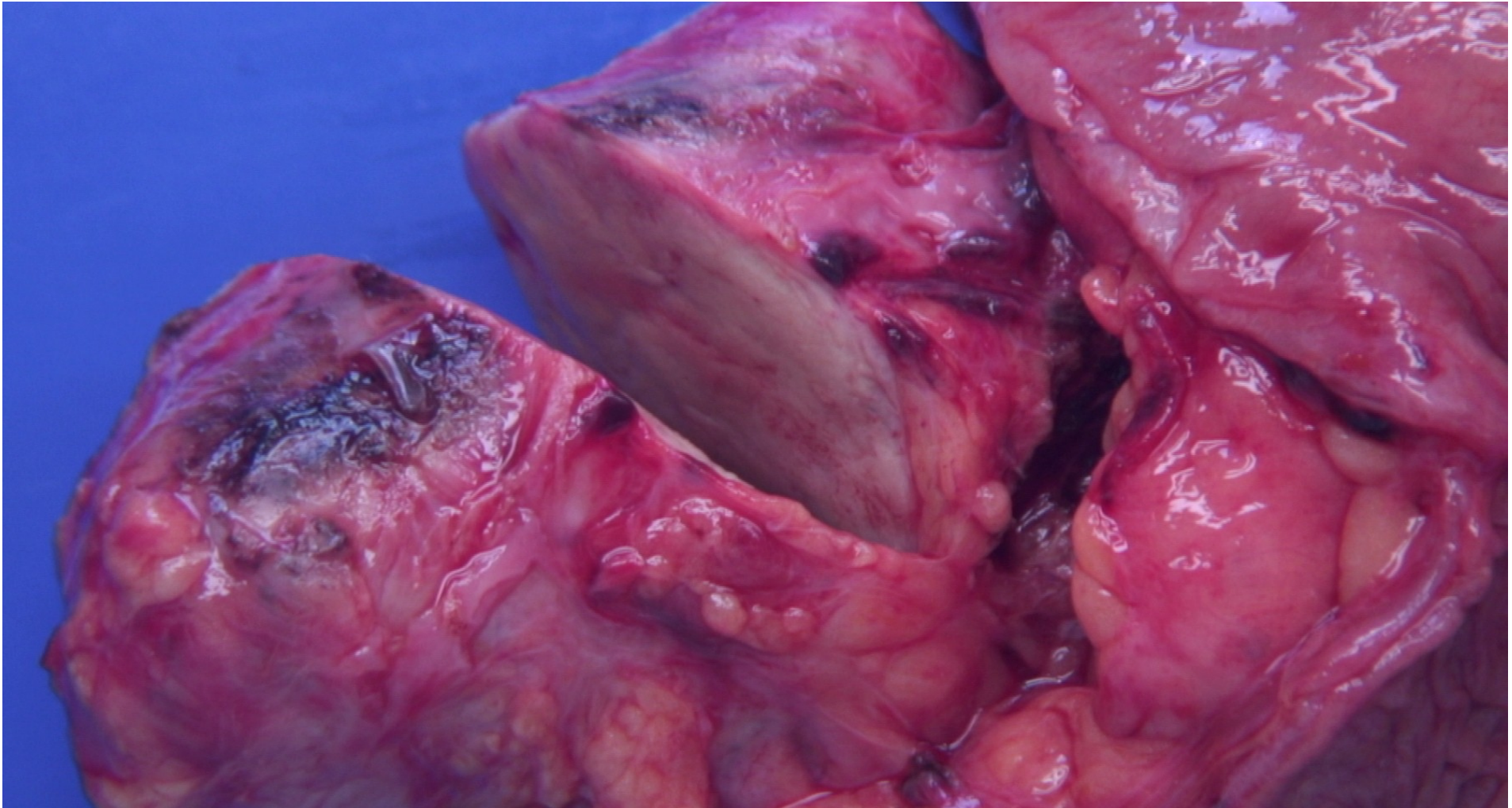
Macroscopie



Iléon de 17 cm de long
Colon de 11 cm de long

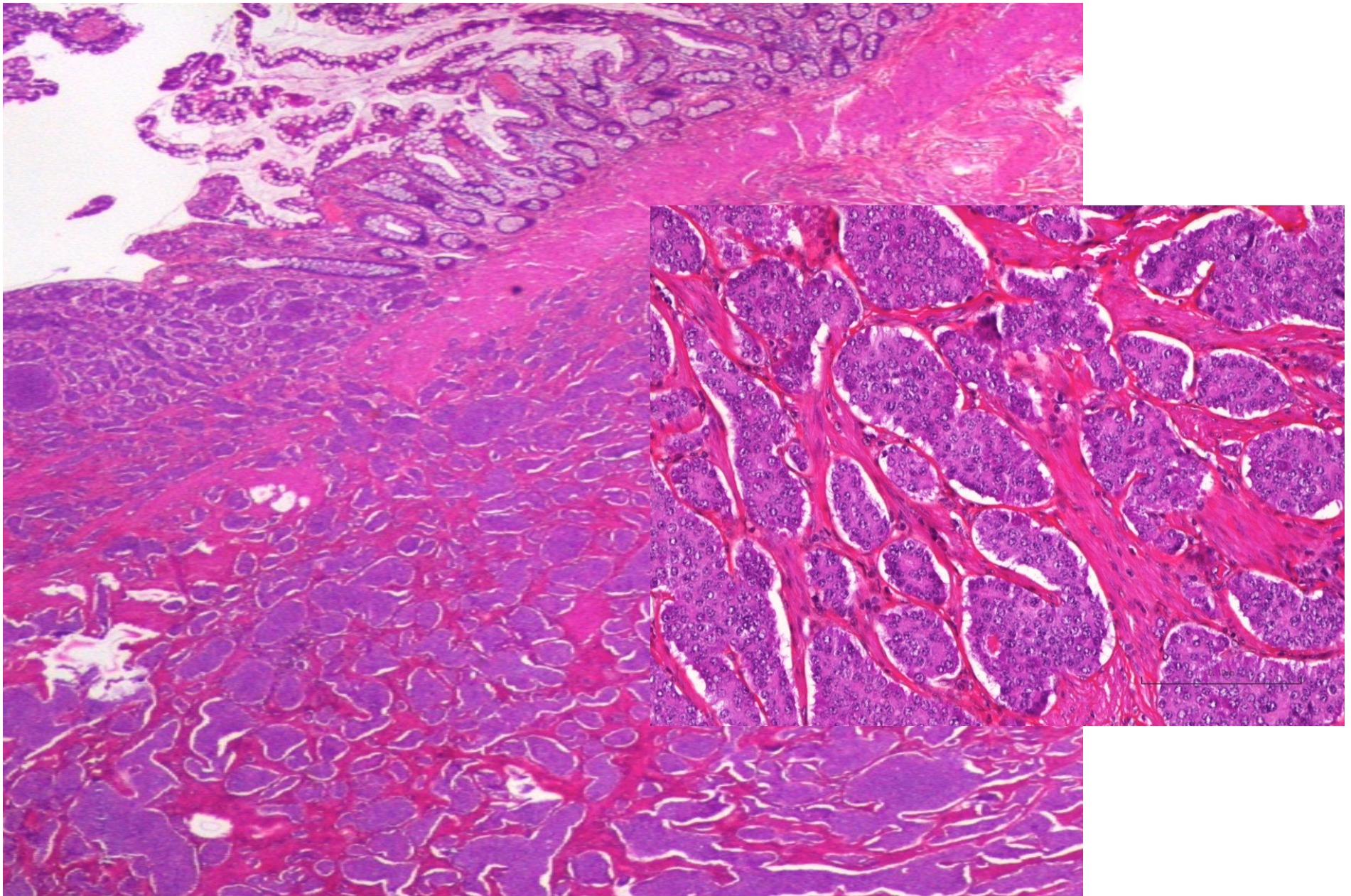


Tumeur iléale beige, charnu, polypoïde de 3 x 2 x 2 cm

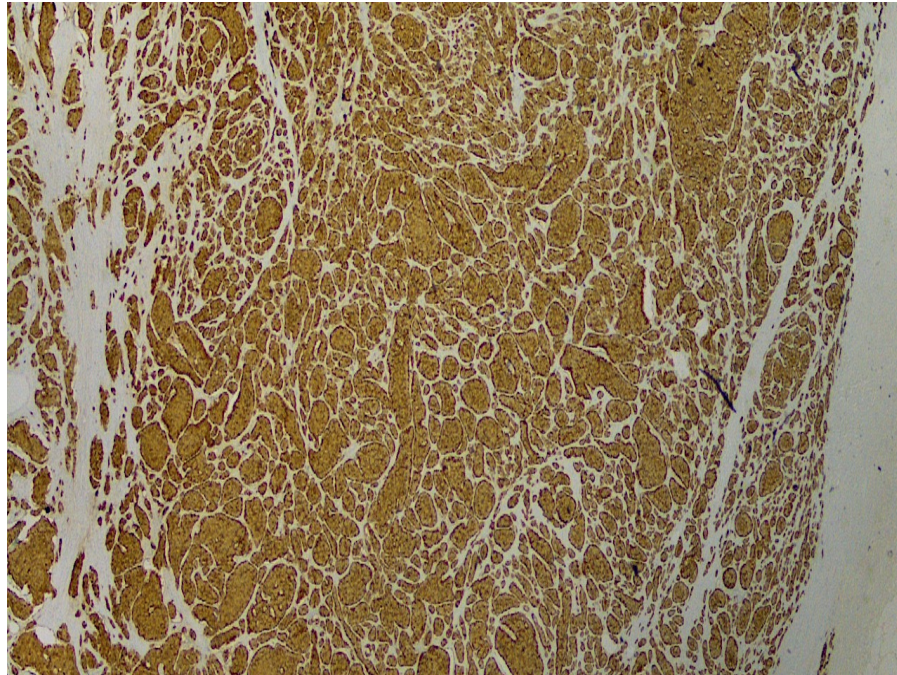


Masse mésentérique de 9 x 6 x 4 cm, d'aspect beige charnu.

Tumeur iléale



Différenciation neuro-endocrine



Chromogranine A +



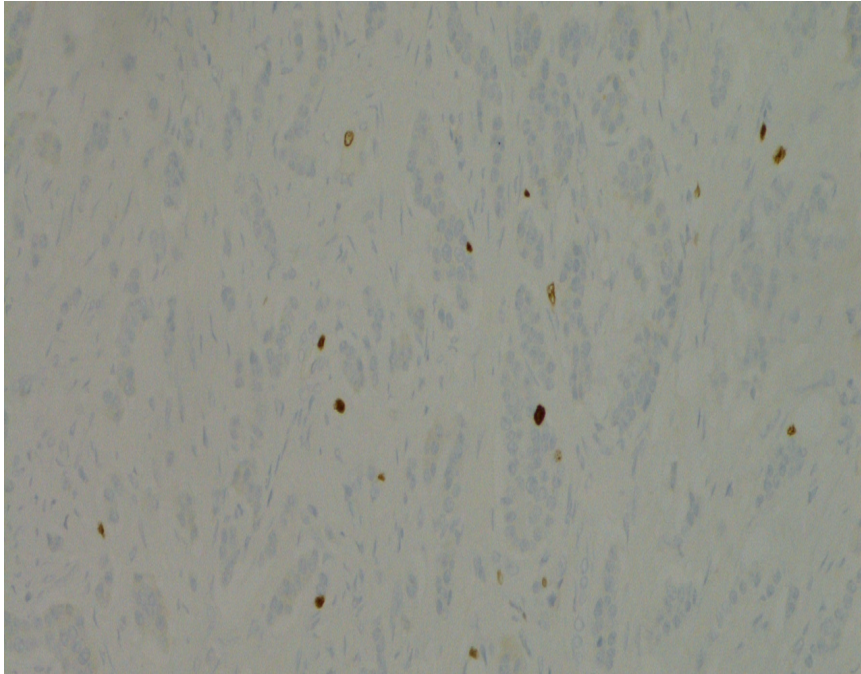
Synaptophysine +

HES : Aspect morphologique bien différencié

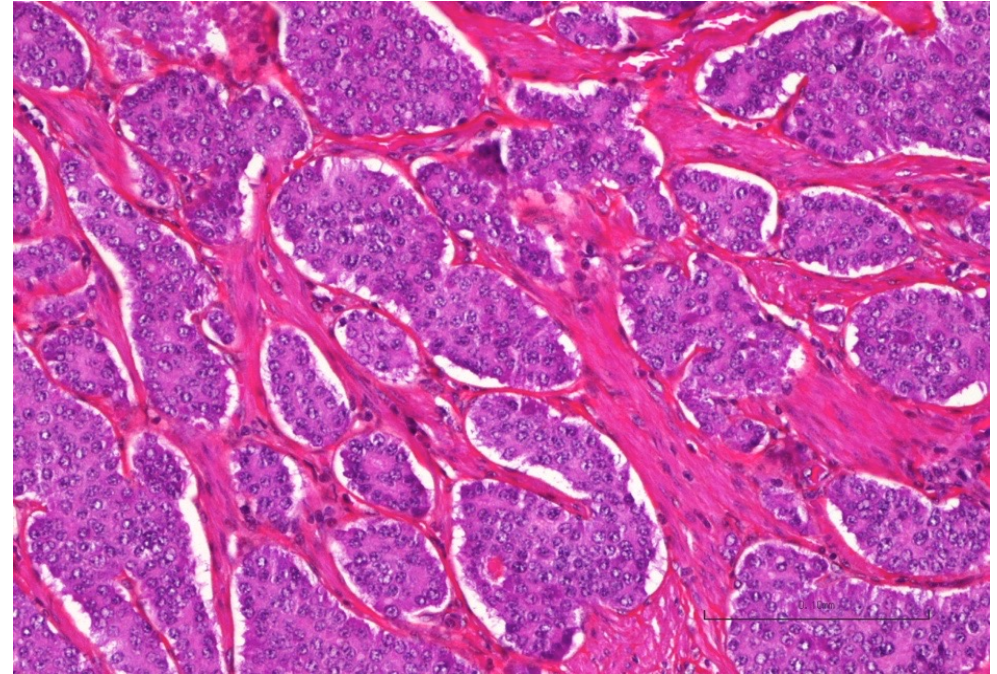


Tumeur neuro-endocrine bien différenciée

Grading : évaluation de la prolifération



Ki-67 : % de cellules tumorales
marquées : 5 %

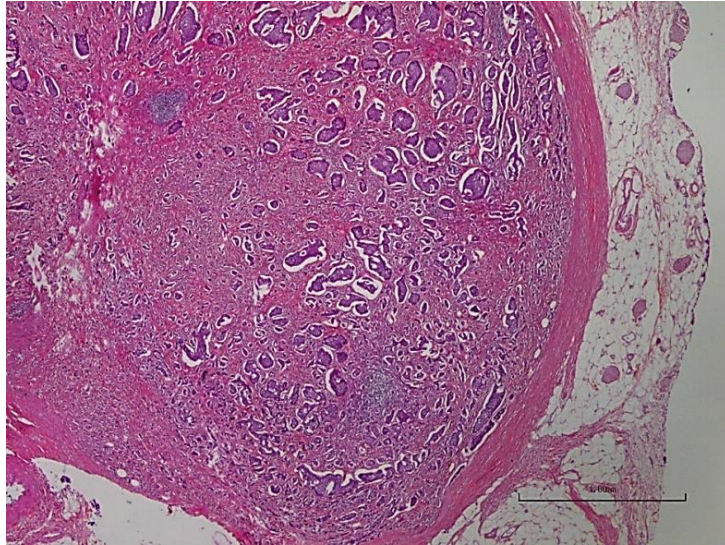


Comptage des mitoses : 4 pour 10 CFG

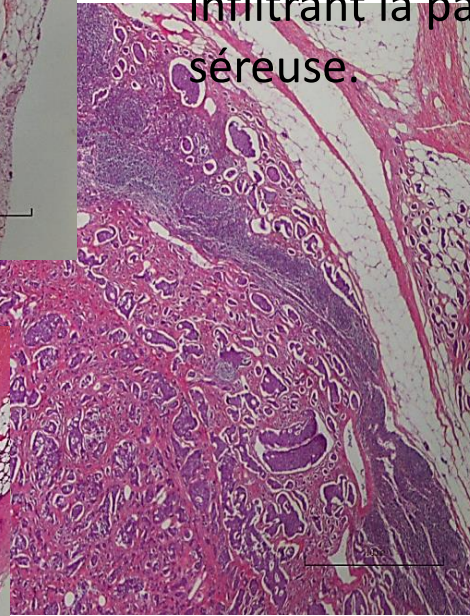
- Tumeur neuroendocrine, G1
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique <2 et index Ki-67 <3%
- Tumeur neuroendocrine, G2
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki-67 3-20%
- Tumeur neuroendocrine, G3
 - Morphologie bien différenciée
 - Index mitotique >20 et/ou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

Stade de la maladie : TNM

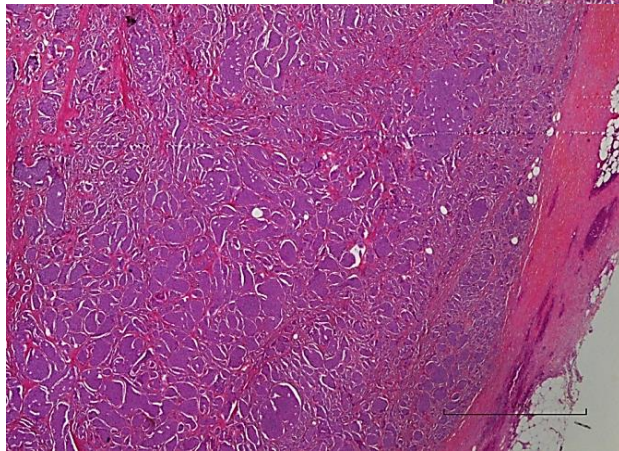
T



Taille de la tumeur et infiltration de la paroi iléale : tumeur de 3 cm de grand axe, infiltrant la paroi jusqu'à la sous-séreuse.



N



3 ganglions lymphatiques infiltrés et une masse mésentérique tumoral de 9 cm de grand axe

Masse mésentérique

Ganglion lymphatique

TNM 8^{ème} édition

➤ T extension tumorale

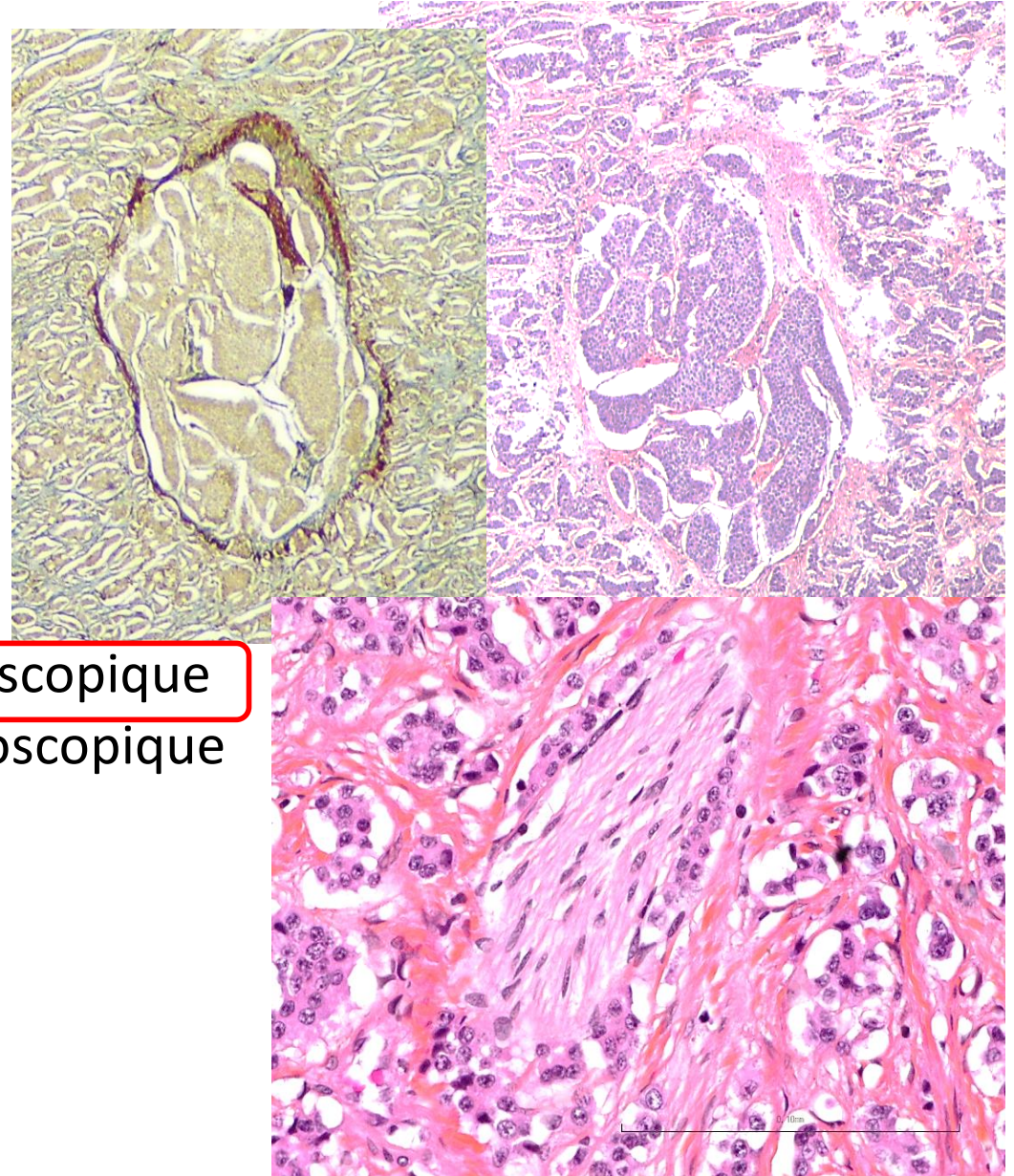
- T1 : Tumeur ≤ 1 cm envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse.
- T2 : Tumeur > 1 cm ou envahissant la musculature.
- T3 : Tumeur envahissant la sous-séreuse (respect de la séreuse)
- T4 : Tumeur envahissant la séreuse ou d'autres organes ou structures adjacentes.

➤ N ganglions lymphatiques régionaux

- N0 : absence d'infiltration ganglionnaire.
- N1 : < 12 métastases ganglionnaires sans masse mésentérique de plus de 2 cm de grand axe.
- N2 : ≥ 12 métastases ganglionnaires et/ou présence d'une masse mésentérique de plus de 2 cm de grand axe.

Descripteurs optionnels de la classification TNM

- Invasion Lymphatique (L)
 - LX : non évaluable
 - L0 : Absence
 - L1 : Présence
- Invasion Veineuse (V)
 - VX : non évaluable
 - V0 : Absence
 - V1 : invasion veineuse microscopique
 - V2 : invasion veineuse macroscopique
- Invasion Périnerveuse (Pn)
 - PnX : non évaluable
 - Pn0 : absence
 - Pn1 : présence



Tumeur résiduelle et état des marges chirurgicales

- RX : non évaluable
- R0 : Pas de tumeur résiduelle
- R1 : Présence d'un résidu tumoral microscopique
- R2 : Présence d'un résidu tumoral macroscopique

Conclusion

- **Tumeur neuro-endocrine bien différencié de grade G2 (OMS 2019)**, développée au niveau iléale.
- Infiltration de la paroi iléale jusqu'à la sous-séreuse (T3).
- Présence d'engainements péri-nerveux (Pn1) et d'invasions veineuses (V1). Absence d'invasion au niveau des vaisseaux lymphatiques (L0)
- Présence de métastases ganglionnaire lymphatiques (3/12) et d'une volumineuse masse mésentérique de 9 cm de grand axe (N2).
- Limites longitudinales en zone non tumorale (R0)
- **Stade pT3N2V1L0Pn1 (R0) selon la 8^{ème} édition TNM.**

Conclusion

- Utiliser les classifications OMS -TNM dans les comptes rendus anatomopathologiques.
- **Classification OMS :**
 - OMS 2017 tumeurs des organes endocrines / OMS 2019 tumeurs de l'appareil digestif
 - Attention au groupe G3 (TNE-G3/CNE) : impact+++ pour la prise en charge du patient
- **TNM :** TNM 8ème édition (2017 UICC/AJCC)