

Les néoplasies neuroendocrines pulmonaires

Aspect anatomopathologique et classification

R. BENNOUI, N. MOULAÏ, G. IFAIDI, W. OUAHIOUNE;
Laboratoire de Recherche en Cancérologie,
Faculté de Médecine de Blida.



Résumé

Les néoplasies neuroendocrines pulmonaires sont un groupe de néoplasies pulmonaires à différenciation neuroendocrine commune mais à caractéristiques morphologiques et moléculaires hétérogènes, avec des profils biochimiques, moléculaires, biologiques et des comportements cliniques très différents. Elles représentent 20 à 25 % de l'ensemble des tumeurs pulmonaires. Leur classification et leur grading histologique ne sont pas les mêmes par rapport aux tumeurs neuroendocrines du tractus digestif et du pancréas. En effet, ces néoplasies sont classées selon leur différenciation en tumeurs bien différenciées correspondant aux tumeurs carcinoïdes et en tumeurs peu différenciées correspondant aux carcinomes. Selon le grade, elles peuvent être de bas grade, de grade intermédiaire ou de haut grade. L'objectif de cet article est de mettre le point sur les critères morphologiques et immunohistochimiques des néoplasies neuroendocrines pulmonaires ainsi que leur classification anatomopathologique en se référant à la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé dans sa dernière édition de 2021.

>>> Mots-clés :

Néoplasies neuroendocrines pulmonaires, tumeurs carcinoïdes, carcinomes neuroendocrines, immunohistochimie.

Abstract

Pulmonary neuroendocrine neoplasms are a group of lung neoplasms with common neuroendocrine differentiation but with heterogeneous morphological and molecular characteristics, exhibiting very different biochemical, molecular, biological, and clinical behaviors. They represent 20 to 25 % of all lung tumors. Their classification and histological grading differ from neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. Indeed, these neoplasms are classified based on differentiation into well differentiated tumors corresponding to carcinoids and poorly differentiated tumors corresponding to carcinomas. Depending on the grade, they can be of low grade, intermediate grade, or high grade. The aim of this article is to focus on the morphological and immunohistochemical criteria of pulmonary neuroendocrine neoplasms as well as their anatomopathological classification referring to the World Health Organization classification in its latest edition 2021.

>>> Keywords :

Pulmonary neuroendocrine neoplasms, carcinoid tumors, neuroendocrine carcinomas, immunohistochemistry.

Introduction

Les néoplasies neuroendocrines pulmonaires (NNEP) constituent un ensemble de tumeurs distinctes qui partagent des caractéristiques morphologiques, ultrastructurales et immunohistochimiques d'appartenance au domaine neuroendocrine, avec un comportement biologique et des résultats cliniques distincts, allant de tumeurs bénignes à franchement malignes.

Ces tumeurs dérivent des cellules entérochromaffines

qui se trouvent physiologiquement dans la muqueuse bronchique.

Dans l'ensemble, les NNEP représentent environ 20 % des tumeurs primitives du poumon ⁽¹⁾.

Le diagnostic repose sur l'étude histopathologique qui permet de confirmer la nature neuroendocrine de la tumeur par son aspect morphologique et son profil immunohistochimique. Cette étude permet aussi de classer la tumeur dans un type histologique précis, car la prise en charge thérapeutique en dépend étroitement.

Critères morphologiques et immunohistochimiques des NNEP

Les caractères morphologiques dits neuroendocrines incluent une organisation insulaire organoïde, une architecture trabéculaire séparée par une riche vascularisation, des rosettes ou des pseudorosettes.

Devant ces caractères morphologiques, l'étude immunohistochimique (IHC) vient confirmer la nature neuroendocrine (NE) de la tumeur. Les marqueurs immunohistochimiques NE traditionnels largement utilisés dans la pratique de la pathologie comprennent la synaptophysine, la chromogranine A et le Cluster de Différenciation 56 (CD56) ou Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM1). L'énolase spécifique des neurones (NSE) n'est pas recommandée en raison de sa faible spécificité.

Alors que pratiquement tous les carcinoïdes sont positifs pour la synaptophysine et la chromogranine A, l'expression de ces 2 marqueurs est très variable dans les carcinomes neuroendocrines pulmonaires (CNEP) ^(2,3). Ces derniers expriment le plus souvent le CD56. Par conséquent, bien que ce marqueur ne soit généralement pas recommandé comme marqueur NE dans les sites non pulmonaires en raison de sa moindre spécificité, il a été largement utilisé en pathologie thoracique pour le diagnostic des CNEP.

Au cours de la dernière décennie, la protéine 1 associée à l'insulinome (INSM1) est devenue un marqueur NE nouveau et utile. Il s'agit d'un marqueur pan-neuroendocrinien, exprimé dans les néoplasmes neuroendocrines de tous les sites ⁽⁴⁾.

Quant à l'index de prolifération Ki67, son rôle principal dans les NNEP est de distinguer les carcinoïdes des CNEP qui sont considérés comme des tumeurs de haut grade dans les petites biopsies avec artefact d'écrasement, où les carcinoïdes peuvent être diagnostiqués à tort comme des CNEP ^(1,5-8).

Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2021 des NNEP

Les critères et la terminologie des NNEP dans la dernière classification OMS 2021 des tumeurs thoraciques (5e édition)

restent en grande partie inchangés par rapport à l'édition précédente. Les principaux types de ces néoplasies comprennent le carcinoïde typique (CT), le carcinoïde atypique (CA), le carcinome du poumon à petites cellules (CPC) et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC).

La distinction entre ces différents types repose uniquement sur des critères morphologiques qui sont basés sur la différenciation : les CT et les CA sont des tumeurs bien différenciées contrairement aux CNE qui sont des tumeurs peu différenciées.

Les critères de définition de l'OMS pour distinguer les CT des CA sont basés sur le nombre de mitoses par 2 mm² et la présence d'une nécrose (7, 9) (Tableau 1). Quant à la distinction entre CPC et CNEGC, elle est basée sur la taille des cellules, le rapport nucléocytoplasmique et la présence de nucléole.

Tableau 1 : Critères de classification des tumeurs carcinoïdes selon la classification de l'OMS 2021.

Carcinoïde typique	Carcinoïde atypique
Index mitotique < 2 mitoses / 2 mm ² et Sans nécrose tumorale	Index mitotique de 2 à 10 mitoses / 2 mm ² et/ou Nécrose focale

Alors que le Ki67 est actuellement un marqueur standard pour classer les néoplasies neuroendocrines digestives (NNED) comme grade 1 (de bas grade), grade 2 (de grade intermédiaire) et grade 3 (de haut grade) ^(10, 11), la distinction entre CT et CA (correspondant respectivement aux grade 1 et grade 2 des NNE digestives) repose toujours uniquement sur le nombre de mitoses. Cependant, la valeur diagnostique et pronostique du Ki67 pour les carcinoïdes pulmonaires est de plus en plus reconnue et la catégorie comparable aux tumeurs NE pulmonaires grade 3 émerge également.

Le Tableau 2 résume et compare la terminologie et les critères de la classification OMS des NNEP et des NNED.

Tableau 2 : La terminologie et les critères de la classification de l'OMS pour les néoplasmes neuroendocriniens, tumeurs thoraciques et digestives.

Classification OMS des tumeurs thoraciques 5 ^e édition 2021		Classification OMS des tumeurs digestives 5e édition 2019		
Terminologie	Critères	Terminologie	Critères	
	Nombre de mitoses par 2 mm ² / nécrose		Nombre de mitoses par 2 mm ²	Ki67
CT	< 2 sans nécrose	Tumeur NE G1	< 2	< 3 %
CA	2 à 10 ou nécrose	Tumeur NE G2	2 à 20	3 à 20 %
-	-	Tumeur NE G3	> 20	> 20 %
CNEGC et CPC	> 10	CNE (à petites ou à grandes cellules)	> 20	> 20 %
CNEGC et CPC combinés		MiNEN		

(MiNEN) : Tumeur mixte neuroendocrine-non neuroendocrine.

A- Les tumeurs carcinoïdes

Les caractéristiques morphologiques prototypiques des carcinoïdes pulmonaires sont celles des tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées (Figure 1). Ces tumeurs peuvent présenter un nombre impressionnant de variantes morphologiques (fusocellulaire, oncocytaire, acineux...), ce qui peut entraîner des difficultés de diagnostic, en particulier sur des prélèvements biopsiques ^(9,12).

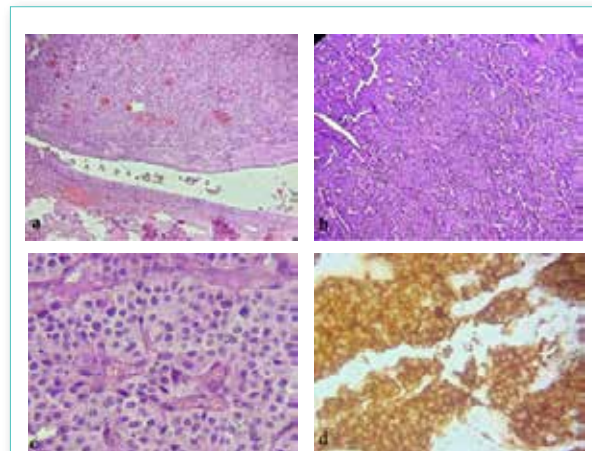


Figure 1 : Tumeur carcinoïde, aspect microscopique : tumeur de morphologie neuroendocrine bien différenciée (a : Gx10, b : Gx20, c : Gx40, d : IHC expression intense de la chromogranine).

Selon l'OMS, un nombre de mitoses de 10 pour 2 mm² est défini comme le taux plafond absolu pour les CA et les tumeurs dépassant ce seuil, même légèrement, sont classées par défaut comme CNEGC ⁽⁷⁾.

De même, bien que le Ki67 ne soit pas actuellement utilisé comme critère de grading par l'OMS, un taux de Ki67 de 30 % est généralement considéré comme un seuil maximal pour les carcinoïdes pulmonaires ^(1,3,11,13). Dans la classification des NNED, ces tumeurs sont reconnues comme étant de grade 3. Néanmoins, cette catégorie n'existe pas dans les NNEP, mais les caractéristiques de telles tumeurs sont de plus en plus reconnues dans la littérature.

À titre provisoire et l'actuelle classification OMS suggère de classer ces tumeurs comme « CNEGC présentant des caractéristiques morphologiques de tumeur carcinoïde », en attendant qu'une classification optimale soit établie dans les prochaines éditions ^(6,14).

Il est recommandé, que pour les valeurs proches des seuils (2 pour 2 mm² pour les CT et CA et 10 pour 2 mm² pour les carcinoïdes par rapport aux CNEGC), les comptes doivent être calculés en moyenne à partir de 3 séries de champs de 2 mm² dans les zones de prolifération la plus élevée ⁽¹⁾.

Il est à préciser qu'il est déconseillé de typer les tumeurs carcinoïdes sur biopsie. De ce fait, l'OMS recommande le terme de « tumeur carcinoïde sans autre spécificité » ou « NOS » sur ce type de prélèvement ^(7,15).

B- L'hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines pulmonaires

L'hyperplasie diffuse idiopathique des cellules neuroendocrines pulmonaires (DIPNECH) est une affection assez courante mais encore mal connue ¹⁶. C'est une lésion pré-néoplasique qui précède les tumeurs carcinoïdes ^(7,17). Elle se caractérise par la présence de multiples tumorlets bilatéraux (micro carcinoïdes de taille < 0,5 cm) et d'une hyperplasie des cellules neuroendocrines intrabronchiques, isolées ou en grappes.

Il est intéressant de noter que cette lésion survient presque exclusivement chez les femmes. Il est essentiel de distinguer DIPNECH, une affection extrêmement indolente du point de vue oncologique, des métastases des carcinoïdes multifocales intrapulmonaires.

C- Le carcinome à petites cellules

Les caractéristiques déterminantes de la morphologie classique du CPC comprennent des cellules de petite taille (< 3 fois la taille d'un lymphocyte), une chromatine finement dispersée, « poivre et sel » sans nucléoles proéminents, un cytoplasme peu abondant avec des bordures cellulaires indistinctes et des noyaux malléables et fragiles. Il est important de noter que la petite taille des cellules n'est pas un critère strict et de nombreux CPC ont des sous-populations de cellules dont la taille est supérieure à 3 lymphocytes ^(7,18). Une nécrose étendue est caractéristique, tout comme un taux élevé de mitose et d'apoptose (Figure 2).

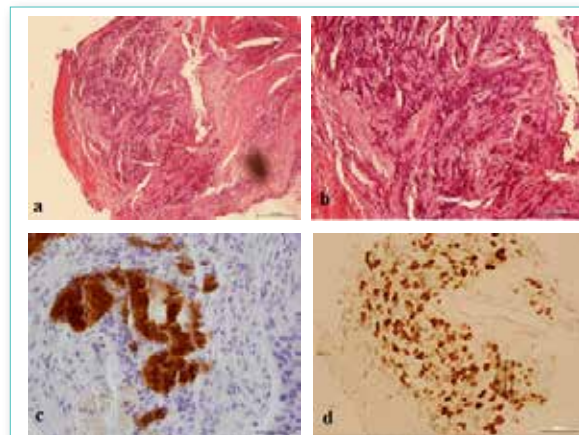


Figure 2 : Carcinome à petites cellules, aspect microscopique : tumeur neuroendocrine peu différenciée faite de petites cellules avec artéfact d'écrasement (a : Gx10, b : Gx20, c : IHC expression intense de la synaptophysine, d : Ki67 > 80 %).

Dans les échantillons bien conservés où les caractéristiques cytologiques peuvent être évaluées de manière adéquate, le diagnostic de CPC peut être posé uniquement sur la base de la morphologie ⁽¹⁾. Cependant, l'IHC de confirmation est de plus en plus utilisée dans la pratique courante pour étayer le diagnostic ⁽¹⁹⁾.

Dans la classification actuelle de l'OMS, l'IHC est indiquée comme non requise pour le diagnostic du CPC, mais plutôt recommandée comme utile pour exclure un diagnostic différentiel (lymphome, carcinome épidermoïde de type basaloïde, la tumeur thoracique indifférenciée déficiente en SMARCA4, le carcinome NUT). Il est à noter que les CPC peuvent ne pas exprimer les 4 marqueurs neuroendocrines réunis (Chromogranine, synaptophysine, CD56 et INSM1) ⁽⁷⁾.

Contrairement aux tumeurs carcinoïdes, les CPC peuvent être combinés à un carcinome pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) : CNEGC, adénocarcinome, carcinome épidermoïde et carcinome à grandes cellules.

D- Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Le CNEGC est défini comme une tumeur présentant une morphologie NE, des caractéristiques cytologiques d'un CPNPC (cellules de grande taille, nucléoles proéminents et/ou cytoplasme abondant) et un index mitotique élevé, défini comme > 10 mitoses pour 2 mm^2 , mais dépassant généralement et largement ce seuil (médiane 70 mitoses/ 2 mm^2) ^(7, 7, 10, 13) (Figure 3). Contrairement au CPC, l'expression d'au moins un des marqueurs NE est requise pour le diagnostic ⁽⁷⁾. Cependant, il n'y a aucune exigence minimale quant à l'étendue de l'expression du marqueur NE, à condition que la morphologie NE soit convaincante ⁽⁵⁾.

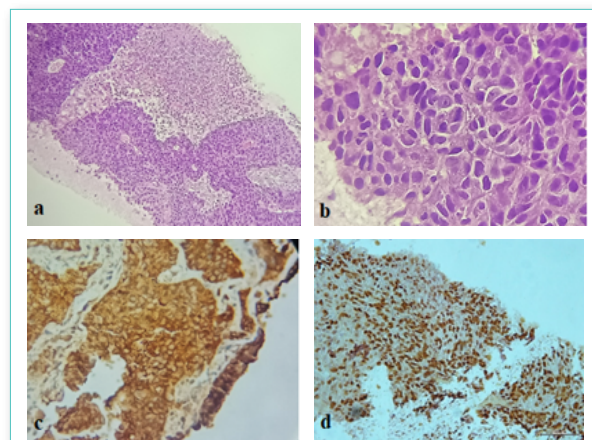


Figure 3 : Carcinome neuroendocrine à grandes cellules, aspect microscopique : tumeur de morphologie neuroendocrine à grandes cellules siège de larges foyers de nécrose (a : Gx10, b : Gx40, c : IHC expression intense de la synaptophysine, d : Ki67 $> 80 \%$).

Le principal diagnostic différentiel du CNEGC est le CPC. Il s'agit de la différence morphologique qui peut souffrir de désaccords inter-observateurs importants, même parmi les pathologistes pulmonaires expérimentés ⁽²⁰⁾.

La distinction est entièrement morphologique basée sur des caractéristiques cytonucléaires : taille des cellules, nucléoles proéminents, cytoplasme abondant de telle sorte que les membranes intercellulaires soient visibles ^(7, 13).

Les autres diagnostics différentiels de CNEGC incluent comme pour le CPC le carcinome épidermoïde basaloïde, le carcinome NUT et la tumeur thoracique indifférenciée déficiente en SMARCA4.

Comme les CPC, les CNEGC peuvent être combinés à un CPNPC ^(7, 20).

Conclusion

Les NNEP constituent un groupe hétérogène de tumeurs de pronostic très différent selon le type histologique, d'où l'importance de bien les diagnostiquer afin de permettre une prise en charge adéquate.

Contrairement aux CPNPC, il n'existe pas de cibles thérapeutiques moléculaires pour les NNEP et les tests moléculaires de ces tumeurs en dehors des protocoles expérimentaux ne sont actuellement pas recommandés. De même que le test PD-L1 dont le rôle n'a pas été établi.

On espère que les récents progrès moléculaires donneront naissance à de nouveaux outils de diagnostic, de pronostic et de prédiction et serviront également de base à de nouvelles approches thérapeutiques dans un avenir proche.

Contributions d'auteur

Tous les auteurs ont examiné l'article et ont accepté de le soumettre à la revue El Hakim.

Date de soumission

29 mai 2024.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

1. Rekhtman N. Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges. *Mod Pathol.* 2022;35(Suppl 1):36-50. doi:10.1038/s41379-021-00943-2
2. Metovic J, Barella M, Bianchi F, et al. Morphologic and molecular classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch.* 2021;478(1):5-19. doi:10.1007/s00428-020-03015-z
3. Randhawa S, Trikalinos N, Patterson GA. Neuroendocrine Tumors of the Lung. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(4):469-476. doi:10.1016/j.thorsurg.2021.05.005
4. Sakakibara R, Kobayashi M, Takahashi N, et al. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) Is a Better Marker for the Diagnosis and Prognosis Estimation of Small Cell Lung Carcinoma Than Neuroendocrine Phenotype Markers Such as Chromogranin A, Synaptophysin, and CD56. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(6):757-764. doi:10.1097/PAS.0000000000001444
5. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, et al. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2019;14(3):377-407. doi:10.1016/j.jtho.2018.12.005
6. Fernandez-Cuesta L, Sexton-Oates A, Bayat L, Foll M, Lau SC, Leal T. Spotlight on

Small-Cell Lung Cancer and Other Lung Neuroendocrine Neoplasms. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2023;(43):e390794. doi:10.1200/EDBK_390794

7. WHO Classification of Thoracic Tumours, 5th Edition Http Publications. IARC, Lyon France 2021.

8. The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuroendocrine neoplasms: current best evidence - Modern Pathology. Accessed March 12, 2024. [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(22\)03303-8/fulltext](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(22)03303-8/fulltext)

9. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26(8):1604-1620. doi:10.1093/annonc/mdv041

10. Scazecz JY. Lung and digestive neuroendocrine neoplasms. From WHO classification to biomarker screening: Which perspectives? Ann Endocrinol. 2019;80(3):163-165. doi:10.1016/j.ando.2019.04.011

11. Kawasaki K, Rekhtman N, Quintanal-Villalonga Á, Rudin CM. Neuroendocrine neoplasms of the lung and gastrointestinal system: convergent biology and a path to better therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(1):16-32. doi:10.1038/s41571-022-00696-0

12. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H, Hedayati E. Lung Carcinoids: A Comprehensive Review for Clinicians. Cancers. 2023;15(22):5440. doi:10.3390/cancers15225440

13. Baine MK, Rekhtman N. Multiple faces of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: update with a focus on practical approach to diagnosis. Transl Lung

Cancer Res. 2020;9(3):860-878. doi:10.21037/tlcr.2020.02.13

14. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(11):1628-1638. doi:10.5858/2009-0583-RAR.1

15. Derks JL, Rijnsburger N, Hermans BCM, et al. Clinical-Pathologic Challenges in the Classification of Pulmonary Neuroendocrine Neoplasms and Targets on the Horizon for Future Clinical Practice. J Thorac Oncol. 2021;16(10):1632-1646. doi:10.1016/j.jtho.2021.05.020

16. Metovic J, Barella M, Pelosi G. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a pathology update. Memo - Mag Eur Med Oncol. 2021;14(4):381-385. doi:10.1007/s12254-021-00681-w

17. Rouquette Lassalle I. [Pulmonary neuroendocrine tumors and preneoplastic lesions]. Ann Pathol. 2016;36(1):34-43. doi:10.1016/j.anpat.2015.11.008

18. Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2012;25 Suppl 1:S18-30. doi:10.1038/modpathol.2011.150

19. Thunnissen E, Borczuk AC, Flieder DB, et al. The Use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and Its Differential Diagnosis. An International Reproducibility Study in a Demanding Set of Cases. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2017;12(2):334-346. doi:10.1016/j.jtho.2016.12.004

20. den Bakker MA, Willemsen S, Grünberg K, et al. Small cell carcinoma of the lung and large cell neuroendocrine carcinoma interobserver variability. Histopathology. 2010;56(3):356-363. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03486.x

Où que vous soyez, tous les numéros sont consultables en ligne sur :

www.el-hakim.net



Accès gratuit*

(*) exclusivement réservé aux professionnels de la santé

elhakimmedecine

elhakim.revue medicale

linkedin.com/in/el-hakim

el_alg