

JFHOD

15-18 MARS
PARIS
2012



Tumeurs neuroendocrines gastriques

Jean-Yves Scoazec

Hospices Civils de Lyon

Centre de Recherche contre le Cancer de Lyon

INSERM U1052-CNRS UMR5286



Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2012

CONFLITS D'INTÉRÊT

- Consultant : **Novartis**
- Consultant : **Ipsen**
- Consultant : **Keocyt**

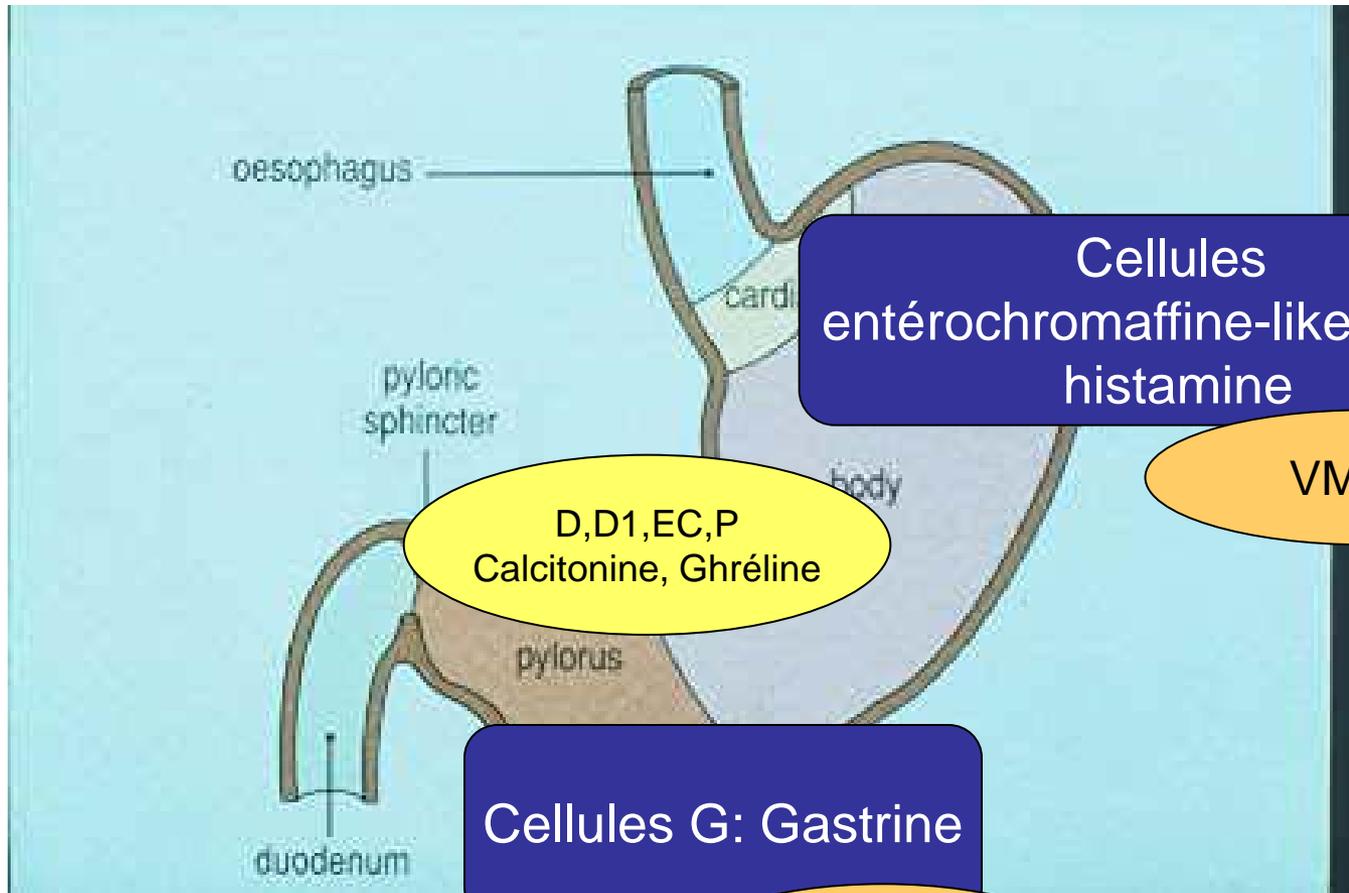
Objectifs

- Connaître la démarche diagnostique à adopter devant une suspicion de tumeur neuroendocrine gastrique
- Connaître les différents types de tumeur neuroendocrine gastrique et leur profil clinique et évolutif
- Connaître les facteurs histopronostiques et les principes de classification

Les tumeurs neuroendocrines gastriques: contexte

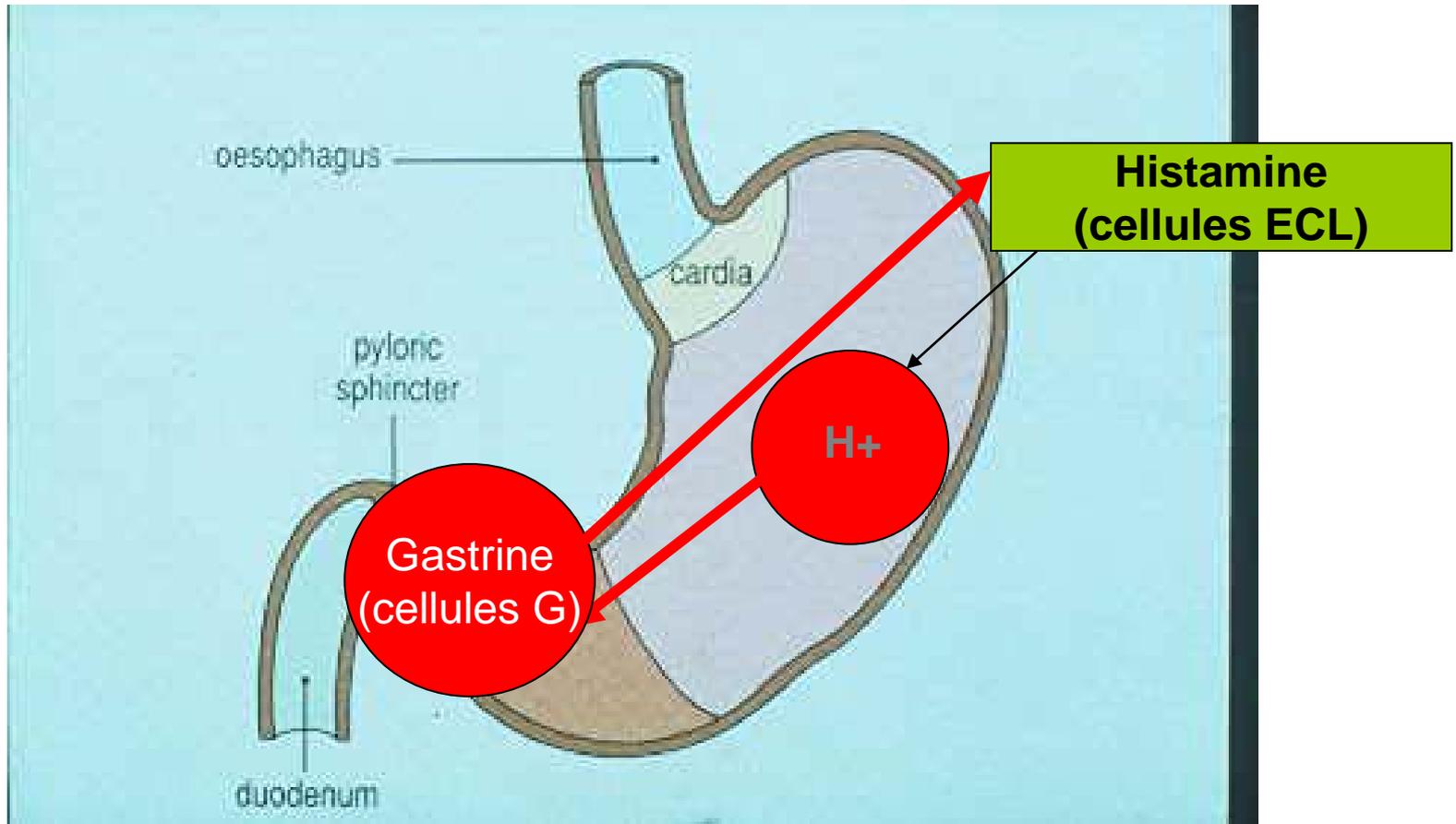
- Un groupe particulièrement hétérogène
- Présentant des spécificités importantes
- Survenant dans des contextes cliniques variés

Les populations endocrines normales de la muqueuse gastrique



gastrine

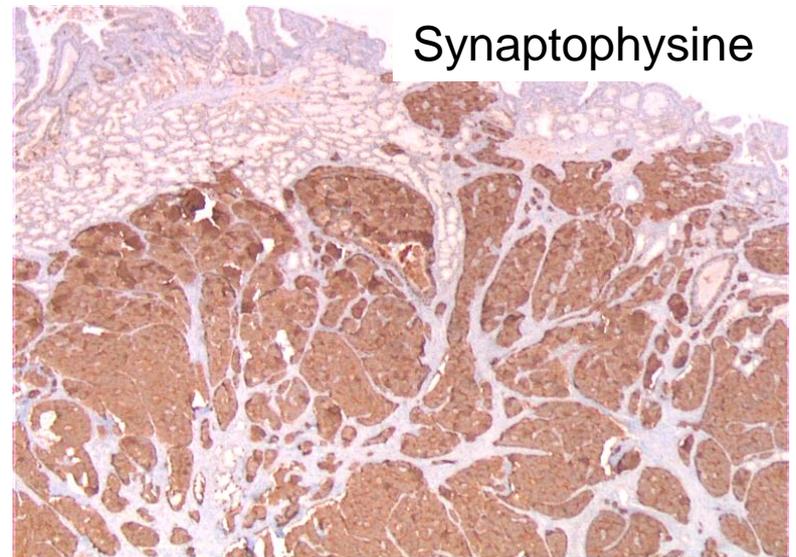
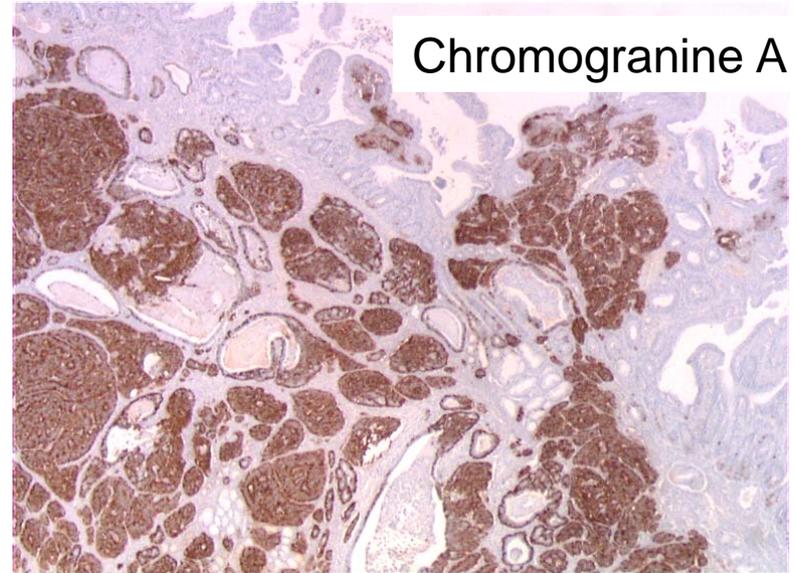
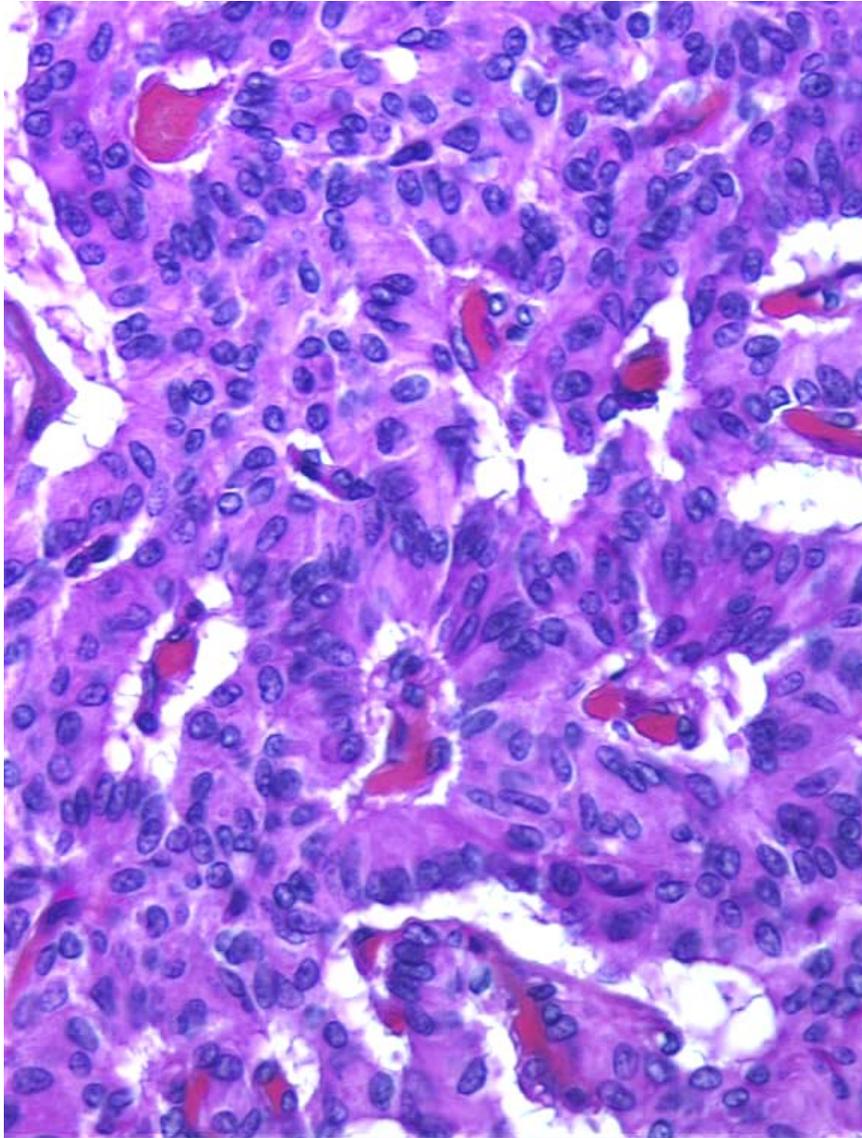
Des interactions fonctionnelles: régulation de la sécrétion acide gastrique



Démarche diagnostique

- Reconnaître la nature neuroendocrine de la tumeur gastrique, en appliquant les mêmes principes que pour les autres tumeurs neuroendocrines digestives
- Identifier le type spécifique de tumeur neuroendocrine gastrique, afin d'en déduire le risque évolutif et la meilleure stratégie de traitement et de surveillance
- Evaluer les facteurs histopronostiques

Diagnostic et identification



Les différents types de tumeurs neuroendocrines gastriques

- Tumeurs ECL

- Type I
- Type II
- Type III

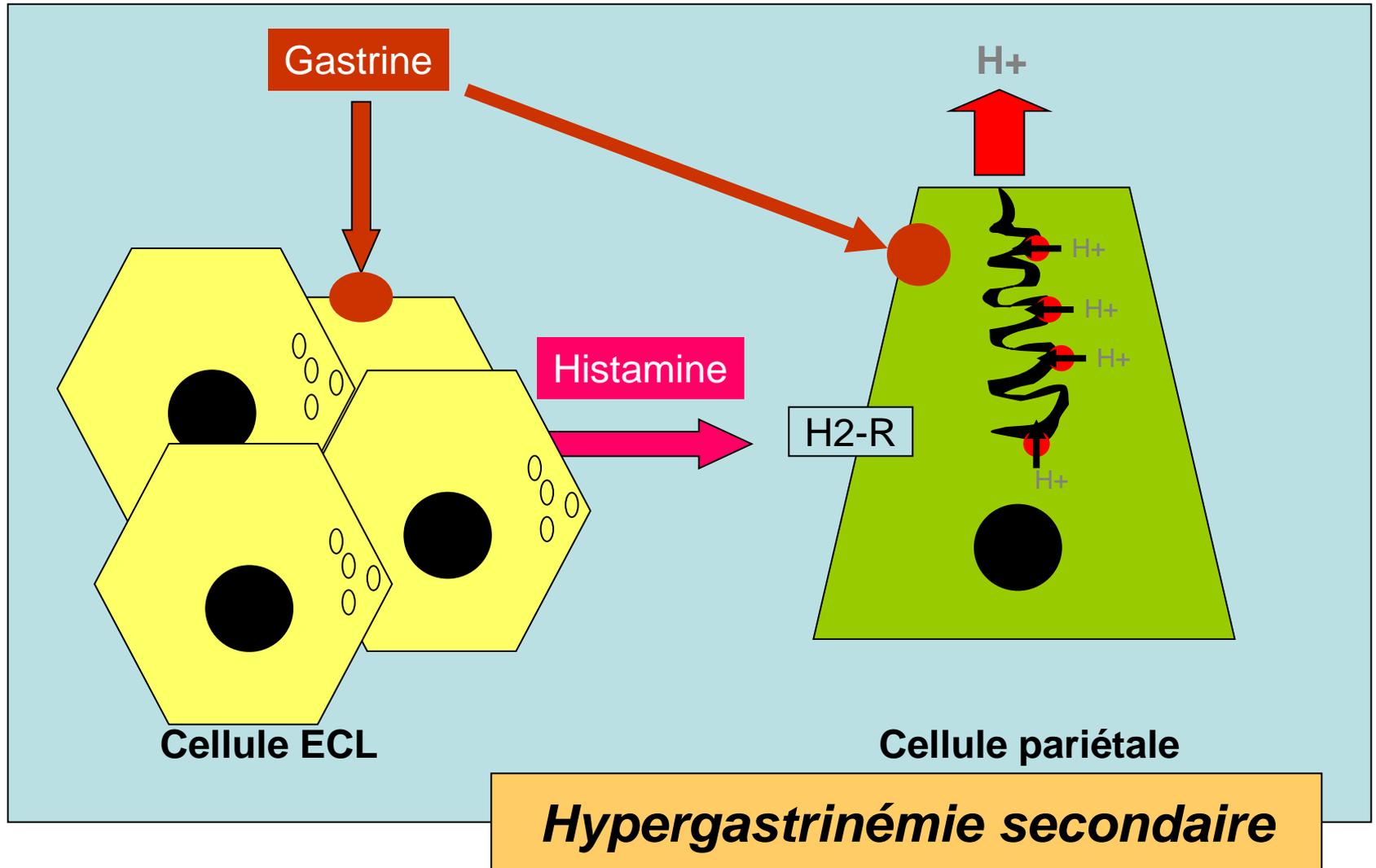
- Tumeurs non-ECL

Tumeurs ECL de type I

- **Site**
 - fundus
- **Caractères macroscopiques**
 - lésions polypoïdes
 - de petite taille (<1 cm)
 - multiples
- **Caractères microscopiques**
 - morphologie bien différenciée
 - faible grade histologique
 - faible invasivité (limitées à la sous-muqueuse)
- **Lésions associées de la muqueuse péritumorale**
 - Gastrite chronique atrophique, habituellement avec métaplasie intestinale
 - Hyperplasie des cellules ECL

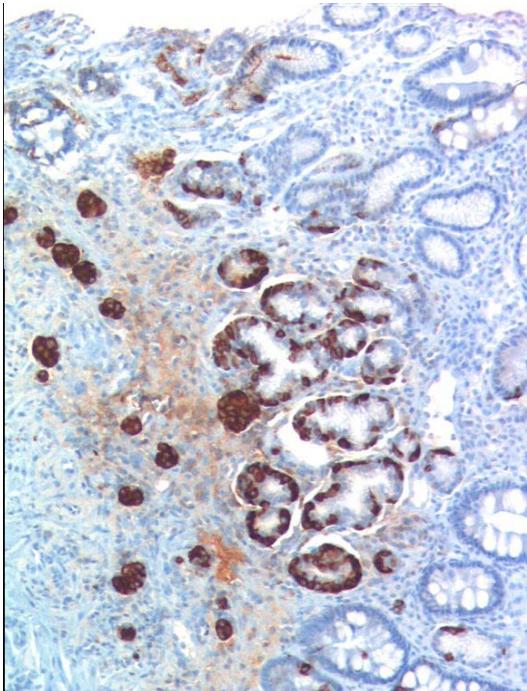


Pathogénie

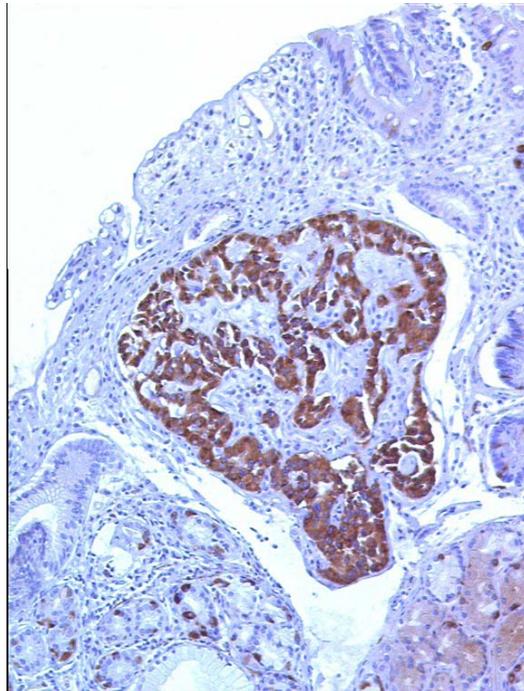


Un processus séquentiel

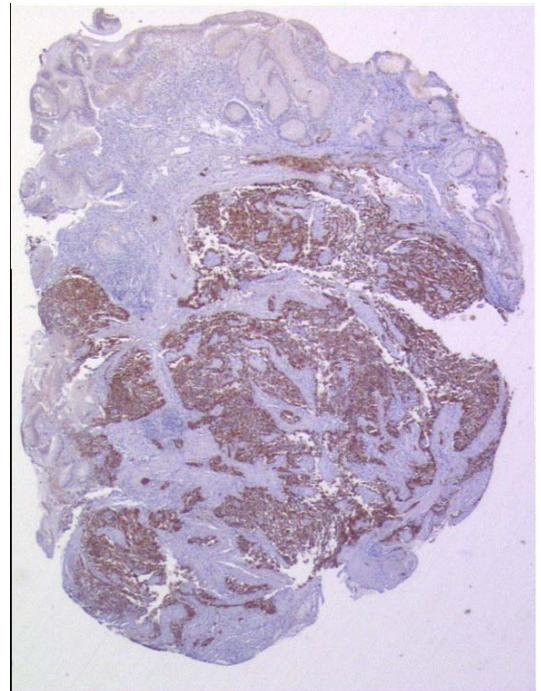
HYPERPLASIE



DYSPLASIE



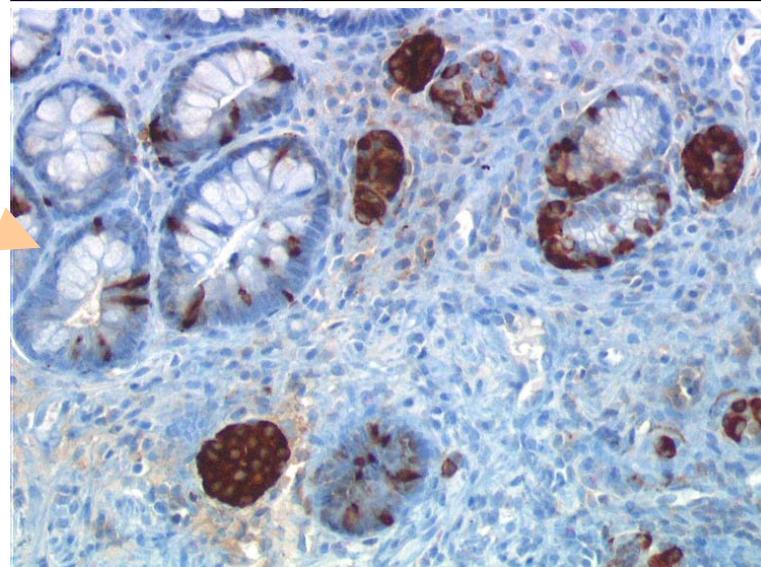
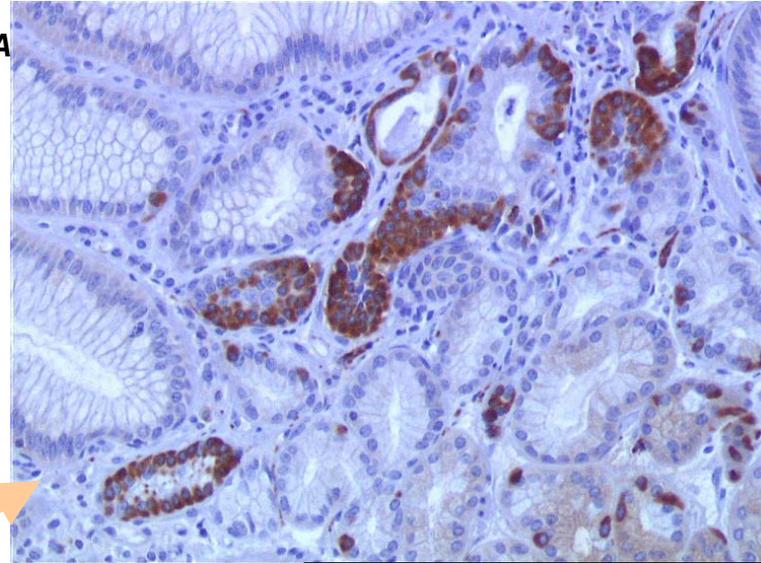
NEOPLASIE



Lésions hyperplasiques

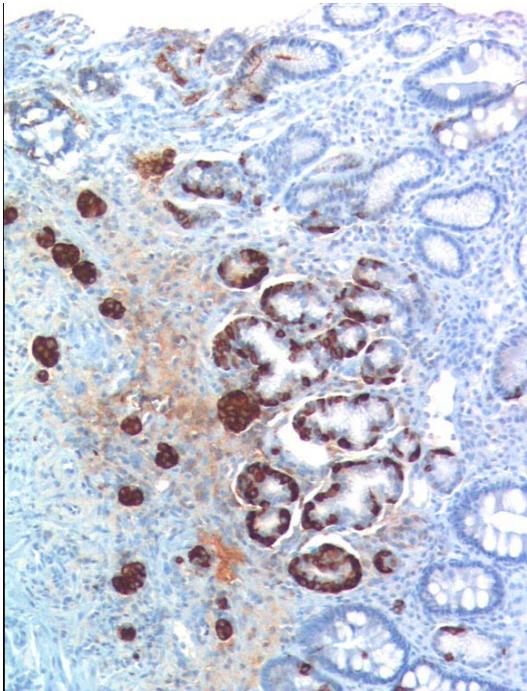
Chromogranine A

Stade
Simple
Linéaire
Micronodulaire
Adénomatoïde

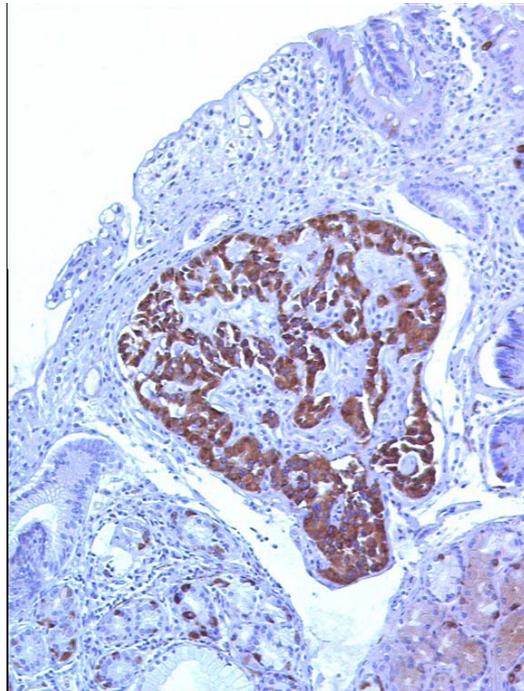


Un processus séquentiel

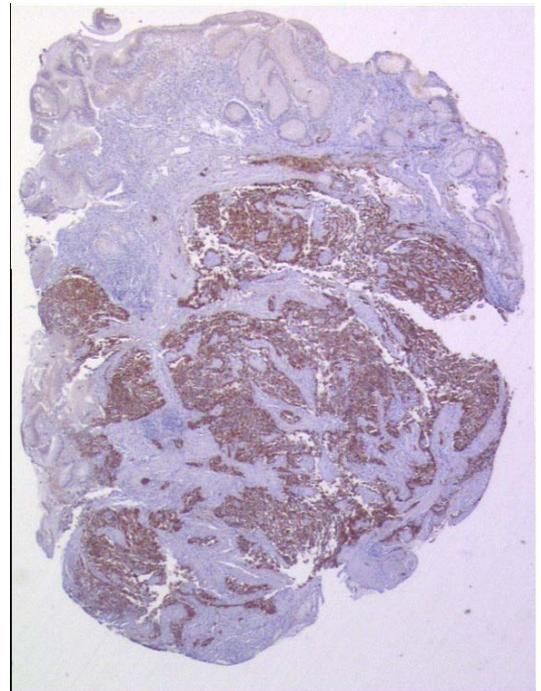
HYPERPLASIE



DYSPLASIE



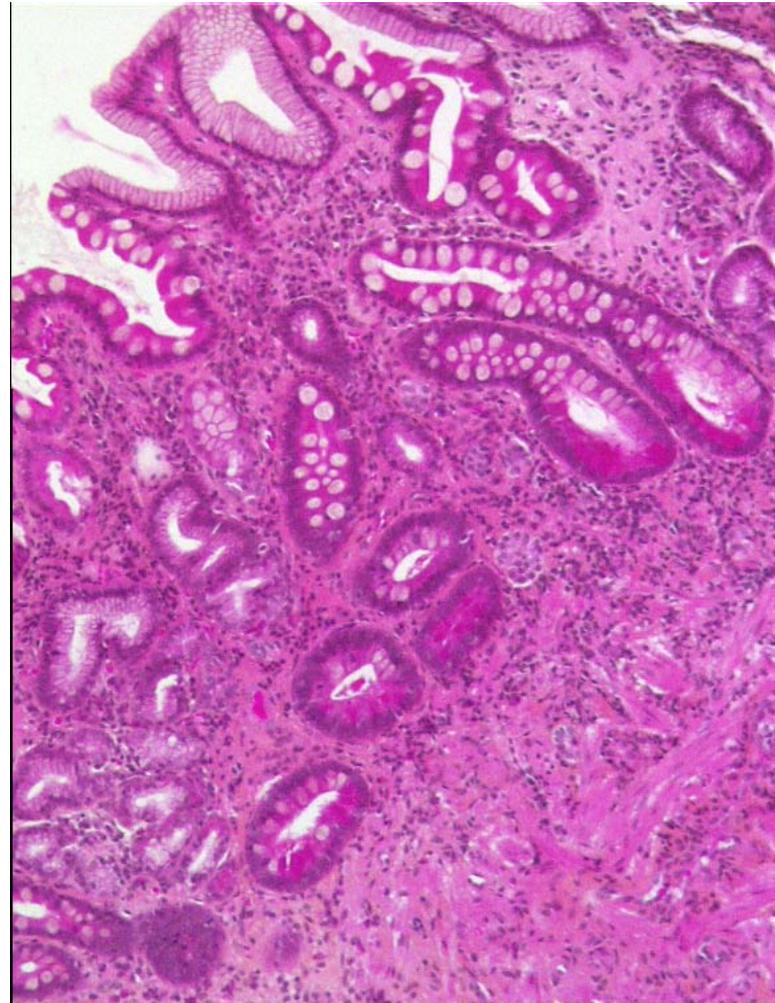
NEOPLASIE



Lésions associées de la muqueuse gastrique

- Gastrite chronique auto-immune
 - Maladie de Biermer
 - Anémie macrocytaire, parfois microcytaire
- Autres causes d'atrophie glandulaire

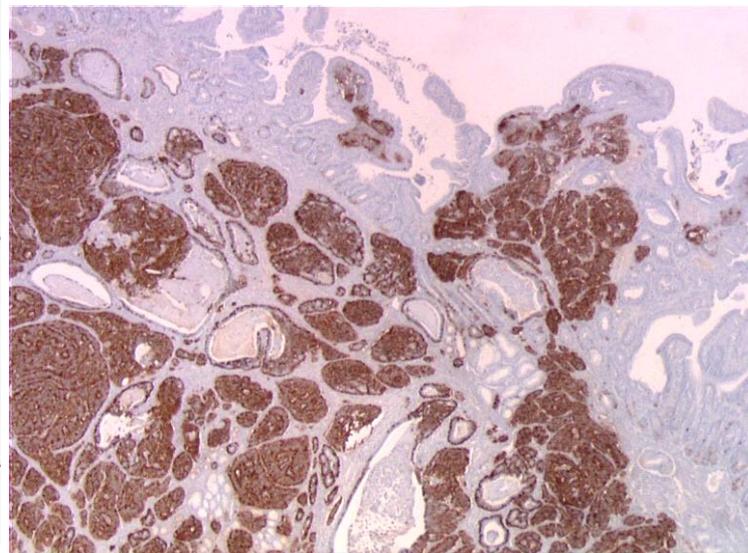
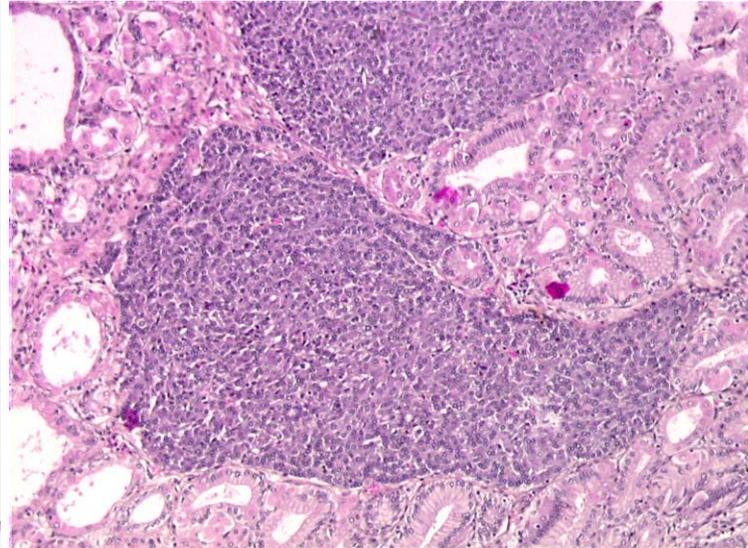
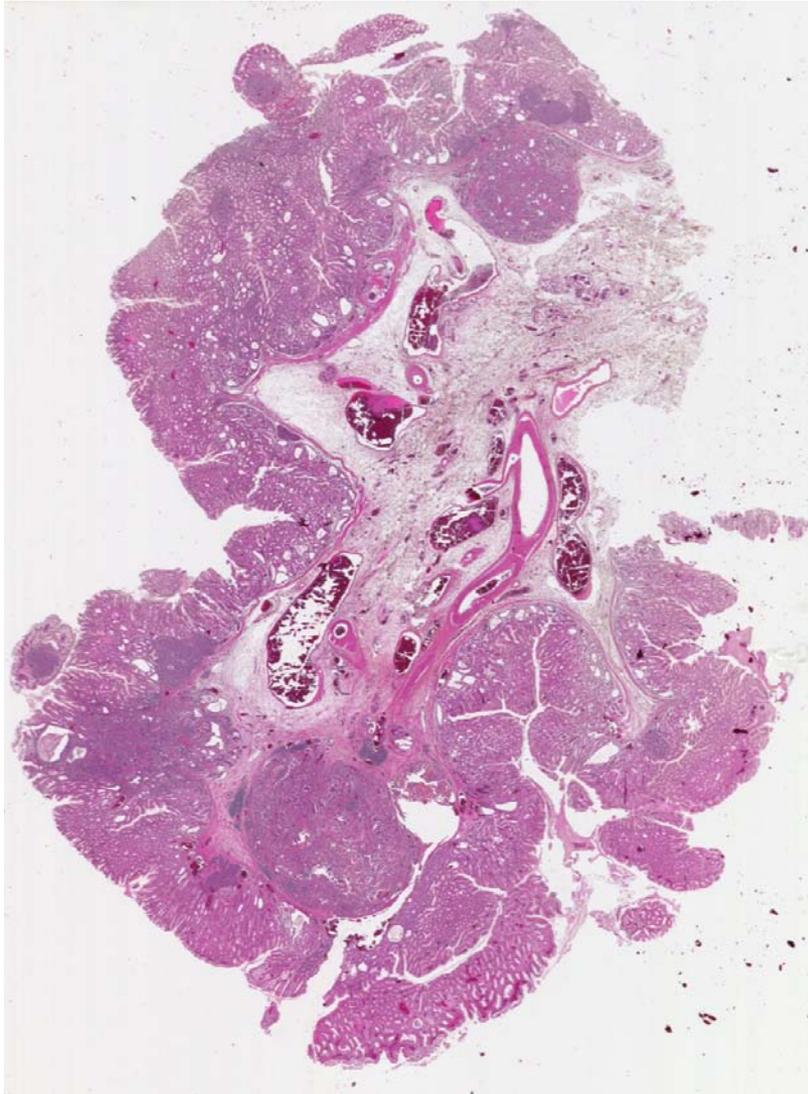
Biopsies de voisinage
(fundus)
Biopsies à distance
(antre)



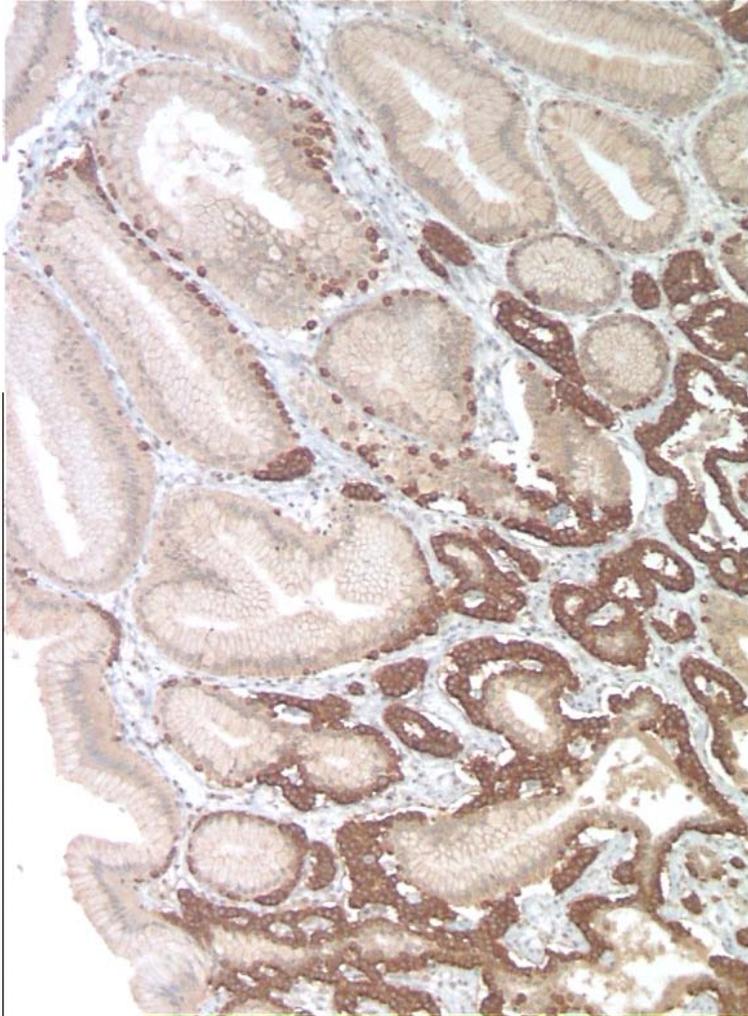
Tumeurs ECL de type II

- Contexte
 - Hypergastrinémie primaire (syndrome de Zollinger-Ellison secondaire à un gastrinome duodénal ou pancréatique – syndrome NEM1)
- Site:
 - Fundus
- Caractères macroscopiques
 - Lésions polypoïdes de petite taille, multiples
- Caractères microscopiques
 - Tumeurs de morphologie bien différenciée, de faible grade histologique, limitées à la sous-muqueuse
- Lésions associées de la muqueuse péritumorale
 - Gastrite hypertrophique, hyperplasie des cellules ECL

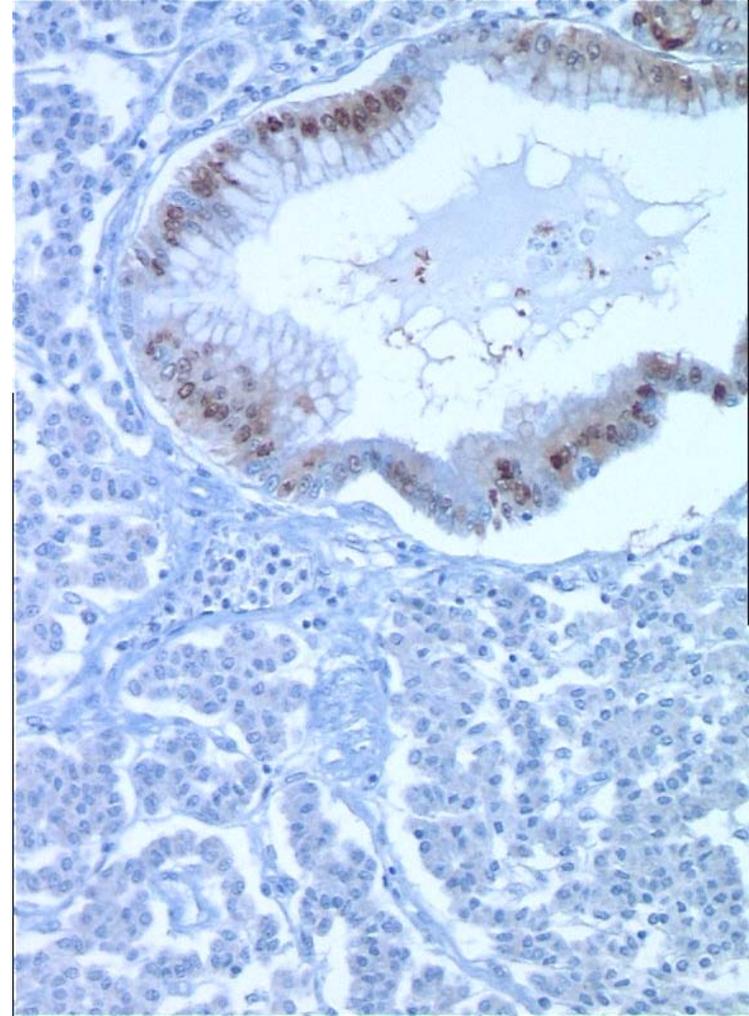
Tumeurs ECL de type II



Tumeurs ECL de type II



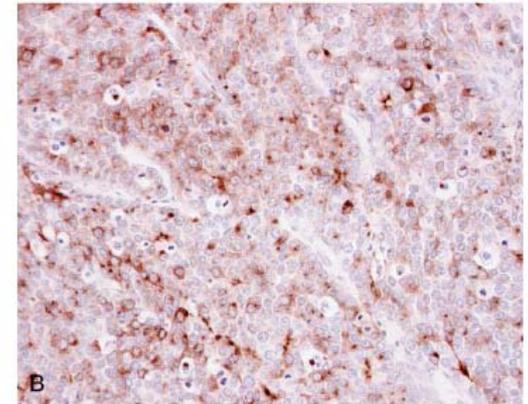
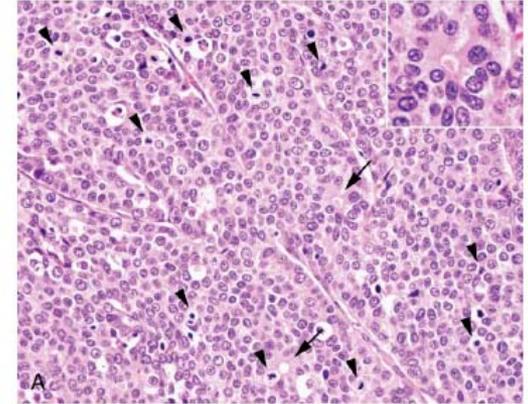
Chromogranine A



Ménine

Tumeurs ECL de type III et tumeurs non ECL

- Contexte:
 - Tumeurs sporadiques, sans contexte particulier
- Site:
 - Pas de localisation préférentielle
- Caractères macroscopiques
 - Lésion unique, volumineuse (>2 cm), localement invasive
- Caractères microscopiques
 - Le plus souvent, tumeurs de morphologie bien différenciée, de grade histologique faible ou intermédiaire
 - Rarement, tumeurs de morphologie peu différenciée
- Lésions associées
 - Absence d'atrophie glandulaire, de gastrite hyperplasique, d'hyperplasie endocrine



Caractères cliniques et évolutifs

	Incidence (%)	Taille ≤ 2 cm (%)	Invasion limitée à la sous-muqueuse (%)	Métastases Ganglionnaires / à distance (%)	Décès liés à la tumeur (%)
Type I	80	99	91	2 / 2	0
Type II	6	82	91	30 / 10	< 10
Type III	14	67	24	71 / 69	25-35

Facteurs histopronostiques

- Grade histologique
- Classification OMS
- Stade TNM

Grade histologique

Table 4 Grading proposal for foregut (neuro)endocrine tumors

Grade	Mitotic count (10 HPF) ^a	Ki-67 index (%) ^b
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

^a10 HPF: high power field=2 mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

^bMIB1 antibody; % of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling

ENETS, 2006

The grading requires mitotic count in at least 50 HPFs (1 HPF = 2 mm²) and Ki67 index using the MIB antibody as a percentage of 500–2000 cells counted in areas of strongest nuclear labelling ("hot spots"). If grade differs for mitotic count compared with Ki67 index, it is suggested that the higher grade be assumed. Evidence to support this grading scheme is available for the stomach, duodenum and pancreas NETs {772, 868, 1705, 2449}.

WHO, 2010

- Difficultés potentielles d'application aux prélèvements biopsiques

Classification OMS 2010

Tumeur neuroendocrine G1	Morphologie bien différenciée Index mitotique <2 et index Ki67 ≤2%
Tumeur neuroendocrine G2	Morphologie bien différenciée Index mitotique: 2-20 et/ou index Ki67: 2-20%
Carcinome neuroendocrine <i>Type à petites cellules</i> <i>Type à grandes cellules</i>	Morphologie peu différenciée Index mitotique >20 et/ou index Ki67 >20%
Carcinome adéno-neuroendocrine	Tumeur mixte

Stade TNM (UICC, 7^{ème} édition)

- ***T- tumeur primaire***
 - TX, tumeur non évaluable
 - T0, pas de signe de tumeur primitive
 - Tis, tumeur in situ/dysplasie (<0,5 mm)
 - T1, tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm
 - T2, tumeur envahissant la musculature ou >1 cm
 - T3, tumeur envahissant la sous-séreuse
 - T4, tumeur envahissant la séreuse ou des structures adjacentes
 - Pour tous les T, ajouter (m) pour les tumeurs multiples
- ***N- ganglions lymphatiques régionaux***
 - N0, absence de métastase ganglionnaire régionale
 - N1, métastase ganglionnaire régionale
- ***M- métastase à distance***
 - M0, absence de métastase à distance
 - M1, métastase à distance

Points forts

1. Comme dans les autres localisations digestives, le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastriques repose sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques
2. Un point particulier aux tumeurs neuroendocrines gastriques est leur hétérogénéité: elles comportent plusieurs sous-groupes différents par leur évolutivité et leur pronostic
3. L'identification précise du type de tumeur neuroendocrine gastrique est indispensable pour la prise en charge correcte du patient
4. Comme pour toute autre tumeur neuroendocrine, le pathologiste doit indiquer les facteurs histopronostiques et classer la lésion selon les recommandations actuelles, à condition qu'elles puissent s'appliquer au prélèvement dont il dispose
5. Le pathologiste ne peut pas classer une tumeur neuroendocrine gastrique sans biopsies en muqueuse à distance, qui doivent être systématiquement réalisées