

Base du GTE: Cas cliniques pratiques, déjouer les pièges - anapath , sd fonctionnels , sd de prédisposition, mutations .

JOURNÉE PATIENTS-SOIGNANTS- ARCS 2021

Dr Julien Hadoux
Oncologie endocrinienne Gustave Roussy, Villejuif
Avec l'aide de Galina Jepiral

08/10/2021 10h45-11h45



Sommaire

1. **Différence TNE vs CNE et grade (Mme Sem Sophie, mme Jam)**
2. **Sécrétion hormonale et syndrome fonctionnel**
3. **Mutations germinales vs somatiques**
4. **Ki67, hétérogénéité et primitif vs métastase**
5. **Problématique des primitifs inconnus**

TNE ou CNE ?

TNE ou CNE ?

Néoplasmes Neuroendocrines

Tumeurs ↙
neuroendocrines
= Bien différenciées



↘ **Carcinomes**
neuroendocrines
= Peu différenciées



Classification selon:

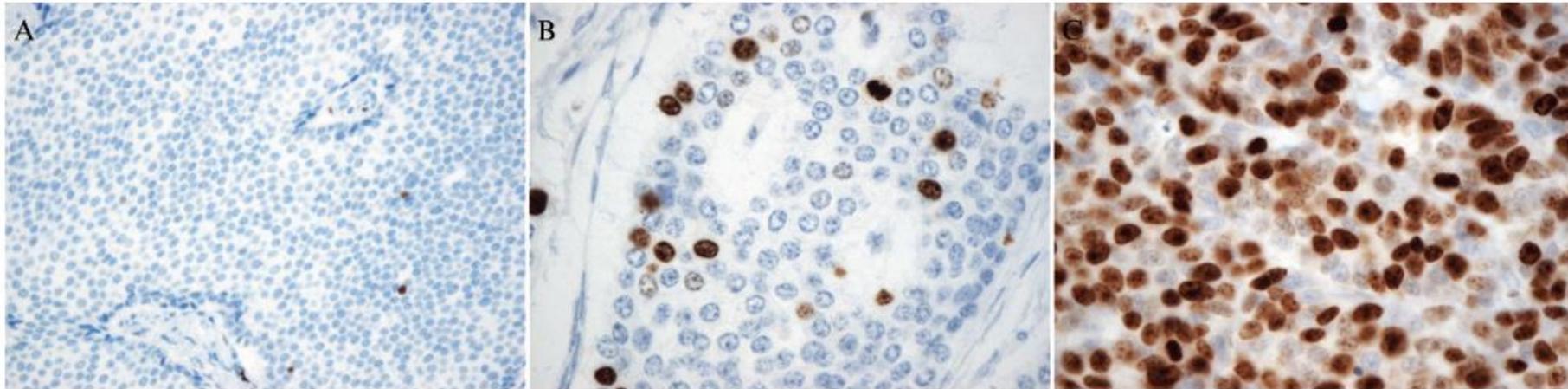
→ La différenciation morphologique

→ Le grade /Ki 67

Grade des néoplasmes neuroendocrines

- Le **grade** traduit le **pourcentage de cellules qui se divisent au sein de la tumeur** = le nombre de cellules qui « prolifèrent »
- Les cellules qui se divisent sont visibles au microscope:
 - ✓ mitose
 - ✓ à l'aide d'un anticorps contre une protéine, le Ki67 qui marque les cellules en division

Le pourcentage de cellules marquées par le Ki67 permet de définir le grade

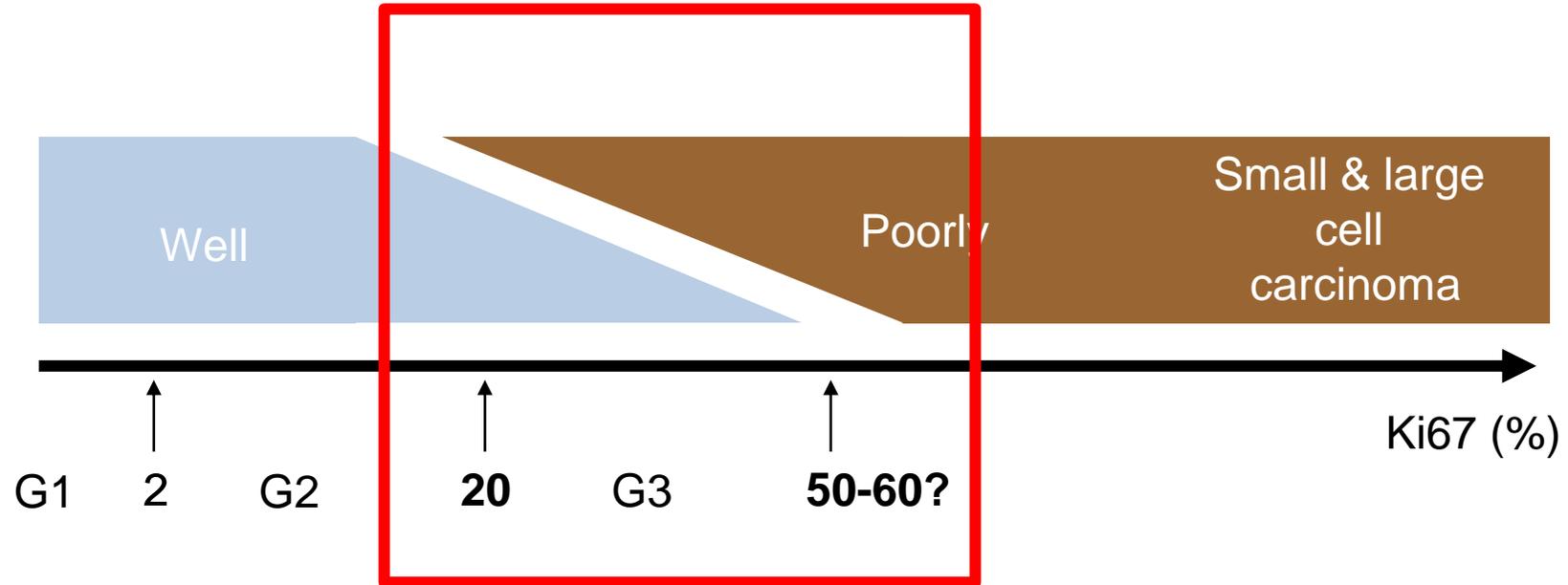


Grade 1

Grade 2

Grade 3

Grade des néoplasmes neuroendocrines



Importance de la différenciation morphologique: tumeur NE vs carcinome NE

Différenciation morphologique des néoplasmes neuroendocrines

Tumeurs neuroendocrines

- Cellules régulières
- Faible anisocaryose
- Organisation insulaire, trabéculaire ou acineuse ;
- Stroma grêle, richement vascularisé
- CgA + (marqueur endocrine)
- Synaptophysine+, CD56(NCAM)+ (marqueur neuro-endocrine)
- Cytokératines (AE1/AE3) +

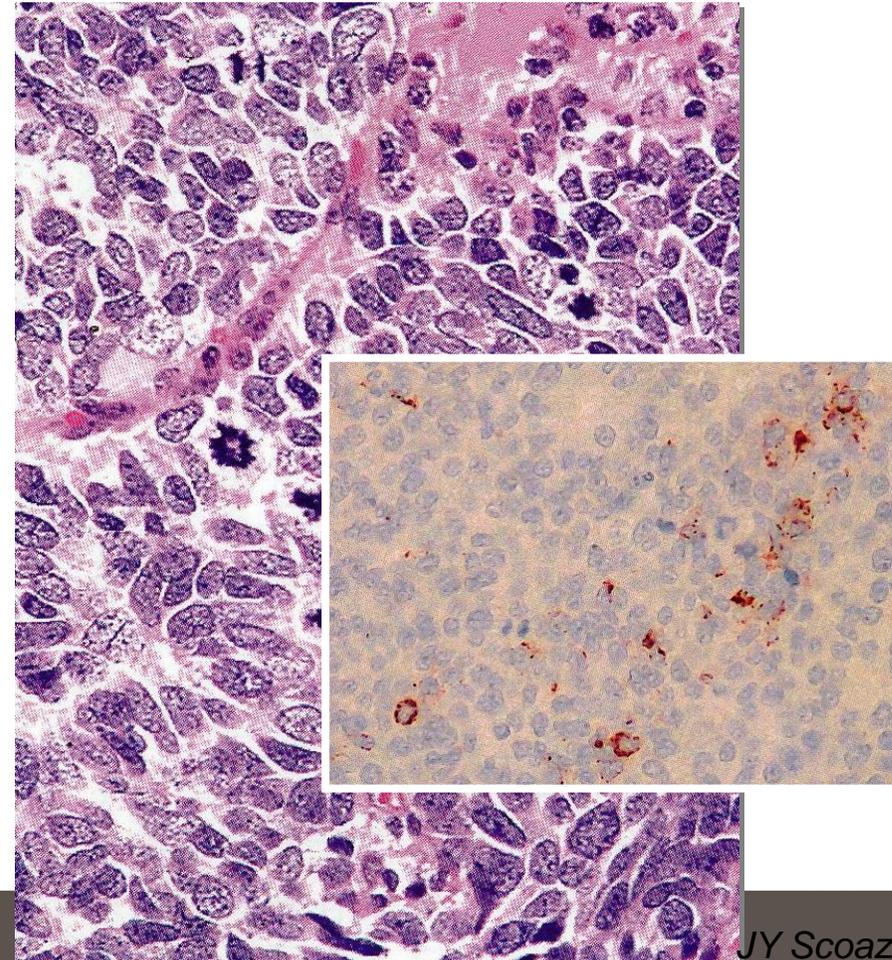
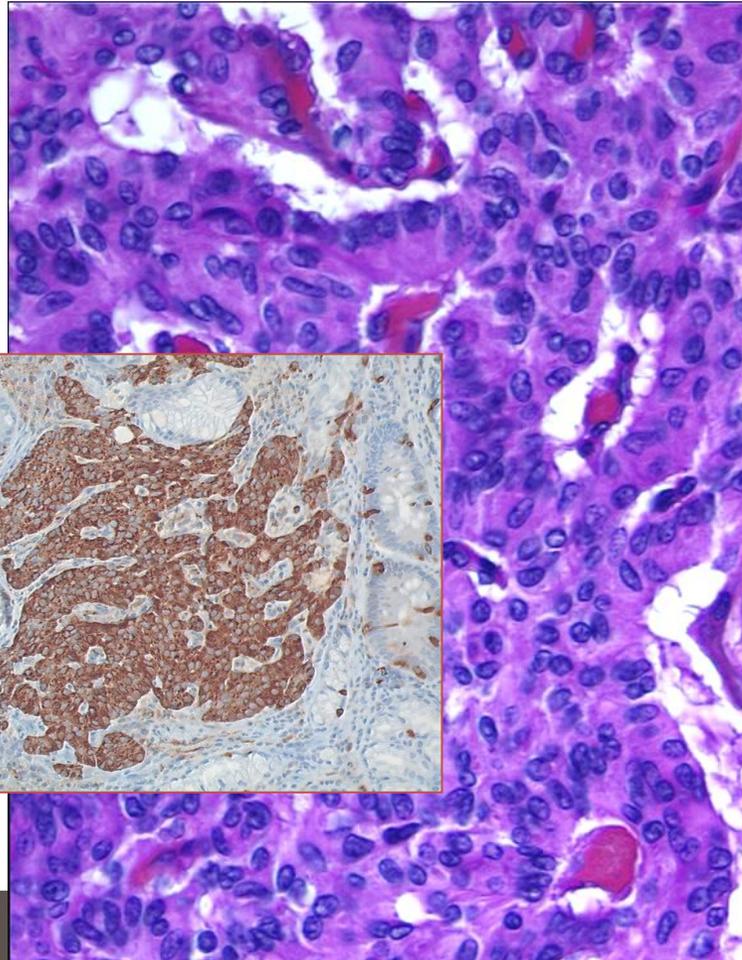
Carcinomes neuroendocrines

- Nappes de cellules de taille moyenne, irrégulières et atypiques
- Noyaux à contours irréguliers
- Cytoplasme peu abondant
- Expression faible des marqueurs endocrines.
- CgA +/-, Synapto +, CD56 +
- **TTF1 + 30 à 80% même hors poumon**

Différenciation morphologique des néoplasmes neuroendocrines

Tumeurs neuroendocrines

Carcinomes neuroendocrines



Cas clinique 1: TNE ou CNE?

PRELEVEMENTS KYSTIQUES PÉRITONÉAUX + NODULE HEPATIQUE + CYTOLOGIE DE KYSTE

Renseignements cliniques : masse kystique pré-sacrée avec suspicion d'endométriose surveillée depuis plus de 8 ans, cytologie diagnostique négative il y a 4 ans.

1,2 et 4 / BOURGEON INTRA-KYSTIQUE ET LA PAROI KYSTIQUE

Prélèvements reçus en examen extemporané ; réponse per-opératoire : carcinome indifférencié.

A l'examen histologique, les prélèvements effectués au niveau du bourgeon intra-kystique et de la paroi

kystique, confirment la présence d'un **carcinome peu différencié, neuro-endocrine**, avec de larges zones de nécrose.

Etude immuno-histochimique :

- AE1/AE3 : positif, **CD56 : positif, Chromogranine A : positif, Synaptophysine : positive, Ki67 : 100 %**.
- PAX8 : négatif, PS100 : négatif ; TTF1 : négatif ; GATA3 : négatif et Récepteurs aux œstrogènes : négatifs.

2 – LIQUIDE INTRA-KYSTIQUE

Ce liquide comporte de nombreuses cellules tumorales sur un fond nécrotique.

- Cette tumeur pourrait être développée dans un kyste endométriosique remanié. (cd10+).

-5 et 6 ; BIOPSIE HÉPATIQUE SEGMENT III ET NODULE HÉPATIQUE DU SEGMENT III

Ces prélèvements concernent un **nodule métastatique de 10 mm de carcinome neuro-endocrine**.

Ce nodule est enlevé en totalité.

Le parenchyme hépatique adjacent est d'architecture normale, le siège d'une stéatose macro-vacuolaire légère.



Message

Parfois, tout est clair ...

CONCLUSION :

LOCALISATION INTRA-PELVIENNE, PRÉ-SACRÉE D'UN CARCINOME NEURO-ENDOCRINE DE HAUT GRADE (G3) AVEC KI67 A 100 %. ENKYTE, SANS POUVOIR PRÉCISER L'ORIGINE EXACTE QUI EST VRAISEMBLABLEMENT GYNÉCOLOGIQUE OU DANS UN KYSTE ENDOMÉTRIOSIQUE, SANS POUVOIR ÉLIMINER UNE ORIGINE DIGESTIVE ?

METASTASE HÉPATIQUE DE 10 MM DANS LE SEGMENT III DU CARCINOME NEURO-ENDOCRINE DE HAUT GRADE.

A CONFRONTER AVEC LES RÉSULTATS DES EXPLORATIONS CLINIQUE COMPLÉMENTAIRES.

NB : UN AVIS AUPRÈS DU RESEAU DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES (PROF. COUVELARD HOPITAL BICHAT) EST DEMANDÉ ET LA RÉPONSE FERA L'OBJET D'UN COMPTE-RENDU ULTÉRIEUR.

Cas clinique 2: TNE ou CNE?

Examen microscopique :

- Il existe une infiltration tumorale diffuse de l'épididyme par des nappes de cellules monomorphes, au noyau à contours irréguliers et à la chromatine mottée. Le cytoplasme n'est quasiment pas visible. Dans certains secteurs, les cellules prennent un aspect un peu plus fusiforme. Les cellules tumorales infiltrent la base du cordon. Il n'existe pas d'infiltration tumorale de la pulpe testiculaire ni du rete testis.
- La pulpe testiculaire montre des tubes séminifères renfermant des cellules de Sertoli et des spermatogonies sans autre cellule de la lignée germinale. Le tissu interstitiel montre des îlots de cellules de Leydig en nombre normal.
- La recoupe du cordon est saine.
- Les prélèvements étagés sur le cordon ne mettent pas en évidence d'infiltration tumorale ni d'embol tumoral endovasculaire.

Etude immunohistochimique :

Les cellules tumorales expriment la synaptophysine et le CD56. Il existe une expression très faible de la chromogranine A

L'index de prolifération estimé avec le Ki67 est aux environs de 30-40% dans les secteurs les plus prolifératifs.

CONCLUSION :

Carcinome neuro-endocrine de l'épididyme avec infiltration tumorale de la base du cordon.



Message

En cas de doute:

- existe-t-il une relecture tenpath?
- Est-ce que le patient a été traité comme une TNE ou un CNE?
- Demander à votre clinicien!

Cas clinique 3: TNE ou CNE?

BIOPSIE GUIDEE D'UNE LESION HEPATIQUE

Renseignements cliniques :

Masse hilare droite et masse pancréatique (queue du pancréas). Localisations secondaires surrenaliennes et hépatiques. Primitif ?

Examen macroscopique :

Il a été adressé une biopsie en deux fragments d'une longueur totale de 3,1 cm. Fixation en formol. Pas de congélation.

Examen histologique :

Les deux carottes biopsiques sont largement infiltrées par une prolifération carcinomateuse faite de massifs situés au sein d'un stroma abondant, fibreux, très peu inflammatoire.

Les massifs tumoraux sont le siège d'artéfacts d'écrasement très focaux. La tumeur est partiellement nécrosée (20%).

Les massifs sont faits de cellules monomorphes, de taille moyenne, à chromatine motée. On compte au maximum 7 mitoses à l'examen de 10 champs au fort grossissement (HPF).

Présence de quelques embolies vasculaires tumorales.

Absence de parenchyme hépatique non tumoral.

Une étude immunohistochimique complémentaire a été réalisée. Les cellules tumorales expriment diffusément la CK7 et la synaptophysine. Elles expriment pour certaines la chromogranine A (marquage cytoplasmique en dot). Les cellules tumorales expriment pour la plupart le TTF1 et le CDX2. Elles n'expriment ni la CK20, ni de façon significative PAX8. L'index de prolifération, évalué à l'aide du Ki67, est estimé à 50%.

CONCLUSION :

- Localisation hépatique d'une tumeur neuroendocrine peu différenciée (grade 3).
- L'aspect morphologique et le profil immunohistochimique de cette tumeur ne permettent de caractériser le siège de la lésion primitive.
- Index mitotique : 7 mitoses/10HPF, Ki67 : 50%.



Message

En cas de doute:

- existe-t-il une relecture tenpath?
- Est-ce que le patient a été traité comme une TNE ou un CNE?
- Demander à votre clinicien!

Cas clinique 4: TNE ou CNE?

BIOPSIE CHIRURGICALE D'UNE MASSE MEDIASTINALE ANTERIEURE

Les fragments sont de bonne taille.

Ils sont entièrement constitués par du tissu tumoral. Les cellules, de grande taille, se disposent en massifs irréguliers, dans un fond fibro-vasculaire. On y observe de larges bandes de fibrose et quelques micro calcifications.

Il existe d'assez nombreuses mitoses. Il n'y a pas de nécrose.

L'étude immunohistochimique montre une forte expression de la chromogranine. Un anticorps anti-Ki67 montre un indice de prolifération d'environ 25%. Il n'y a pas d'expression de l'antigène P63.

CONCLUSION :

TUMEUR CARCINOIDE ATYPIQUE OU CARCINOME NEURO-ENDOCRINE BIEN DIFFERENCIE.



Message

TNE poumon et thymus: classification particulière OMS 2015

Cas clinique 5: TNE ou CNE?

I. REPLI ARY EPIGLOTTIQUE GAUCHE

Le prélèvement est parvenu orienté, avec un schéma, par les mentions « haut », « avant », « arrière ». Il intéresse le repli ary épiglottique et le bord gauche du bord libre de l'épiglotte. Il mesure 4,7 x 0,3 x 3,6 cm. Présence d'une lésion bourgeonnante de 1,2 cm de diamètre.

Les limites chirurgicales ont été encrées (vert en interne, bleu en avant vers la bande ventriculaire et rouge en arrière vers l'aryténoïde).

Le prélèvement a été inclus en totalité : limite aryténoïde (bloc 1), limite bande ventriculaire (bloc 2), tumeur (bloc 3 à 7).

On observe une prolifération tumorale infiltrant le chorion, disposé en amas, en travées ou des cellules isolées avec un cytoplasme éosinophile relativement abondant, un noyau rond, hyperchromatique de grand taille. Présence de 3 mitoses sur 10 grand champs (grossissement x400). Présence des multiples engainements péri-nerveux. Absence d'embol vasculaire tumoral.

Toutes les limites sont saines.

Marge profonde : 1 mm. Toutes les autres marges sont supérieures à 5 mm.

L'étude en immunohistochimie montre:

- l'anticorps anti-chromogranine A : marquage cytoplasmique des cellules tumorales
- l'anticorps anti-synaptophysine : marquage cytoplasmique des cellules tumorales
- l'index de prolifération, Ki-67 : index de prolifération estimé entre 10 et 20%

CONCLUSION :

-Repli ary épiglottique gauche :

.carcinome neuroendocrine modérément différencié (selon la classification OMS 2017)

.12mm de grand axe

.présence d'engainements périnerveux, absence d'embol vasculaire tumoral

.limites saines

.marge minimale en profondeur (1mm), marges latérales supérieures à 5mm

-Recoupe latérale endo larynx : indemne de prolifération tumorale.



Message

TNE ORL: classification particulière OMS 2017

Cas clinique 6: TNE ou CNE?

SPLENECTOMIE – CR anapath de 2002

Les deux lames colorées à l'HES à partir des deux blocs d'inclusion en paraffine numéro 207316 et provenant de la rate ont été examinées.

On retrouve dans le parenchyme splénique une localisation **d'un tumeur endocrine correspondant à un carcinome endocrine différencié.**

Laprolifération tumorale possède une architecture prédominante de type trabéculaire sans foyer de nécrose. Les travées de cellules s'accompagnent de réseaux vasculaires capillaires importants. Les éléments néoplasiques possèdent des noyaux ronds ou ovalaires légèrement irréguliers avec une chromatine fine et contenant un nucléole proéminent. Les atypies cytonucléaires légères à modérées sont notées.

L'activité mitotique est faible et on décompte moins de 1 mitose par mm² et 1 mitose par 10 grands champs. L'indice de prolifération a été évalué avec l'anticorps Ki 67 et montre environ 2 % de cellules marquées. Les emboles lympho-vasculaires et les engainements péri-nerveux n'ont pas été observé, sous réserve de la représentativité du prélèvement. Les anticorps anti-NSE et anti-synaptophysine montrent un marquage intense dans plus de 50 % de la prolifération tumorale. L'anticorps anti-chromogranine A montre un marquage faible dans plus de 50 % de la prolifération tumorale.

Conclusion

Localisation splénique d'un carcinome endocrine différencié.



Message

Les CR anapath ancien nécessite d'être « traduits » selon les nouvelles classifications

Cas clinique 7 en 3 temps

Biopsie d'adénopathie cervicale :

3 fragments biopsiques adressés et inclus en totalité. 1 bloc d'inclusion.

Microscopie :

L'examen a porté sur un tissu fibreux adipeux et inflammatoire sans structure ganglionnaire reconnaissable.

Ce tissu présente des remaniements fibreux et nécrotiques avec un infiltrat de cellules de taille petite à moyenne présentant des artéfacts d'écrasement rendant l'analyse cytologique délicate.

Une étude immunohistochimique réalisée montre que les éléments cellulaires écrasés sont de nature épithéliale avec expression intense des **cytokératines AE1/AE3**. Elles expriment également la **chromogranine A et la synaptophysine et CDX2**.

L'index de prolifération **Ki67 est évalué à 30%**.

Présence également d'un immunomarquage au niveau des zones nécrotiques.

Conclusion :

Aspect morphologique et profil immunohistochimique compatibles avec une prolifération tumorale maligne épithéliale neuroendocrine difficile à grader devant la faible représentativité tumorale.

Une origine primitive digestive est vraisemblable devant l'expression de CDX2.



Message

Relecture TENPAth en cas de doute

Cas clinique 7 en 3 temps

Relecture :

MICROSCOPIE :

Le prélèvement communiqué est de localisation difficile. Il ne comporte aucun parenchyme ganglionnaire reconnaissable. Il s'agit d'un tissu fibreux dense, comportant quelques amas d'aspect inflammatoire et une structure apparemment kystique dans sa partie tout à fait centrale. Dans ce contexte, il existe quelques rares cellules suspectes regroupées en petits amas souvent associés à l'infiltrat inflammatoire.

L'étude immunohistochimique effectuée dans le laboratoire d'origine et complétée dans notre laboratoire confirme le fait que quelques massifs de cellules tumorales sont bien présents et que leurs cellules expriment les marqueurs neuro-endocrines (synaptophysine, chromogranine A, INSM1). Toutefois, le caractère très exigu du matériel tumoral disponible, son aspect souvent écrasé et altéré et la difficulté d'interpréter les marqueurs immunohistochimiques ne permettent pas de typer correctement la néoplasie neuro-endocrine et de la grader.

CONCLUSION

Localisation cervicale, de siège exact difficile à préciser, d'une **possible néoplasie neuro-endocrine**.

Le **matériel est cependant trop exigu** pour permettre une interprétation correcte de la lésion, son typage et la détermination de son grade.



Cas clinique 7 en 3 temps

Nouvelle biopsie :

Les fragments fixés sont entièrement tumoraux. L'architecture est solide avec de larges foyers de nécrose. Les cellules sont de grande taille à cytoplasme abondant granuleux et aux noyaux vésiculeux nucléolés et atypiques. L'activité mitotique est modérée (8 mitoses pour 2 mm^2 au grossissement 400). Absence de différenciation glandulaire ou endocrinienne. Présence d'un stroma fibro-inflammatoire.

Absence de tissu ganglionnaire lymphatique.

L'étude immunohistochimique montre que les cellules tumorales expriment les marqueurs neuroendocrines (CGA, CGB, synaptophysine), les cytokératines AE1/AE3 et KL1, le CDX2 et le PDX1. Absence d'expression avec : TCT, SALL4, NUT, PAX8, TTF1, CK7, CK20, PS100 et Mart1.

La Rb est bien conservée. La P53 est surexprimée (type muté).

Le Ki67 est de 40 à 50 %

CONCLUSION :

Tumeur neuroendocrine de haut grade difficile à classer dont les aspects histologiques et le profil immunohistochimique sont **plutôt en faveur d'un carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules** qu'une tumeur bien différenciée G3 (8 mitoses/ 2 mm^2 , Ki-67: 40 à 50 %, P53 : type muté, Rb conservée).



TNE ou CNE ? Des appellations différentes selon le primitif

| Classification OMS 2019 des TNE digestives | | | | Classification OMS 2015 poumon | | | | | Classification OMS 2017 ORL | | | | |
|--|------------------|-----------------|-------------|--------------------------------|------------------|----------------------|--|------------|---|------------------|----------------------|--|------------|
| | Différenciation | Index mitotique | Index Ki-67 | | Différenciation | Nécrose | Index mitotique /10 HPF (2 mm ²) | Index Ki67 | | Différenciation | Nécrose | Index mitotique /10 HPF (2 mm ²) | Index Ki67 |
| TNE G1 | Bien différencié | < 2 mitoses | <3% | Carcinoïde typique | Bien différencié | Absente | < 2 mitoses | NI | carcinome neuroendocrine bien différencié | Bien différencié | Absente | < 2 mitoses | NI |
| TNE G2 | Bien différencié | 2 – 20 mitoses | 3-20% | Carcinoïde atypique | Bien différencié | Possible, focale | 2 – 10 mitoses | NI | Carcinome neuroendocrine moyennement différencié | Bien différencié | Possible, focale | 2 – 10 mitoses | NI |
| TNE G3 | Bien différencié | > 20 mitoses | >20% | | | | | | | | | | |
| CNE à grandes cellules | Peu différencié | > 20 mitoses | >20% | CNE à grandes cellules | Peu différencié | Fréquente, extensive | > 10 mitoses | NI | CNE à grandes cellules | Peu différencié | Fréquente, extensive | > 10 mitoses | NI |
| CNE à petites cellules | Peu différencié | > 20 mitoses | >20% | CNE à petites cellules | Peu différencié | Fréquente, extensive | > 10 mitoses | NI | CNE à petites cellules | Peu différencié | Fréquente, extensive | > 10 mitoses | NI |

Conclusion 1: il faut jongler avec les classifications et en discuter avec les cliniciens en cas de doute avant de remplir la base

Remarque: Il existe les MiNEN: Mixed Neuroendocrine neoplasm = TNE ou CNE + contingent d'autre histologie

Adapté d'après JY Scoazec

Attention !

Ne pas utiliser sauf en l'absence de reclassification pour les dossiers anciens

Classification histologique

- Choisissez une option -

Classification WHO 2000

- Tumeur bien différenciée
- Tumeur bien différenciée de pronostic incertain
- Carcinome bien différencié
- Carcinome peu différencié
- Inconnu
- N'appartient pas à cette classification

Classification WHO 2010-2019

si TNE digestive

A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif

- Tumeur neuroendocrine bien différenciée « NET G1 »
- Tumeur neuroendocrine bien différenciée « NET G2 »
- Tumeur neuroendocrine bien différenciée « NET G3 »
- Tumeur neuroendocrine bien différenciée NET, sans autre précision
- Carcinome neuroendocrine peu différencié « NEC » à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié « NEC » à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié « NEC », sans autre précision, dont le caractère à grandes ou à petites cellules est incertain
- NEN G3 (néoplasie neuroendocrine de haut grade, dont le caractère bien ou peu différencié est incertain)
- Tumeur mixte neuroendocrine - non neuroendocrine (=MiNEN)
- Lésions hyperplasiques et pré-néoplasiques
- Ne peut être précisé

Classification WHO 2015

si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur carcinoïde typique
- Tumeur carcinoïde atypique
- Tumeur carcinoïde atypique de haut grade (ou de grade G3, ou carcinome neuroendocrine à grandes cellules de morphologie carcinoïde)
- Tumeur carcinoïde (sans autre précision)
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules composite
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome à petites cellules composite
- Carcinome neuroendocrine peu différencié « NEC », sans autre précision, dont le caractère à grandes ou à petites cellules est incertain
- Lésions pré-invasives (=DIPNECH)
- Ne peut être précisé

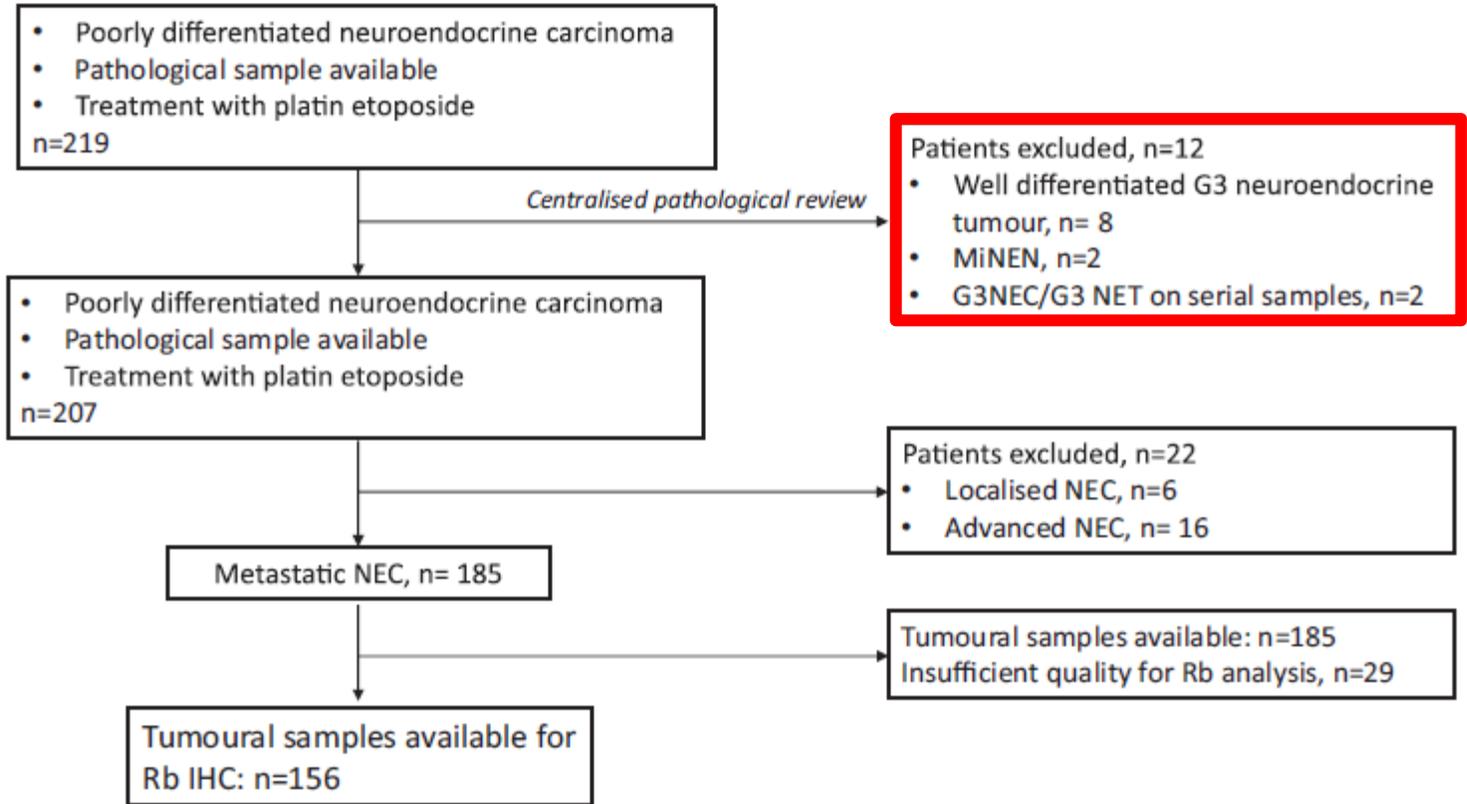


Original Research

Prognostic factors of metastatic neuroendocrine carcinoma under first-line treatment with platinum etoposide with a focus on NEC score and Rb expression: Results from the multicentre RBNEC study of the Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines (GTE) and the ENDOCAN-RENATEN network



Travail du GTE sur les Carcinomes neuroendocrines peu différenciés



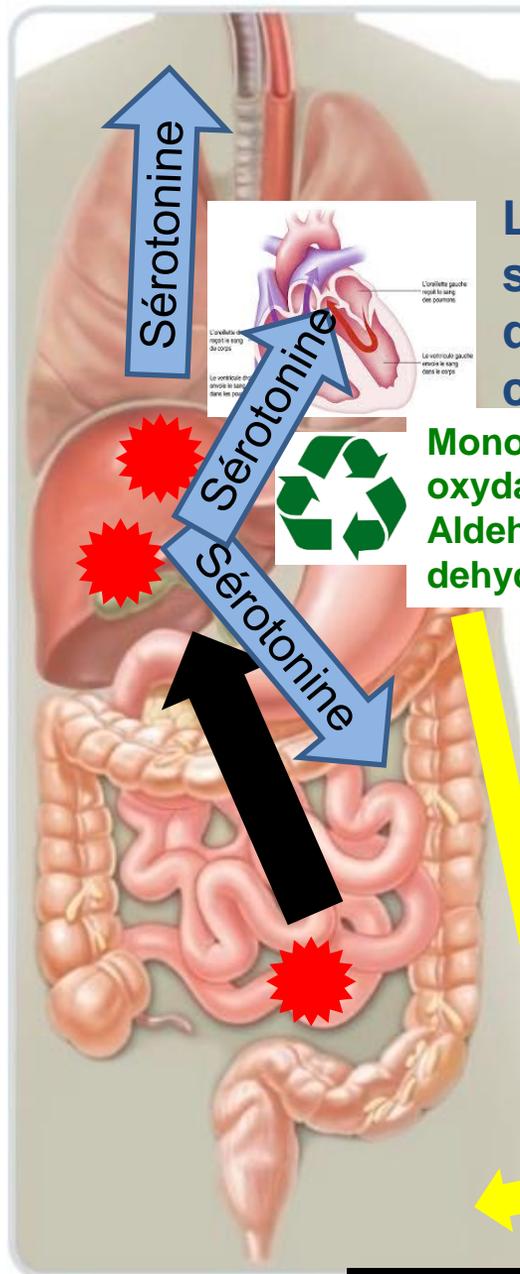
Syndrome fonctionnel

Caractérisation du syndrome sécrétoire

- **30 % des patients** environ vont sécréter une ou plusieurs hormones
- La **sécrétion biologique** peut entraîner un **syndrome fonctionnel**

| Syndrome sécrétoire | Biologie | Syndrome fonctionnel |
|---------------------|-----------------------------|---|
| Carcinoïde | Sérotonine /5 HIA urinaires | Flushs, diarrhées |
| Insulinome | Insuline | Hypoglycémie |
| Zollinger-Ellison | Gastrine | Diarrhées, ulcère, RGO |
| VIPome | Vasointestinal peptide | Diarrhée, déshydratation |
| Glucagonome | Glucagon | Signes cutanéomuqueux, diabète, amaigrissement |
| Somatostatine | Somatostatine | Diabète, lithiases biliaires, diarrhées, stéatorrhée |
| Syndrome de Cushing | Cortisol | HTA, diabète, infection, thrombose, hématome, troubles psychiatriques |

Le 5 HIA urinaire des 24h sont les marqueurs du syndrome carcinoïde



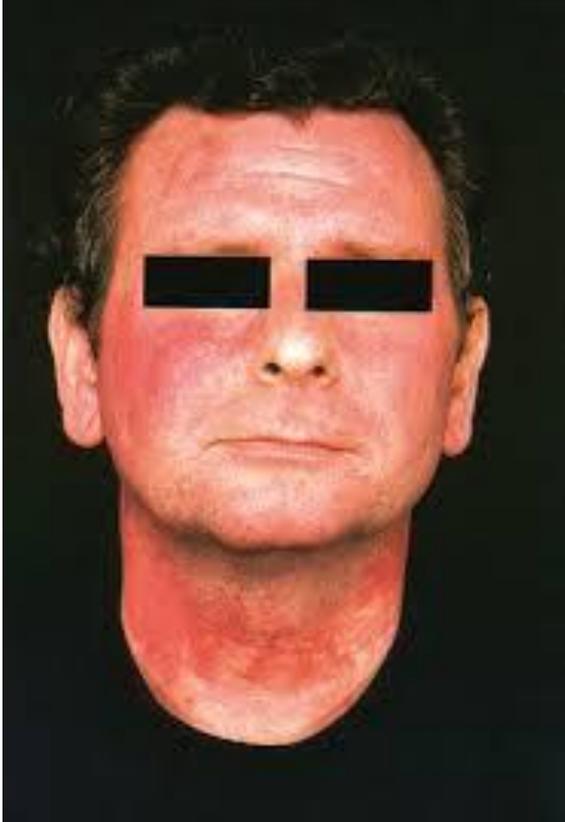
La sérotonine provenant des métastases hépatiques ne sera dégradé dans le foie qu'après avoir circulé une fois dans tous l'organisme → symptômes du syndrome carcinoïde

Monoamine
oxydase
Aldehyde
dehydrogenase

On peut avoir un syndrome carcinoïde sans métastase en cas de TNE de l'ovaire ou bronchique

5 HIA urinaires des 24h

Syndrome carcinoïde cas clinique



Patient de 61 qui consulte en 2016 pour un carcinoïde bronchique

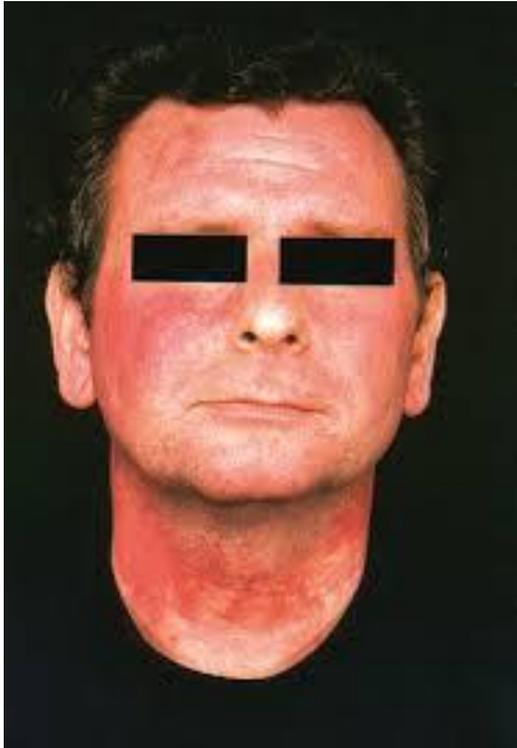
Cliniquement:

- OMS 1, Tension 13/7 pour 103 kg.
- Hépatomégalie à deux travers de doigt, souple.
- Souffle tricuspидien.
- Poumons clairs.
- Diarrhée, arrêt depuis la SOMATULINE.
- Flush 1 à 3/jour.
- Pas de douleur exprimée.
- Essoufflement dans un contexte de surpoids.
- Rougeurs avec gêne oculaire

Quels sont les symptômes de syndrome carcinoïde?

Cas clinique: sécrétion hormonale & syndrome fonctionnel

Patient de 65 ans, carcinoïde bronchique du LSG, en place, atypique (Ki67 entre 8 et 15 % sur le foie), avec **syndrome carcinoïde majeur et coeur carcinoïde** sans symptomatologie tumorale initiale. Taux de chromogranine A > 20N, DOTATOC positive en 07/2017
Primitif en place.



Bilan Crusoé Net

- Mai 2019 : insuffisance de tricuspide 2/4, **5 HIAA 35 fois la normale**. NT PRO BnP non fait à cette date, refait le 08 juillet 2019 mesuré 1023 pg/ml Normal inférieur à 900 entre 50 et 75 ans.
- chirurgie tricuspide le 15 mai 2020, à Marie Lannelongue.
- nouveau bilan cardiologique en juin 2020 après chirurgie de la valve tricuspide. Nette amélioration. Cf CR.
- Dernier contrôle de 5-HIAA à 30 X la normale en octobre 2020.

Temps thérapeutiques: SOMATULINE LP 120, PEGASYS 180 µg/semaine, 2 cycles de CHE en janvier et mars 2017, SOMATULINE LP 120, AFFINITOR, CHE

- chirurgie de l'insuffisance tricuspide le 15.5.2020 au CCML.

Cliniquement

Le patient va bien.

Considère avoir un bénéfice net de la chirurgie cardiaque.

N'a plus de syndrome carcinoïde franc actuellement, bon succès sur ce plan même si les sécrétions hormonales restent très élevées, d'où l'attitude de maintien de la stratégie de régression du volume tumoral sécrétant.

Cas clinique

Différence sécrétion biologique/syndrome fonctionnel

Patient qui vient en consultation pour un dosage de gastrine très élevé (20 fois la normale) :

**Est-ce que ce patient a un
gastrinome?**

- **Sécrétion gastrine élevée ++**

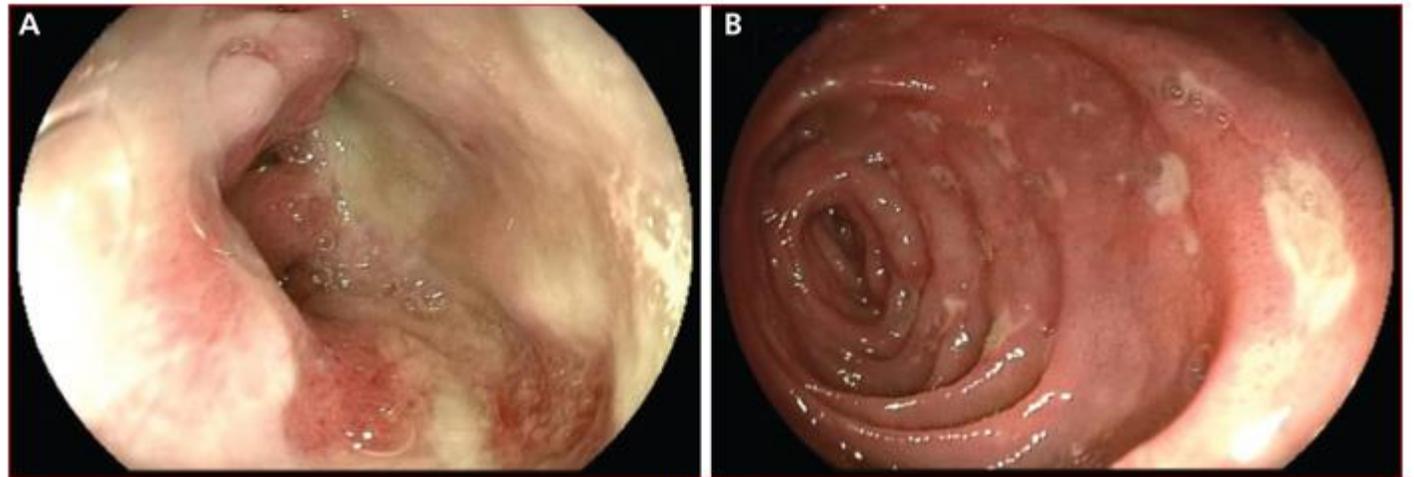
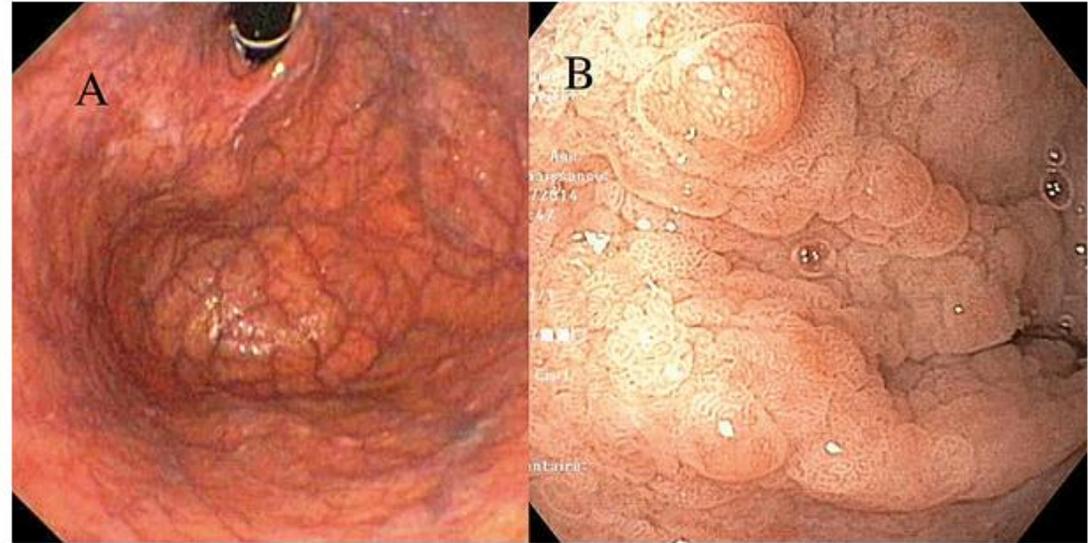
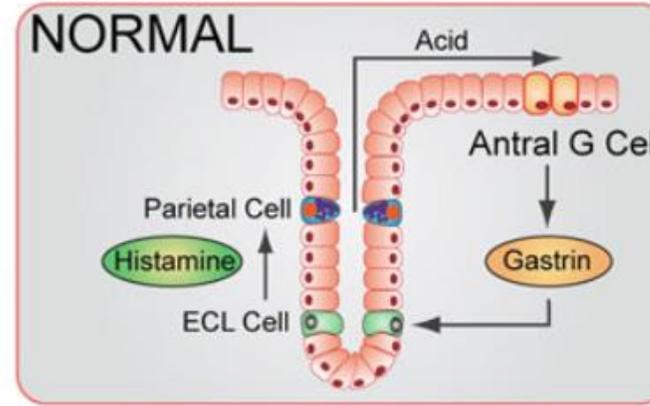


Figure 2
Aspect endoscopique caractéristique du syndrome de Zollinger-Ellison : ulcérations œsophagiennes (A) et duodénales dans le D2 (B) en rapport avec l'augmentation du débit acide basal gastrique secondaire à l'hypergastrinémie.

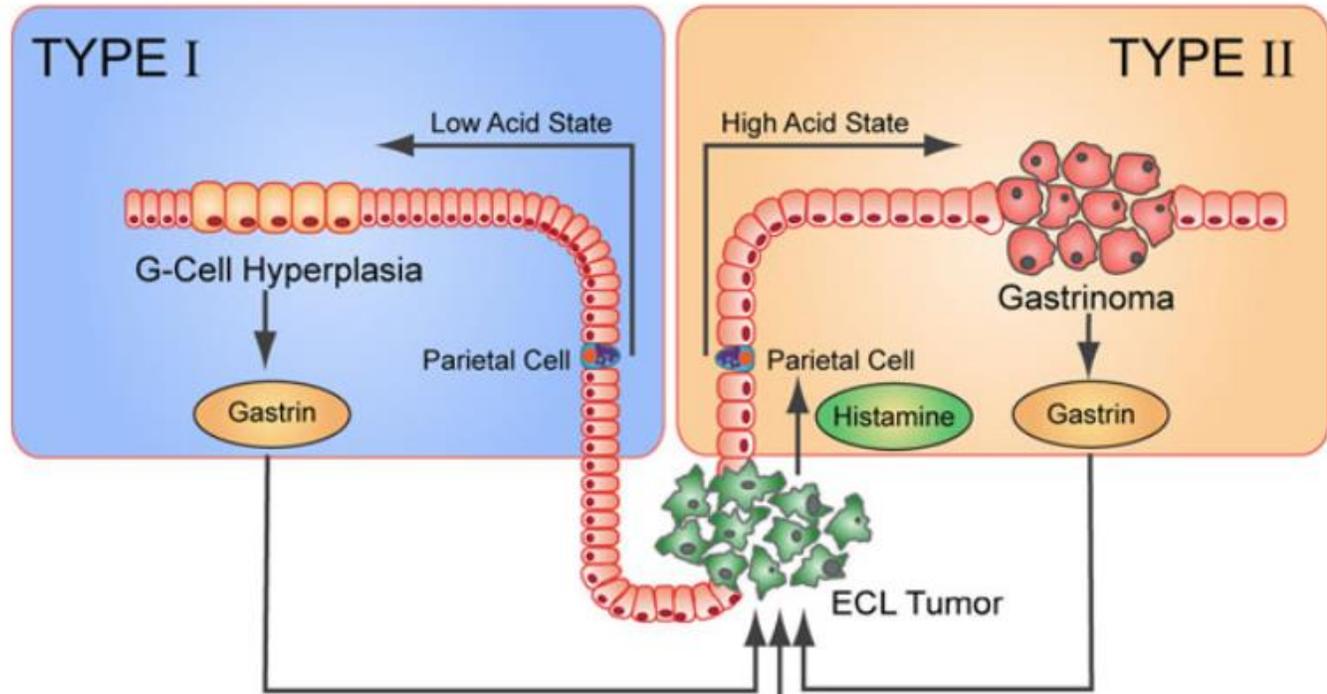
Cas clinique

Différence sécrétion biologique /syndrome fonctionnel

Gastrite atrophique autoimmune



Gastrinome



| | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| Octreoscan | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | jj/mm/aaaa |
| Autres | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | | |
| <input type="text" value="Précisez"/> | | | | | |

- Choisissez une option -
 - Syndrome carcinoïde
 - Insulinome
 - Glucagonome
 - VIPome
 - Gastrinome
 - Somatostatinome
 - Tumeurs productrices ACTH
 - Tumeurs productrices GHRH
 - Tumeurs productrices PTHrp
 - Autre
- Choisissez une option -

Caractérisation initiale

Syndrome de prédisposition

Syndrome fonctionnel

 Oui Non

Préciser le syndrome fonctionnel

Date d'apparition du syndrome fonctionnel

| Marqueur spécifique | Positif (>LSN) | Négatif (<LSN) | non fait | Inconnu | Valeur (Nb entier rapportée en x fois LSN) | Date |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|---|
| Chromogranine A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| 5 HIAA | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| Gastrine | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| Glucagon | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| Insuline | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| VIP | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| Cortisol urinaire | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |
| Autres <input type="text"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="text"/> | <input type="text" value="jj/mm/aaaa"/> |

Anciennes valeurs

Chromogranine A (Ancienne base)

Marqueur spécifique (Ancienne base)

Valeur absolue (Ancienne base)

Cas clinique: Glucagonome

A
At admission



B
One week later



D



glucagon >150 pmol/l (N<60)

Sécrétion biologique et syndrome sécrétoire

Message Faire la distinction entre le dosage (biologie) et le syndrome fonctionnel (est ce qu'il ya des symptômes en rapport?)

| Syndrome sécrétoire | Biologie | Syndrome fonctionnel |
|---------------------|-----------------------------|---|
| Carcinoïde | Sérotonine /5 HIA urinaires | Flushs, diarrhées |
| Insulinome | Insuline | Hypoglycémie |
| Zollinger-Ellison | Gastrine | Diarrhées, ulcère, RGO |
| VIPome | Vasointestinal peptide | Diarrhée, déshydratation |
| Glucagonome | Glucagon | Signes cutanéomuqueux, diabète, amaigrissement |
| Somatostatine | Somatostatine | Diabète, lithiases biliaires, diarrhées, stéatorrhée |
| Syndrome de Cushing | Cortisol | HTA, diabète, infection, thrombose, hématome, troubles psychiatriques |

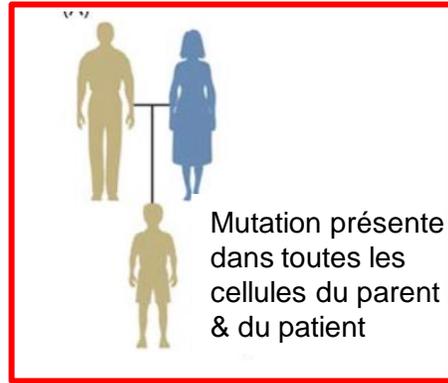
Mutations germinales vs somatiques

TNE Thoraciques et digestives : 4 syndromes de prédisposition héréditaire

| Syndrome de prédisposition | TNE | Gène muté |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Bourneville | Pancreas | TSC |
| Complexe de Carney | Thyroïde et hypophyse | PRKAR1A |
| Complexe mitochondrial | Pheo/PGL | SDHx |
| NEM1 | poumon, thymus, pancréas, duod, | MENIN |
| NEM 2A | CMT & Pheo | RET |
| NEM 2B | CMT & pheo | RET |
| NF1 (Neurofibromatose) | Duodenum | NF1 |
| VHL | pancreas | VHL |
| CMT isolé de forme familial | CMT & Pheo | RET |

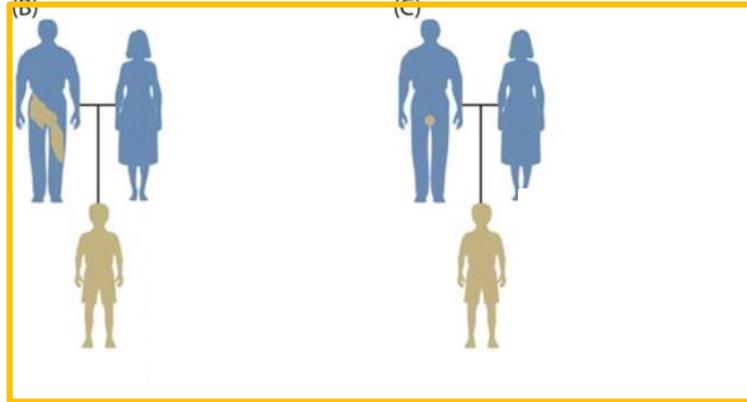
Mutations germinales vs somatiques

Mutation germinale
héritée

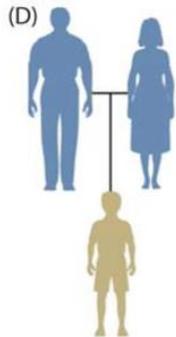


Le plus fréquent

Moins fréquent: mosaïque chez le parent impliquant les cellules germinales



Mutation germinale de novo

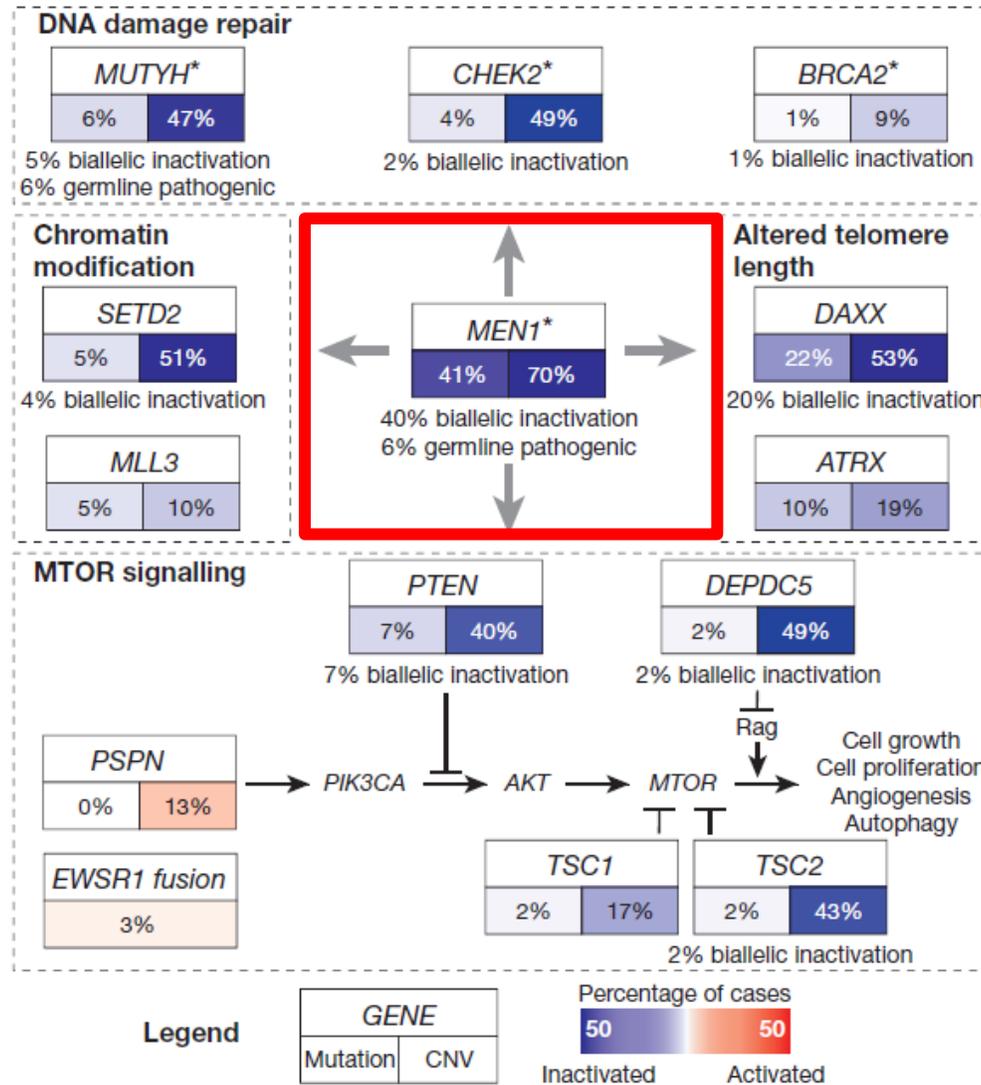


La mutation survient dans le zygote:
Mutation présente dans toutes les cellules du patient – parents indemnes

Mutation somatique: la mutation survient plus tardivement au cours du développement



Altérations moléculaires somatiques dans les TNEp



Message:
 Une mutation MEN1
 peut être d'origine
 germinale ou somatique
 dans les TNE

Syndrome de prédisposition dans la base du GTE

Caractérisation initiale

Syndrome de prédisposition

Non
- Choisissez une option -
Oui
Suspecté (exploration en cours)
Peu probable (exploration en cours)
Non

Syndrome fonctionnel

Préciser le syndrome de prédisposition héréditaire

Préciser le syndrome fonctionnel

Date d'apparition du syndrome fonctionnel

- Choisissez une option -
- Choisissez une option -
Autre gène trouvé
Bourneville
Complexe de Carney
Complexe mitochondrial
NEM 1
NEM 2A
NF1
VHL
NEM 2B
CMT isolé de forme familiale

Message: pour cliquer oui et valider le syndrome de prédisposition, il faut avoir un compte rendu de génétique qui décrit la mutation. Sauf NF1.

Cas clinique 1: est-ce que ce patient a une NEM1 ?

Patient de 56 ans suivi pour un **carcinoïde thymique classé atypique**, Ki67 10 % avec extension périoste, sternale et **localisations pancréatiques**, ganglionnaire et osseuses. FDG +, DOTATOC + faible. Non sécrétant.

Principaux temps thérapeutiques

- Découverte sur scanner thoracique.
- Chirurgie médiastinale le 02/01/2017 : TNE bien différenciée, Ki67 8%, de 20x16x10 cm, 10 mitoses/10GC, 1N+/3, envahissement périoste, Stade III de Masaoka, exérèse R1.
- Bilan post opératoire : localisations pancréatique, rachis T2, T3, T8, L2 et mammaire interne.
- SOMATULINE LP 120 débutée en avril 2017.
- Echo-endoscopie en mai 2017 : TNE de l'uncus pancréatique de 22 mm, Ki67<2%
- Octobre 2017 : biopsie paravertébrale T3, localisation de TNE bien différenciée, ki67 10%.
- Février 2018 : Irradiation Cyberknife de T3 21Gy du 15 au 22/02.
- Mars 2018 : irradiation lésion pancréatique 35Gy en cinq fractions.
- Décembre 2018 : début EVEROLIMUS 10 mg/j, meilleure réponse stabilité
- Cimentoplastie T8/T10/L3 en mai 2019.
- Curage ganglionnaire médiastinal le 02/11/2020 et reprise de l'EVEROLIMUS dans les suites.



FMI Test Order # ORD-0965282-01 Subject ID 20E00980 Report Date 16 Dec 2020

Study G040782 Clinical Trial Assay

CAUTION—Investigational Device. Limited by Federal (or United States) law to investigational use.

For performance evaluation only - the results provided in this report are for investigational use only to determine eligibility for G040782.

| | |
|---|---|
| STUDY Partner Name Roche Pharma Partner Study ID G040782 FMI Study ID F1S-BPA-PRO-18-993 | TEST FMI Test Order # ORD-0965282-01 Test Type FoundationOne DX1 Report Date 16 Dec 2020 |
| PATIENT Diagnosis Lung atypical carcinoid | SPECIMEN Specimen ID 10034654 Sample Type Slide Deck Site Lung Collection Date 02NOV2020 Received Date 03DEC2020 Visit Type Not Provided |

Potential Enrollment Eligible Alterations

| GENE | ALTERATION |
|---------------|------------|
| None Detected | |

GENOMIC FINDINGS

NOTE: This is a comprehensive list of cancer-related alterations detected in this patient's sample.

| GENE | ALTERATION |
|-------|------------|
| PTEN | loss |
| SF3B1 | K700E |
| MEN1 | E496fs*68 |
| MEN1 | Q541* |

GENOMIC SIGNATURES

NOTE: This section includes information for genomic signatures reported in this test.

Est-ce que ce patient a une NEM1 ?

Caractérisation initiale

Syndrome de prédisposition

Non
- Choisissez une option -
Oui
Suspecté (exploration en cours)
Peu probable (exploration en cours)
Non

Syndrome fonctionnel

Préciser le syndrome de prédisposition héréditaire

Préciser le syndrome fonctionnel

Date d'apparition du syndrome fonctionnel

- Choisissez une option -
- Choisissez une option -
Autre gène trouvé
Bourneville
Complexe de Carney
Complexe mitochondrial
NEM 1
NEM 2A
NF1
VHL
NEM 2B
CMT isolé de forme familiale

Oncologie et Génétique Moléculaires

Autorisation du laboratoire à pratiquer les examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales renouvelée par arrêté préfectoral du 17 février 2012

* Praticiens titulaires de l'agrément délivré par l'Agence de Biomédecine

Pr. Pascal Pigny*
Pr Marie-Pierre Buisine*
Dr Malika Balduyck*
Dr Fabienne Escande*
Dr Julie Leclerc*
Dr Marie-Françoise Odou*
Dr Lucie Coppin*
Dr Catherine Vermaut

pascal.pigny@chru-lille.fr
marie-francoise.odou@chru-lille.fr
lucie.coppin@chru-lille.fr

Poste : 34507
Poste : 39656

Lille, le 29/11/2017

Monsieur le Docteur Eric BAUDIN
Service de Médecine Nucléaire
CLCC Institut Gustave Roussy
114 rue Edouard Vaillant
94805 Villejuif cedex

Type prélèvement : ADN extrait

Cher Confrère,

Vous trouverez ci-joint le résultat de l'analyse génotypique par séquençage de nouvelle génération d'un panel ciblé de génétique endocrinienne pour votre patient, L'analyse a été complétée par une recherche de réarrangements intragéniques.

Indication : Exploration d'une possible Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 ou 4.
Tumeur carcinoïde thymique classée atypique.
Absence d'antécédents familiaux évocateurs d'une forme héréditaire.

Gènes étudiés : *MEN1* (NM_130799.2), *CDKN1B* (NM_004064.4)

Variants pathogènes ou potentiellement pathogènes :

Absence de variant pathogène.

Interprétation :

Il n'a pas été mis en évidence de variant pathogène ou potentiellement pathogène dans les limites de la technologie utilisée, des connaissances et des données de la bibliographie.

Restant à votre disposition à propos de ce dossier, nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Cas 1: est-ce que ce patient a une NEM1 ?

Cas 2: est-ce que ce patient a une NEM1 ?

Patient de 30 ans, vu pour surveillance sous EVEROLIMUS d'une TNE thymique métastatique osseuse

Histoire de la maladie

1/ TNE thymique grade III.

- Chirurgie R0 le 29/01/18 d'une masse de 13 cm KI67 22 % RB+, MGMT faible.
- Rechute ganglionnaire opérée par le Docteur FABRE le 24/10/2018.
- Troisième reprise chirurgicale le 04/02/2019 d'une Adénopathie sus-claviculaire droite résiduelle post-chirurgie visible uniquement en TEP DOTATOC.
- Localisation secondaire fémorale droite du petit trochanter fixant en DOTATOC, visible en IRM + hypersignaux osseux + nodule de 3 mm du lobe inférieur droit. DOTATOC > FDG.
- Surveillance sans traitement puis SOMATULINE LP 120 mg jusqu'à août 2021
- Radiothérapie stéréotaxique 30 Gy du trochanter droit
- Zometa tous les 3 mois débuté le 27/02/21
- Juin 2021 : progression osseuse sous SOMATULINE + ZOMETA
- 30/07/2021 : cimentoplastie C7 et T1

2/ Tumeur neuro-endocrine du corps du pancréas de 15 et 5 mm stables, surveillées.

3/ Hyper-parathyroïdie primaire, Ca 2,77 mmol/l, calciurie des 24h normale,

4/ IRM hypophysaire normale, pas de tumeur surrénalienne

UF Oncogénétique Moléculaire

Autorisation du laboratoire à pratiquer les examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales

* Praticiens titulaires de l'agrément délivré par l'Agence de Biomédecine

Pr Marie-Pierre Buisine*
Pr. Pascal Pigny*
Dr Lucie Coppin*
Dr Julie Leclerc*
Dr Marie-Françoise Odou*
Dr Catherine Vermaut

pascal.pigny@chru-lille.fr
marie-francoise.odou@chru-lille.fr
lucie.coppin@chru-lille.fr

Poste : 34507
Poste : 39656

Lille, le 07/05/2019

Dr Julien HADOUX
Médecine Nucléaire
114, rue Edouard Vaillant
Institut Gustave Roussy
94805 Villejuif cedex

Nature de prélèvement : ADN extrait

Diagnostic Génotypique de confirmation de Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 1

Indication : Analyse génotypique de confirmation de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. Caractérisation de la variation de séquence.
Cas index 2ème détermination

Variation de séquence probablement responsable de la pathologie familiale :

Gène : *MEN1* (NM_130799) Exon 2 c.108_122del p.(Leu37_Leu41del)

Résultat :

Présence de la variation de séquence à l'état hétérozygote.

Interprétation :

Le patient est bien porteur d'une anomalie du gène *MEN1* qui peut être considérée comme probablement responsable de la pathologie familiale. Le risque de transmission à la descendance est de 50%.

Ce résultat confirme notre première analyse

Le patient devra donc bénéficier des protocoles de surveillance réservés aux sujets à risque de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1.

Cas 3: est-ce que cette patiente a une NEM1 ?

Patiente de 44 ans vue pour le suivi d'un **carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules du pancréas**, Ki67 à 40-50% avec métastases hépatiques (envahissement >80% du foie), ganglionnaires et osseux, **TP53 surexprimé**, **Rb conservé**, MGMT négatif en IHC. DOTATOC +, FDG + chromogranine A à 1518 le 7 septembre 2020. Le début des symptômes remonte au mois d'avril 2020. **Sécrétion de PTHrp.**

J1 LV5FU2 STZ le 11/09/2020. Progression après 4 cycles.

J1 Carboplatine Etoposide le 29/03/21 progression après 2 cycles

J1 FOLFOX le 27/05/21, SD après 4 cycles administrés: poursuite. 7

cycles administrés au total à ce jour

EVEROLIMUS 10 mg/j J1 le 12/08/21

ABOUT THE TEST FoundationOne®Liquid CDx is a next generation sequencing (NGS) assay that identifies clinically relevant genomic alterations in circulating cell-free DNA.

PATIENT

PHYSICIAN

ORDERING PHYSICIAN ITALIANO, ANTOINE
MEDICAL FACILITY DEPARTEMENT ONCOLOGIE MEDICALE -
MEDECINE GARD
ADDITIONAL RECIPIENT None
MEDICAL FACILITY ID 320808
PATHOLOGIST Not Provided

SPECIMEN

SPECIMEN ID 03-2021-00041787 05/12/1977
SPECIMEN TYPE Blood
DATE OF COLLECTION 14 May 2021
SPECIMEN RECEIVED 17 May 2021

Genomic Signatures

Blood Tumor Mutational Burden - 9 Muts/Mb
Microsatellite status - MSI-High Not Detected
Tumor Fraction - 35%

Gene Alterations

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

MEN1 R98fs*21
SUFU rearrangement exon 1, rearrangement exon 1
TSC2 E1024*
CDKN1B E172*
DAXX splice site 1461_1465+19>CG
TP53 R273H

0 Therapies Approved in the EU

18 Clinical Trials

0 Therapies with Lack of Response

FoundationOne®Liquid CDx
25 May 2021

| HISTORIC PATIENT FINDINGS | ORD-1095510-01 VAF% |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Blood Tumor Mutational Burden | 9 Muts/Mb |
| Microsatellite status | MSI-High Not Detected |
| Tumor Fraction | 35% |
| MEN1 | ● R98fs*21 25.5% |
| SUFU | rearrangement exon 1 3.5% |
| | rearrangement exon 1 1.4% |
| TSC2 | ● E1024* 25.5% |
| CDKN1B | ● E172* 8.4% |
| DAXX | ● splice site 1461_1465+19>CG 19% |
| TP53 | ● R273H 26.5% |

Cas 3: est-ce que cette patiente a une NEM1 ?

Création / Modification d'un patient

Caractérisation initiale Actes thérapeutiques Évolution de la maladie au cours du suivi Autres cancers Dernières nouvelles Ressources biologiques Fiche RCP

Enregistrer Enregistrer & fermer Annuler

Ressources biologiques

Le patient est-il inclus dans le plan France Médecine Génomique ? Oui Non

Le patient a-t-il eu un profilage moléculaire autre ? Oui Non

Précisez

FoundationOne liquid cdx: MEN1 R98fx*21.....

| Type | Mode de conservation | Date du prélèvement | Adresse du laboratoire | # |
|---------------|----------------------|---------------------|--------------------------|---|
| Tissu tumoral | Oui | 28/11/2018 | hopitaux civil de colmar |   |

Ajouter un prélèvement

Est-ce que ce patient a un syndrome de prédisposition ?

Préciser le syndrome de prédisposition héréditaire

Préciser le syndrome fonctionnel

Date d'apparition du syndrome fonctionnel

- Choisissez une option -

- Choisissez une option -

Autre gène trouvé

Bourneville

Complexe de Carney

Complexe mitochondrial

NEM 1

NEM 2A

NF1

VHL

NEM 2B

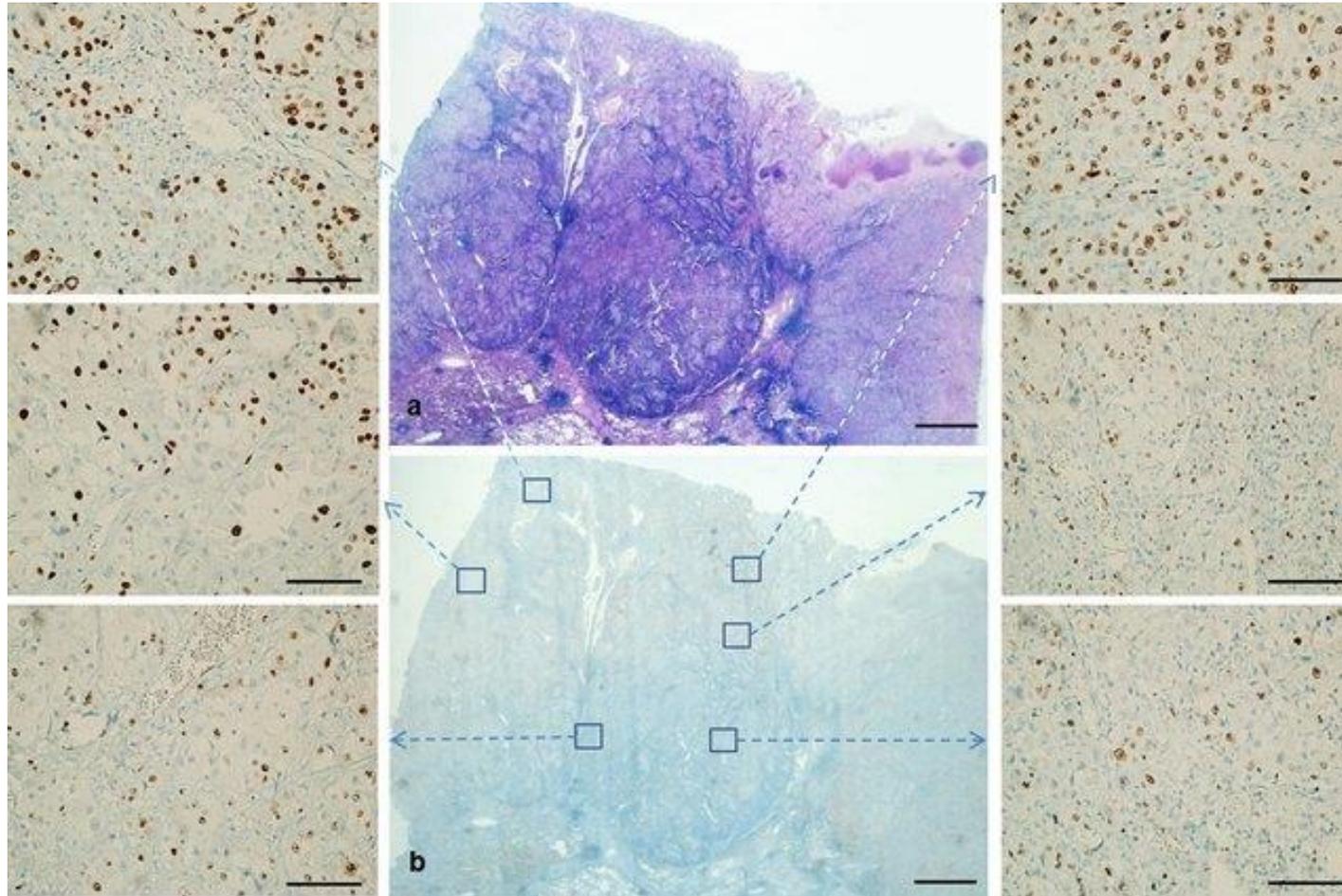
CMT isolé de forme familiale

Messages:

- Toute mutation sur un CR dans un dossier n'est pas synonyme de syndrome de prédisposition.
- Les mutations germinales sont sur des C comportant une interprétation en français concernant l'utilité pour la surveillance/ou le conseil génétique
- Des profils moléculaires somatiques peuvent être réalisés sur tumeur ou sur le sang.

Ki67, hétérogénéité et primitif vs métastase

Dans une même tumeur, le Ki67 est différent selon la région analysée



Patient de 64ans, TNE du pancréas
Résection du primitif le 25/08/2017

TUMEUR NEUROENDOCRINE pancréatique de morphologie bien différenciée, de grade G2 (4 mitoses / 2 mm², Ki67 2%),

L'index de prolifération Ki67 est très hétérogène, estimé en moyenne à environ 2% au sein de la tumeur, et très focalement jusqu'à 30% en périphérie sur un territoire.

La tumeur mesure 18cm de grand axe. Présence d'un petit foyer de nécrose d'allure post-thérapeutique.

Présence d'embolies lymphovasculaires tumorales, présence d'un engainement périnerveux.

Limite pancréatique saine. Parenchyme splénique indemne de prolifération tumorale.

2 ganglions envahis par contiguïté sur les 13 ganglions disséqués (2N+/13N).

Classification pTNM (UICC 2017) : ypT3 ypN1

Dans une même tumeur, le Ki67 est différent selon la région analysée

Pathologie

Primitif

Matériel tumoral stocké

Oui Non En cours de vérification

Si oui, spécifiez

Date de prélèvement de l'échantillon

Ki 67 max

Ki 67 max (%)

Valeur absolue sur 500-2000 cellules

Index mitotique max

Non précisé

Index mitotique max (%)

Valeur absolue (par 10 Grands Champs)

Métastases

Matériel tumoral stocké

Oui Non En cours de vérification

Date de prélèvement de l'échantillon

Ki 67 max

Ki 67 max (%)

Valeur absolue sur 500-2000 cellules

Index mitotique max

Index mitotique max (%)

Valeur absolue (par 10 Grands Champs)

Patient de 64 ans, TNE du pancréas

Biopsie hépatique le 13/09/21

Deux fragments de 7 à 9 mm fixés pour analyse histologique et un autre prélèvement envoyé pour congélation.
MICROSCOPIE

Ces deux fragments sont entièrement tumoraux. Il s'agit d'une prolifération tumorale bien vascularisée associant un stroma abondant collagène. Les atypies cytonucléaires sont modérées. Les cellules ont un cytoplasme éosinophile abondant. Il n'a pas été vu d'activité mitotique ou de nécrose.

L'étude immunohistochimique montre que les cellules tumorales expriment fortement la synaptophysine, la CGB et l'INSM1 sans expression de la CGA. 10% de cellules expriment la PDX1.

Le Ki-67 est estimé à 1%

CONCLUSION :

Aspect histologique et profil immunohistochimique compatibles avec une localisation hépatique de la tumeur neuroendocrine de morphologie bien différenciée, d'origine pancréatique connue et traitée chez ce patient, de grade histo-pronostique G1 (0 mitoses, Ki67 à 1%).

Ki67, hétérogénéité et primitif vs métastase

Message:

Le Ki67 peut varier dans le temps et l'espace sur une même tumeur mais également entre tumeur primitive et métastase.

Habituellement, le Ki67 est soit stable, soit en augmentation, influence possible des traitements reçus

On renseigne le Ki67 max pour les tumeurs primitives ou métastase

Est-ce qu'il existe vraiment des primitifs « autres » ?

Site tumoral primitif

Autres

Précision du site tumoral

- Adénohypophyse
- Aucun
- Autres
- Parathyroïdes
- Peau

Précisez le site tumoral primitif

Patiente suivie **pour tumeur neuroendocrine pré-sacrée**, tumeur non sécrétante non fonctionnelle, sporadique de 4 cm d'exérèse complète, grade I en mitose, grade II faible KI 67 à 4%, appendice normal, curage ganglionnaire négatif.

DOTATOC négative en post-opératoire et le Pet Fdg modérément positif en pré-opératoire.

Message: Ne pas cocher la case autres sans avis de votre clinicien

Primitif inconnu ?

Site tumoral primitif

Primitif inconnu

Précision du site tumoral

- Primitif inconnu (ancienne base)
- Primitif inconnu avec présence d'un paquet ganglionnaire mésentérique
- Primitif inconnu selon la définition du tutoriel

Très probable TNE iléale...

Message:

i Un primitif est dit « inconnu » si le dosage de la calcitonine, le dosage des métanéphrines, l'examen ORL et le scanner thoraco-abdomino-pelvien/cou sont négatifs pour la recherche de primitif

Base du GTE: Cas cliniques pratiques, déjouer les pièges - anapath , sd fonctionnels , sd de prédisposition, mutations .

Messages

Distinction TNE vs CNE: importance capitale pour bien classer les patents dans la base.

Sécrétion biologique et syndrome fonctionnel sont liés MAIS une sécrétion biologique seule est possible

Mutation germinale dans les syndrome de prédisposition vs Mutation somatique

Le ki67 est hétérogène dans différentes biopsies réalisés à différents endroits et à différents temps

Les primitif « autres » sont extrêmement rares

**Merci beaucoup pour votre travail au sein
du réseau ENDOCAN- RENATEN !**