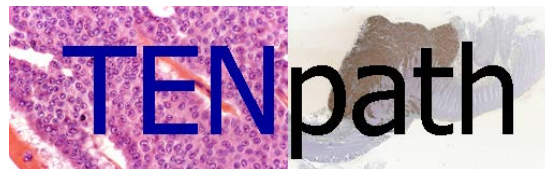


# Tumeurs neuroendocrines: faut-il changer la classification ?

Jean-Yves Scoazec

Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif



WHO

2000

ENETS grading

2006

WHO

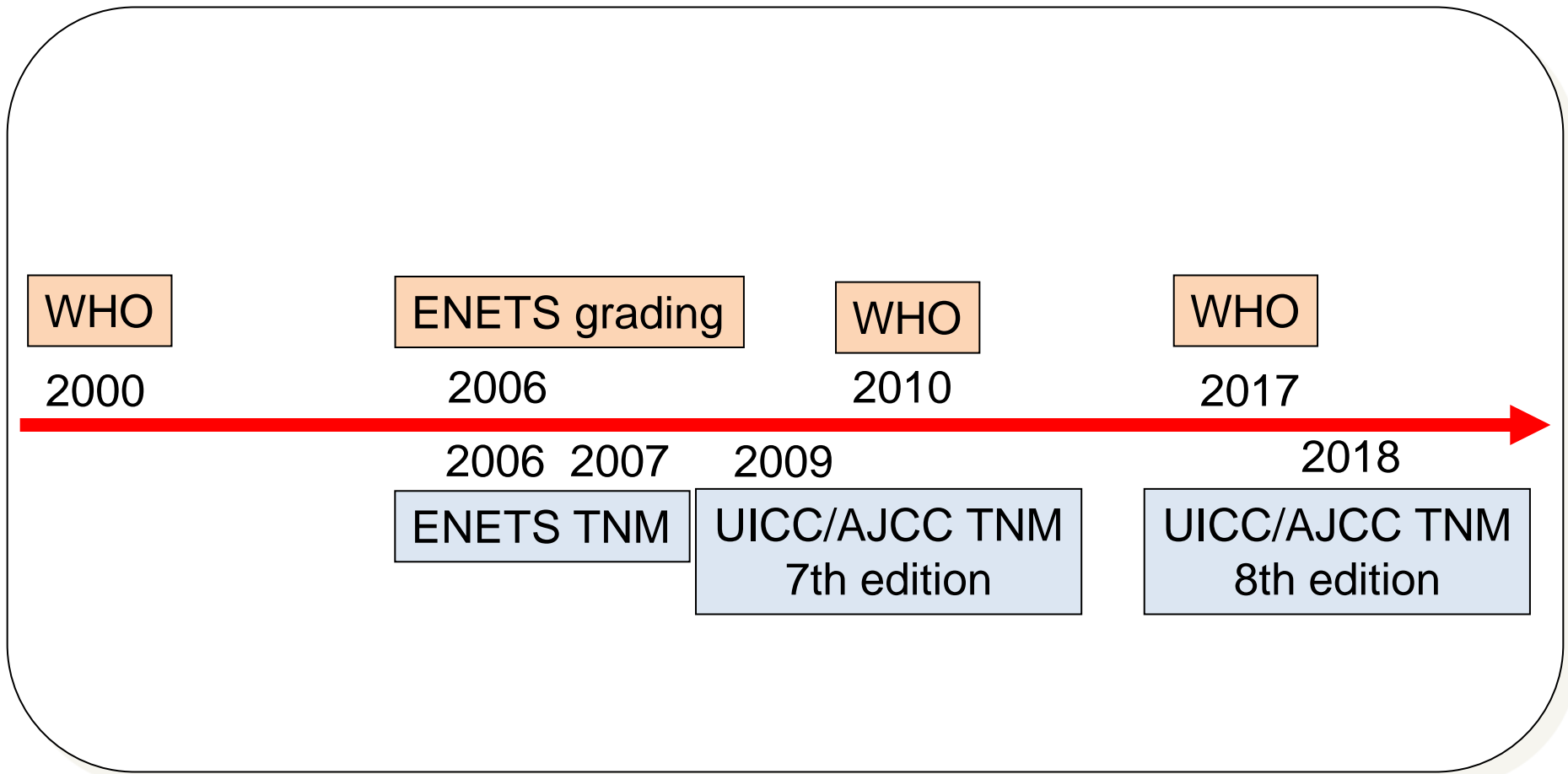
2010

2006 2007 2009

ENETS TNM

UICC/AJCC TNM  
7th edition

***Histoire récente et avenir des classifications  
des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (GEP-NET)***



***Histoire récente et avenir des classifications  
des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (GEP-NET)***

# Tumeurs neuroendocrines digestives: classification OMS 2010

---

- Tumeur neuroendocrine, G1
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique  $<2$  et index Ki67  $\leq 2\%$
- Tumeur neuroendocrine, G2
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki67 3-20%
- Carcinome neuroendocrine
  - à petites cellules
  - à grandes cellules
- Carcinome adéno-neuroendocrine

Tube digestif haut et bas  
Pancréas

# Tumeurs neuroendocrines pancréatiques: classification OMS 2017

---

- Tumeur neuroendocrine, G1
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique  $<2$  et index Ki67  $\leq 2\%$
- Tumeur neuroendocrine, G2
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique 2-20 et/ou index Ki67 3-20%
- Tumeur neuroendocrine, G3
  - Morphologie bien différenciée
  - Index mitotique  $>20$  et/ou index Ki67  $>20\%$
- Carcinome neuroendocrine
  - à petites cellules
  - à grandes cellules
- Tumeur mixte endocrine-non endocrine (MIENEN)

Pancréas uniquement mais  
extension probable  
aux TNE  
gastrointestinales

# Fallait-il changer les seuils ?

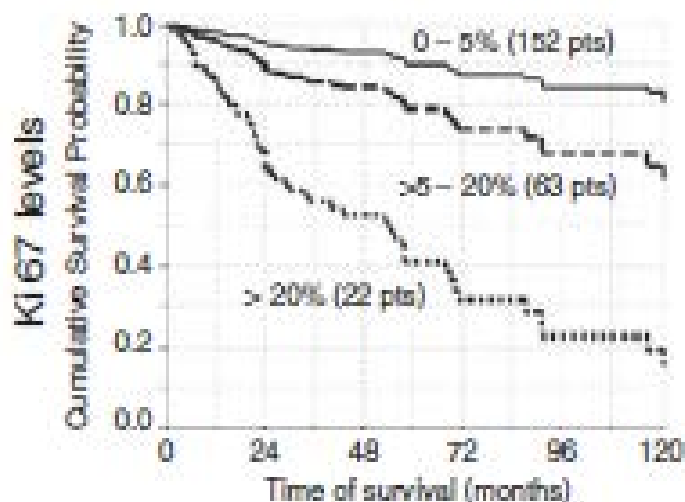
- Le seuil de 2% pour séparer G1 et G2 est contesté
  - Le seuil de 5% serait plus pertinent, au moins en ce qui concerne les TNE pancréatiques
  - Toutefois, les données disponibles n'ont pas été jugées suffisantes par l'OMS pour modifier le seuil diagnostique
- Le seuil de 20% a-t-il une utilité clinique ?

MODERN PATHOLOGY (2010) 23, 824–833

© 2010 USCAP, Inc. All rights reserved. 0893-3952/10 \$20.00

**Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients**

Aldo Scarpa<sup>1,2</sup>, William Mantovani<sup>3</sup>, Paola Capelli<sup>1</sup>, Stefania Beghelli<sup>1,2</sup>, Letizia Boninsegna<sup>4</sup>, Rossella Bettini<sup>4</sup>, Francesco Panzuto<sup>5</sup>, Paolo Pederzoli<sup>4</sup>, Gianfranco delle Fave<sup>5</sup> and Massimo Falconi<sup>4</sup>



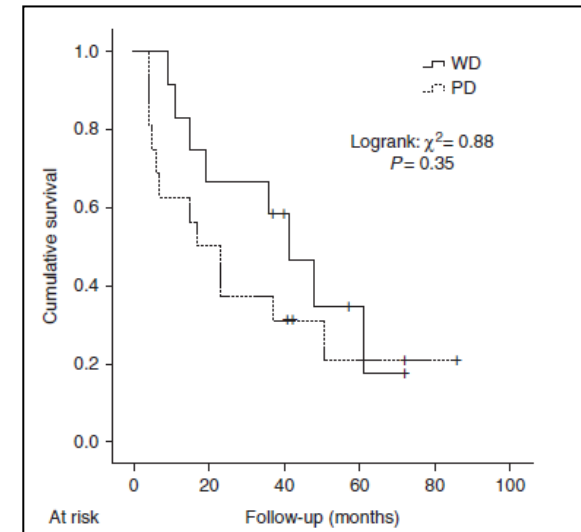
# TNE G3

- Le point de départ ...
  - Expérience de Gustave Roussy
    - 2000-2005
    - 28 cas of TNE G3 non à petites cellules
    - 16 peu différenciées à grandes cellules
    - 12 (encore) bien différenciées

## Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous?

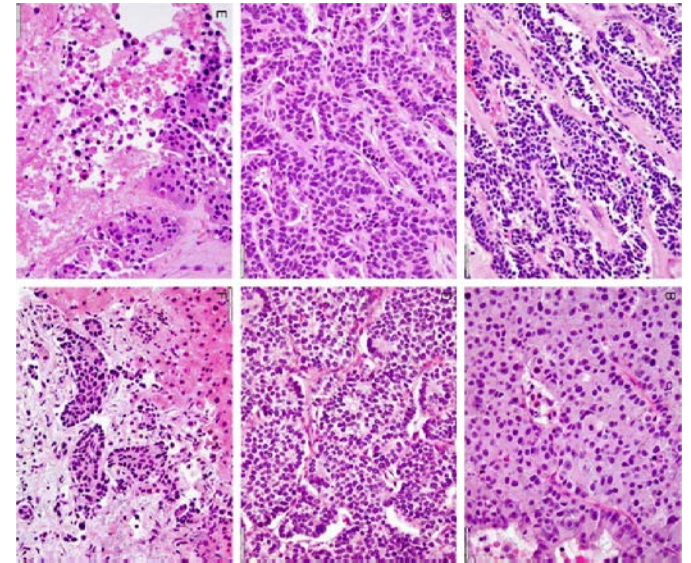
Fritz-Line Vélayoudom-Céphise<sup>1</sup>, Pierre Duvillard<sup>2</sup>, Lydia Foucan<sup>3</sup>, Julien Hadoux<sup>1</sup>, Cecile N Chougnet<sup>1</sup>, Sophie Leboulleux<sup>1</sup>, David Malka<sup>4</sup>, Joël Guigay<sup>5,6</sup>, Diane Goere<sup>6</sup>, Thierry Debaere<sup>7</sup>, Caroline Caramella<sup>7</sup>, Martin Schlumberger<sup>1</sup>, David Planchard<sup>5,6</sup>, Dominique Elias<sup>6</sup>, Michel Ducreux<sup>4,8</sup>, Jean-Yves Scoazec<sup>2</sup> and Eric Baudin<sup>1</sup>

*Endocrine-Related Cancer*  
(2013) 20, 649–657



# Comment distinguer TNE G3 et CNE ?

- Le diagnostic différentiel se pose entre TNE G3 et CNE, type à grandes cellules
- La morphologie est parfois d'interprétation difficile et la reproductibilité diagnostique n'est pas parfaite
- L'index Ki-67 n'est pas discriminant
  - Zone de chevauchement de la différenciation entre 30 et 55%
- Les marqueurs moléculaires pourraient être utiles pour le diagnostic différentiel
  - CNE: mutations de *TP53* et *Rb*, détectables par immunohistochimie
  - TNE G3: signature moléculaire des TNE bien différenciées (exemple: mutations de *DAXX* et *ATRX*, détectables par immunohistochimie ou FISH, dans les TNE pancréatiques)



A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas

Laura H. Tang, MD, PhD, Olca Basturk, MD, Jillian J. Sue, BSc, and David S. Klimstra, MD

(*Am J Surg Pathol* 2016;40:1192–1202)



# Le CNE à grandes cellules a-t-il un avenir ?

- Il s'agit d'une entité hétérogène, à démembrer ...

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

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

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

### – Trois signatures moléculaires

- « petites cellules »
- « adénocarcinome »
- « TNE bien différenciée »

## Molecular characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor<sup>☆</sup>

Nobuyoshi Takizawa MD<sup>a</sup>, Yoshihiro Ohishi MD, PhD<sup>a</sup>, Minako Hirahashi MD, PhD<sup>a</sup>, Shunsuke Takahashi MD<sup>a</sup>, Kazuhiko Nakamura MD, PhD<sup>b</sup>, Masao Tanaka MD, PhD<sup>c</sup>, Eiji Oki MD, PhD<sup>d</sup>, Ryoichi Takayanagi MD, PhD<sup>b</sup>, Yoshinao Oda MD, PhD<sup>a,\*</sup>

Human Pathology (2015) 46, 1890–1900

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

Gene	NETs	NECs	PDCs	SCNECs	LCNECs
	n = 20	n = 24	n = 21	n = 9	n = 15
<i>TP53</i>	0	5	6 <sup>a</sup>	0	5
<i>APC</i>	0	1	5	1	0
<i>CTNNB1</i>	1	1	2	0	1
<i>KRAS</i>	0	2	2 <sup>b</sup>	1	1
<i>BRAF</i>	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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> One case was not successfully sequenced.



# Le TNM lui-même évolue

---

- ENETS (2006-2007)
  - Toutes les TNE gastroentéropancréatiques, bien et peu différenciées
- UICC, 7th edition (2009)
  - Classification spécifique pour les TNE gastrointestinales bien différenciées
  - Pour les autres (TNE bien différenciées du pancréas et du poumon, CNE), même classification que pour les adénocarcinomes de même localisation
- UICC, 8th edition (2018)
  - Nouvelle classification pour les TNE pancréatiques bien différenciées

# Conclusion

---

- Les pathologistes font évoluer leurs classifications
  - pour tenir compte de la compréhension de
  - pour optimiser leur utilité clinique

The primary purpose of classification is simply to provide a convenient, practical means by which [people] may know what they are talking about

GG Simpson  
*A new classification of mammals*  
*BAMNH, 1945,85: 13*