



RENAPE
CENTRE NATIONAL DE
RÉFÉRENCE DES TUMEURS
RARES DU PÉRITOINE

10ème Journée du Réseau RENAPE - Lyon, Vendredi 31 Janvier 2020

Tumeurs de l'appendice : nouvelle classification OMS 2019

Séverine VALMARY-DEGANO – CHU Grenoble-Alpes

Groupe RENAPATH



Les types histologiques

7^{ème} ed OMS 2010

Epithelial tumours		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	8246/3
<i>Premalignant lesions</i>		Large cell NEC	8013/3
Adenoma	8140/0	Small cell NEC	8041/3
Tubular	8211/0	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma	8244/3
Villous	8261/0	EC cell, serotonin-producing NET	8241/3
Tubulovillous	8263/0	Goblet cell carcinoid	8243/3
Dysplasia (intraepithelial neoplasia), low grade	8148/0*	L cell, Glucagon-like peptide-producing and PP/PYY-producing NETs	8152/1*
Dysplasia (intraepithelial neoplasia), high grade	8148/2	Tubular carcinoid	8245/1
Serrated lesions		Mesenchymal tumours	
Hyperplastic polyp		Leiomyoma	8890/0
Sessile serrated adenoma/polyp	8213/0*	Lipoma	8850/0
Traditional serrated adenoma	8213/0	Neuroma	9570/0
Carcinoma		Kaposi sarcoma	9140/3
Adenocarcinoma	8140/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Lymphomas	
Low-grade appendiceal mucinous neoplasm	8480/1*	Secondary tumours	
Signet ring cell carcinoma	8490/3		
Undifferentiated carcinoma	8020/3		
Neuroendocrine neoplasms^b			
Neuroendocrine tumour (NET)			
NET G1 (carcinoid)	8240/3		
NET G2	8249/3		

8^{ème} ed OMS 2019

Epithelial tumours		
Hyperplastic polyp		1
Sessile serrated lesion without dysplasia		
8213/0*	Serrated dysplasia, low grade	
8213/2*	Serrated dysplasia, high grade	
8480/1	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm	2
8480/2*	High-grade appendiceal mucinous neoplasm	
8140/3	Adenocarcinoma NOS	
8480/3	Mucinous adenocarcinoma	3
8490/3	Signet-ring cell adenocarcinoma	
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS	
8243/3*	Goblet cell adenocarcinoma	4
8240/3	Neuroendocrine tumour NOS	
8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1	
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2	5
8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3	
8152/3	L-cell tumour	
8152/3	Glucagon-like peptide-producing tumour	
8152/3	PP/PYY-producing tumour	
8241/3	Enterochromaffin-cell carcinoid	
8241/3	Serotonin-producing carcinoid	
8246/3	Neuroendocrine carcinoma NOS	
8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma	
8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	
8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MiNEN)	

=> Disparition des tumeurs non épithéliales et des adénomes

=> Apparition de la HAMN

=> Tumeurs neuroendocrines : sortie des ADK à cellules caliciformes du groupe, apparition des TNE G3

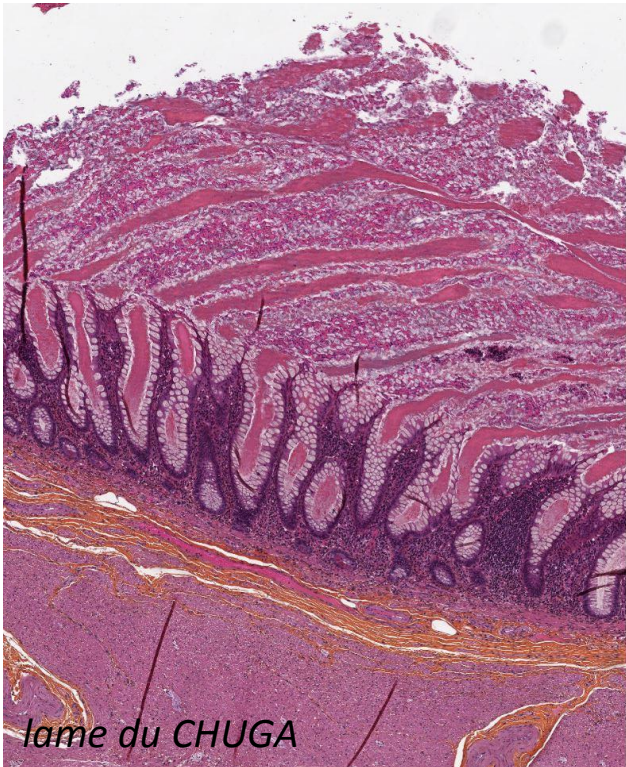
Les polypes et lésions festonnées

Polyp type	Histological features			Molecular features	
	Crypts	Cytological dysplasia	Architecture	KRAS mutation	BRAF mutation
Hyperplastic polyp	Straight crypts with serration limited to luminal aspect of the crypt	Absent	Discrete polyp or circumferential mucosal involvement; villous growth uncommon	Often present	Rarely present
Serrated lesion without dysplasia	Distorted crypts with serration and crypt dilatation extending to crypt bases	Absent	Often with circumferential mucosal involvement; villous growth uncommon	Typically present	Rarely present
Serrated lesion with dysplasia	Distorted crypts with serration and crypt dilatation extending to crypt bases	Present	Often with circumferential mucosal involvement; villous growth variable	Typically present	Rarely present

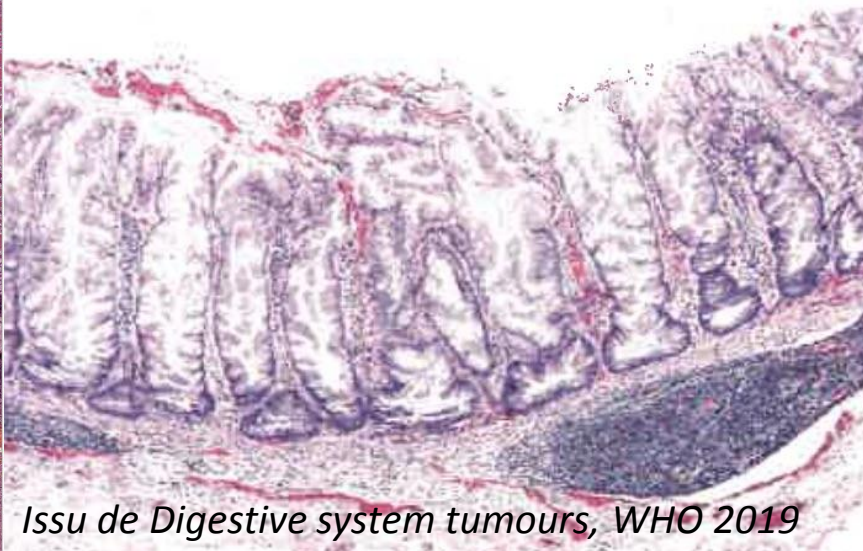
- Aspects morphologiques, **co-existence de plusieurs aspects possibles dans une même lésion** : conventionnal adenoma-like dysplasia / serrated dysplasia / traditionnel serrated adenoma-like dysplasia
- **KRAS MT fréquent** / BRAF MT rares, **contrairement aux lésions festonnées coliques**
- Si extension à la sous-muqueuse et au péritoine ou aspect mixte avec LAMN => LAMN

Les polypes et lésions festonnées

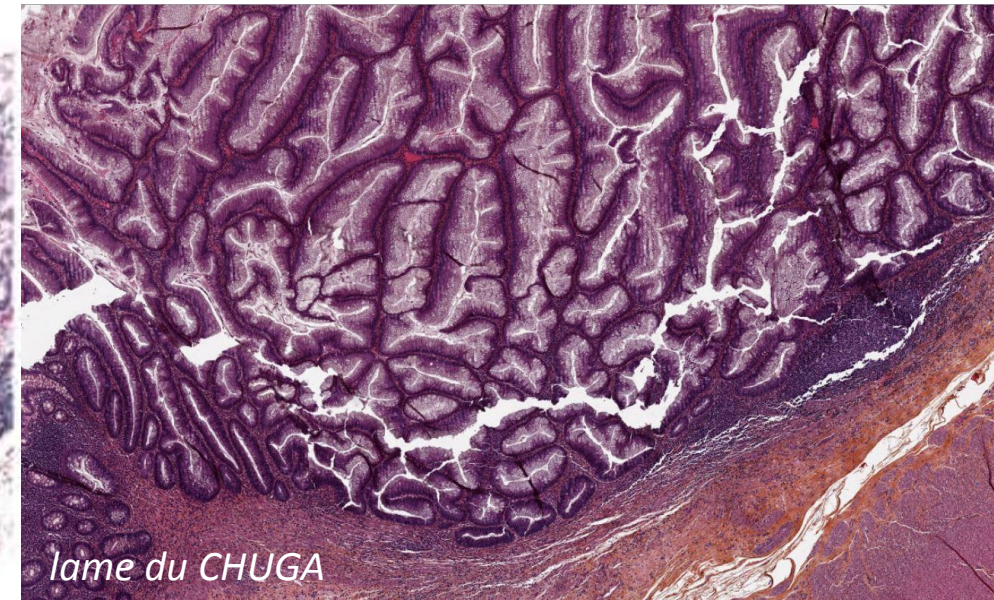
Persistance du chorion muqueux dans toutes ces lésions



Polype hyperplasique



Lésion festonnée sessile sans dysplasie



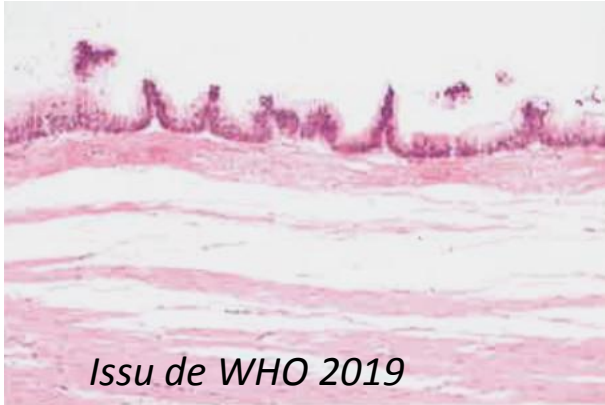
Lésion festonnée sessile avec dysplasie

Les néoplasies mucineuses

- LAMN : low-grade appendiceal mucinous neoplasms
 - Disparition du chorion muqueux : tissu lymphoïde absent
 - Revêtement épithélial mucineux, cylindrique haut, plan, ondulé, ou filiforme et vilieux
 - Fibrose sous-épithéliale, +/- hyalinisation et calcification
 - Invasion de la paroi appendiculaire sur un mode « pushing »
 - Mutations fréquentes de KRAS et GNAS
- HAMN : high-grade appendiceal mucinous neoplasms
 - Plus rare
 - Epithelium plan, micropapillaire ou cribriforme
 - **Critères** de haut grade **non équivoques** : atypies marquées, mitoses atypiques, nécroses cellulaires
 - Mutations fréquentes de KRAS



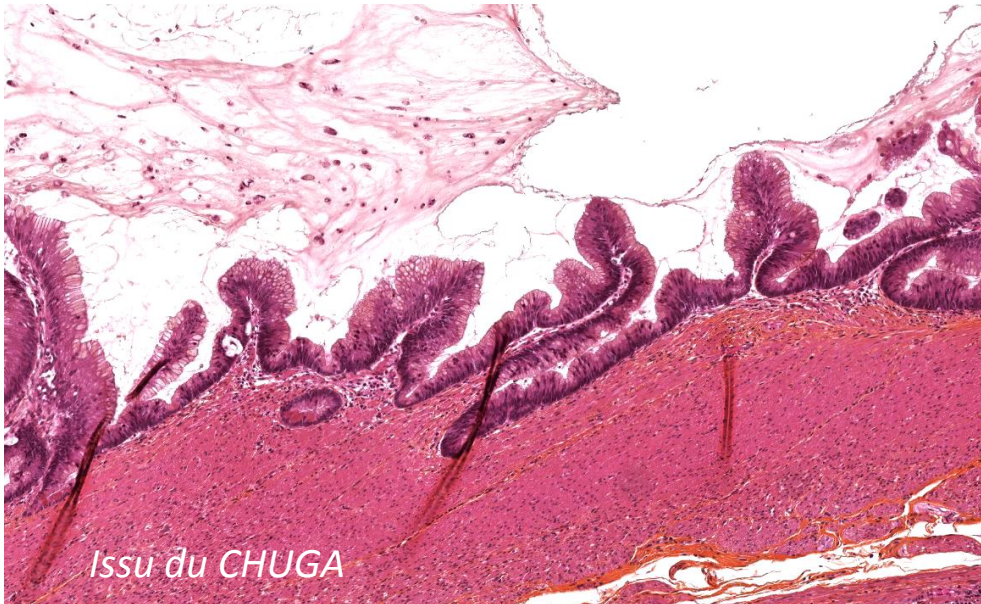
Les néoplasies mucineuses



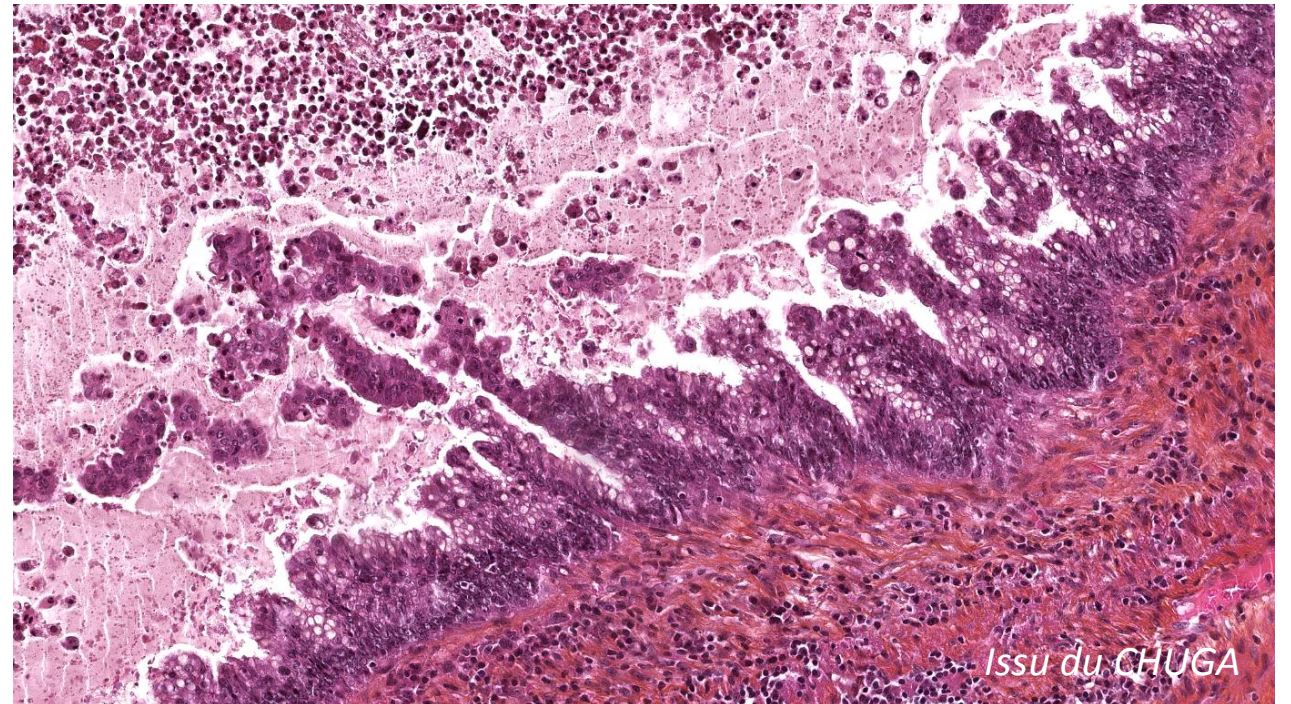
LAMN
ondulé

Issu de WHO 2019

LAMN
vilieux



Issu du CHUGA



Issu du CHUGA

HAMN, critères de haut grade : atypies marquées, mitoses, nécroses cellulaires isolées

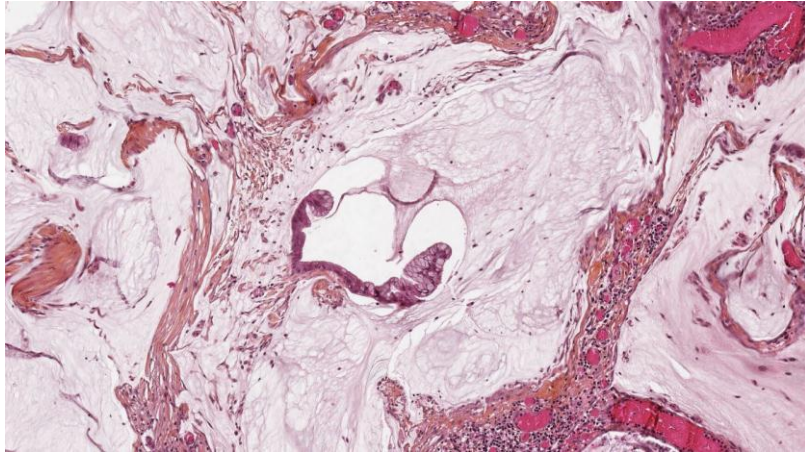
Les néoplasies mucineuses

- Le terme « carcinose mucineuse péritonéale » est absent de l'OMS 2019
- Le grading est commun pour la localisation appendiculaire et la dissémination péritonéale
- On repasse à 3 !!

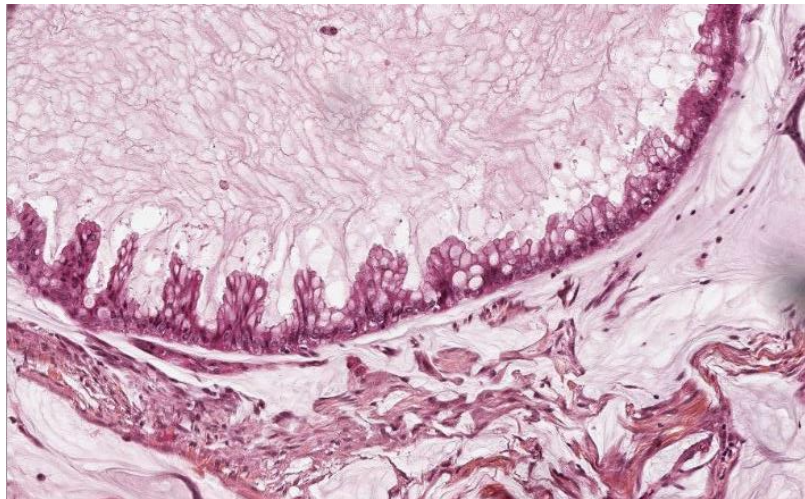
Table 5.02 Histological criteria for grading appendiceal mucinous neoplasms and adenocarcinomas and their peritoneal metastases

Tumour grade ^a	Histological criteria	
	In the appendiceal primary tumour	In the peritoneal metastasis
1	Low-grade cytology with a pushing margin (low-grade appendiceal mucinous neoplasm)	Hypocellular mucinous deposits Neoplastic epithelial elements have low-grade cytology No infiltrative-type invasion
2	High-grade cytology with a pushing margin (high-grade appendiceal mucinous neoplasm) Invasive mucinous adenocarcinoma without a signet-ring cell component	Hypercellular mucinous deposits as judged at 20× magnification High-grade cytological features Infiltrative-type invasion characterized by jagged or angulated glands in a desmoplastic stroma, or a small mucin pool pattern with numerous mucin pools containing clusters of tumour cells
3	Signet-ring cell adenocarcinoma, with numerous signet-ring cells in mucin pools or infiltrating tissue	Mucinous tumour deposits with signet-ring cells ^b

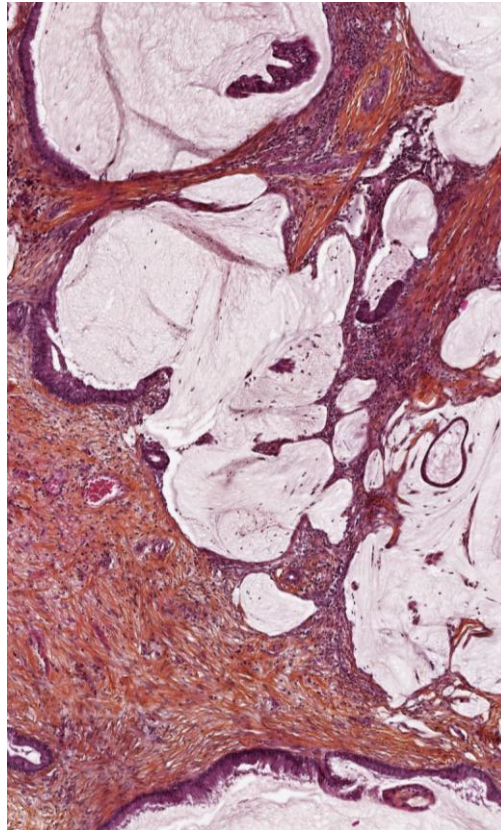
Les néoplasies mucineuses de l'appendice ... avec dissémination péritonéale



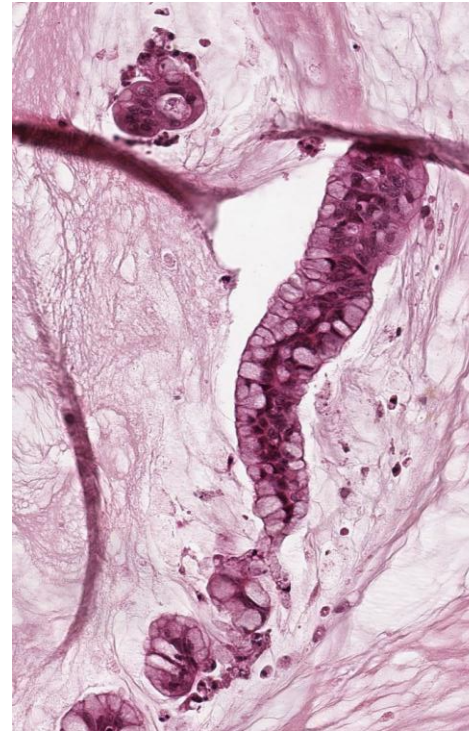
Paucicellularité



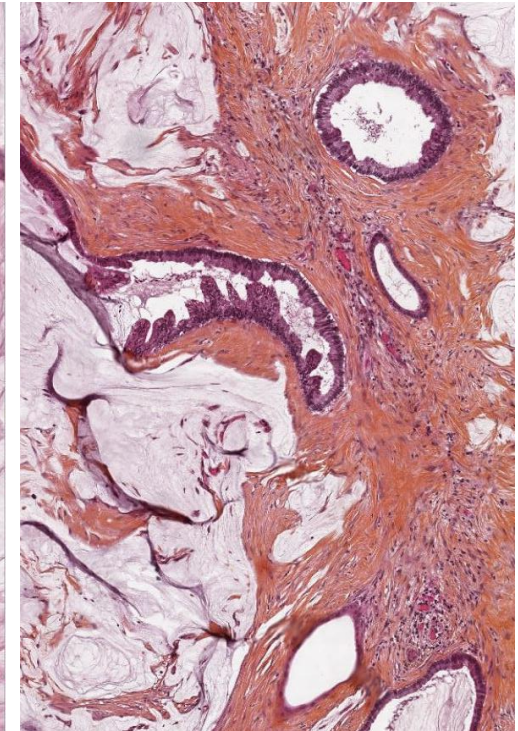
Critères cytologiques de bas grade



hypercellularité



critères cytologiques
de haut grade



Invasion de type
« infiltratif »

Les néoplasies mucineuses

- Le grading est commun pour la localisation appendiculaire et la dissémination péritonéale MAIS doit être reporté séparément en cas de discordance...

Table 5.02 Histological criteria for grading appendiceal mucinous neoplasms and adenocarcinomas and their peritoneal metastases

Tumour grade ^a	Histological criteria	
	In the appendiceal primary tumour	In the peritoneal metastasis

^aGenerally, the grade of the appendiceal tumour and the peritoneal tumour are concordant. Rarely, they are discordant. In discordant cases, the grade of the appendiceal and peritoneal tumour deposits should be separately reported. The grade of the peritoneal tumour is likely to have a greater effect on prognosis than that of the appendiceal primary tumour. ^bThe presence of signet-ring cells in peritoneal mucin may be prognostically significant even if they do not constitute 50% of the tumour. However, signet-ring cells floating in mucin may not have the prognostic significance of signet-ring cells infiltrating tissue. Signet-ring cells in mucin must be distinguished from degenerate tumour cells in the mucin (pseudo-signet-ring cells). In some cases of signet-ring cell adenocarcinoma, the primary appendiceal tumour may be a goblet cell adenocarcinoma.

M – Distant Metastasis

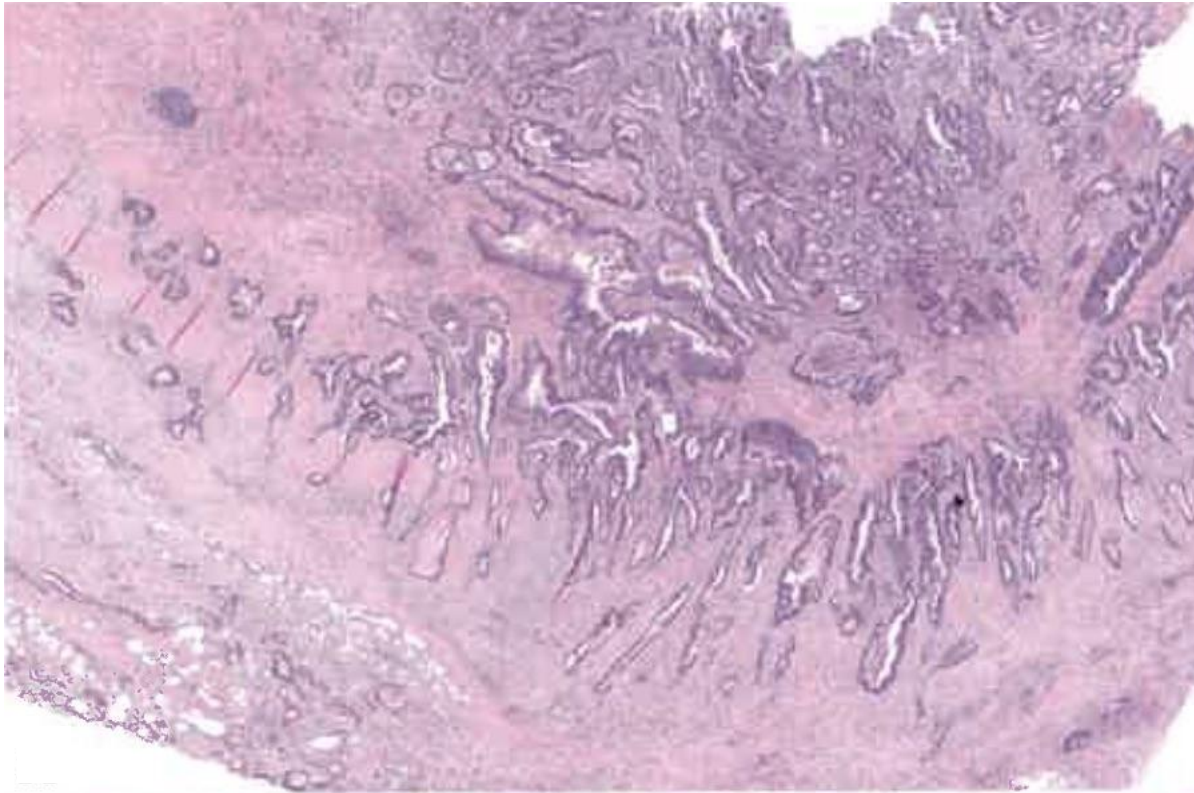
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Intraperitoneal acellular mucin only
M1b	Intraperitoneal metastasis only, including mucinous epithelium
M1c	Non-peritoneal metastasis

- Et le mucus acellulaire ...

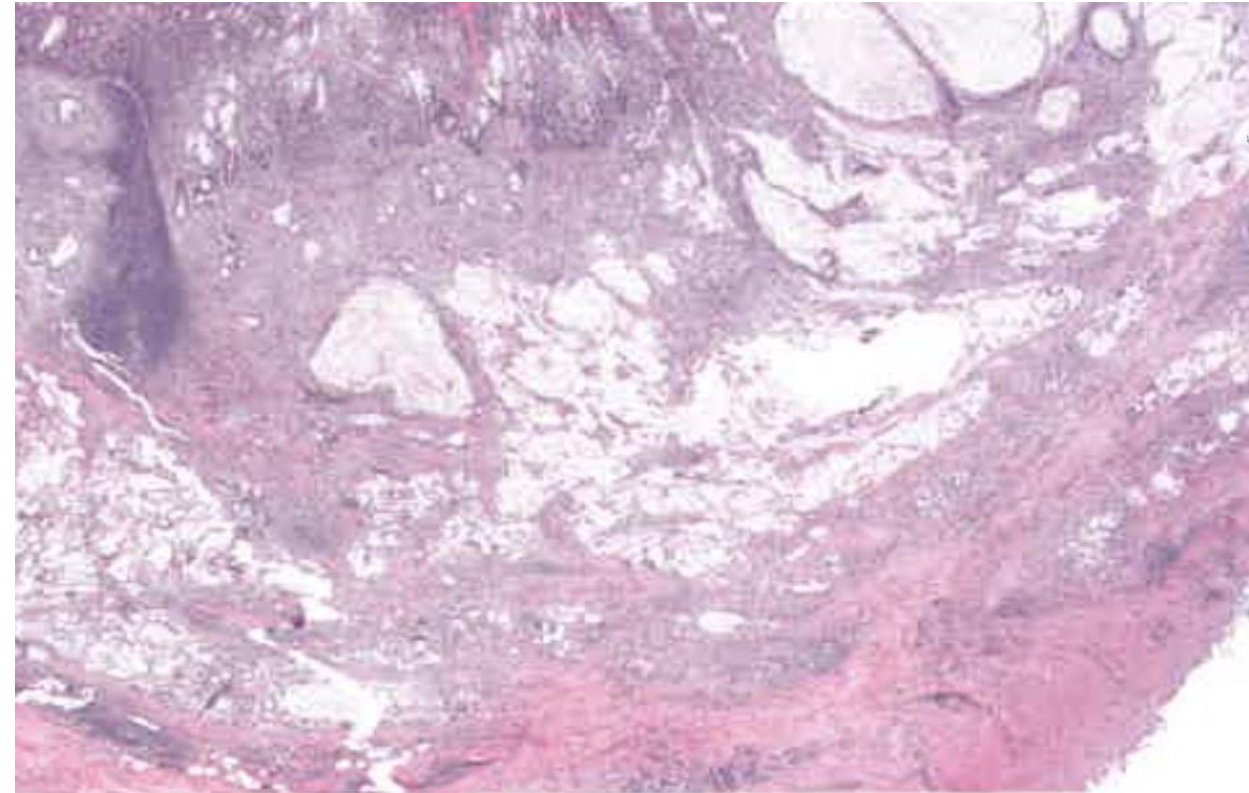
Les adénocarcinomes

- Critère principal : invasion de la paroi sur un **mode « infiltrant »** = glandes irrégulières infiltrant la paroi avec réaction desmoplasique du stroma
- Sous-types :
 - **Adénocarcinome NOS**
 - Aspect d'adénocarcinome colorectal, **MSI**
 - Grading des carcinomes coliques : **bas ou haut grade**
 - **Adénocarcinome mucineux**
 - mucine extracellulaire > 50% de la tumeur, **KRAS exon2 MT, GNAS MT**
 - Grading des lésions mucineuses : **grade 2**
 - **Adénocarcinome à cellules en bagues à chatons**
 - > 50% de la tumeur
 - Grading des lésions mucineuses : **grade 3**
 - **Adénocarcinome indifférencié**

Les adénocarcinomes



Adénocarcinome NOS



Adénocarcinome mucineux

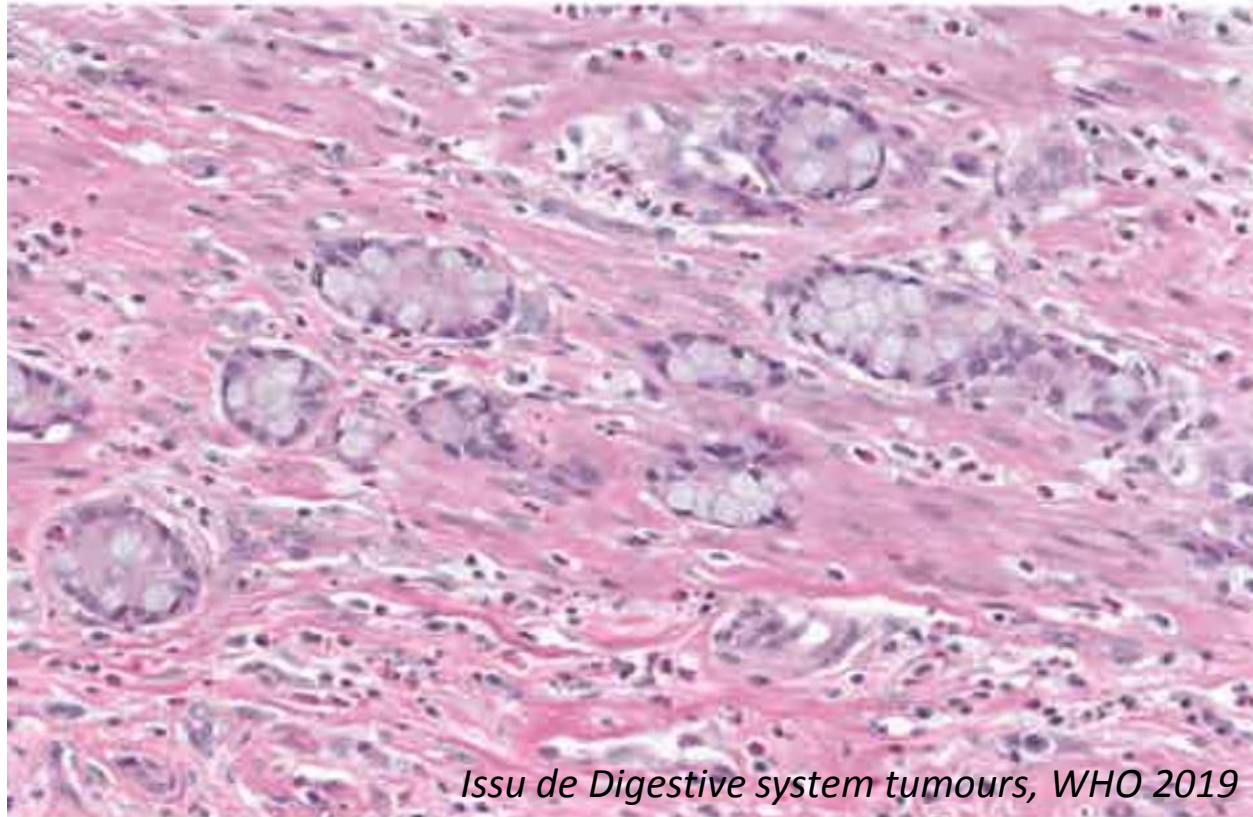
Issu de Digestive system tumours, WHO 2019

Les adénocarcinomes à cellules caliciformes

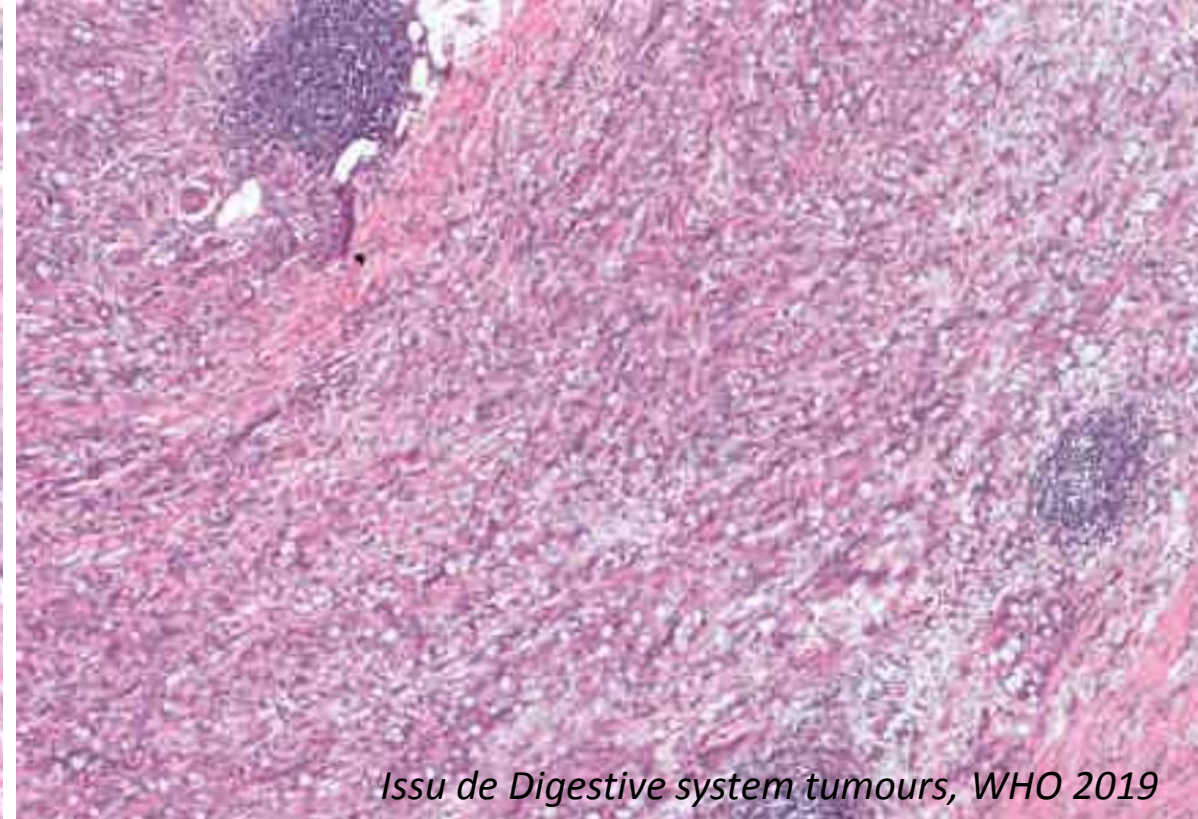
- Cellules caliciformes +/- cellules endocrines +/- cellules de paneth-like
- Infiltration circonférentielle de la paroi, sans réponse desmoplasique
- Biologie moléculaire
 - Mutations décrites : voie WNT, remodelage chromatinien, TP53
 - Mutations des ADK colorectaux (KRAS, APC) : rares
- Grading en 3 grades selon le % de
 - Low-grade pattern
 - tubes, amas
 - High-grade pattern
 - cellules isolées
 - massifs cribriformes, plages diffuses

Grade	Tubular or clustered growth (low-grade pattern)	Loss of tubular or clustered growth (any combination of high-grade patterns)
1	> 75%	< 25%
2	50–75%	25–50%
3	< 50%	> 50%

Les adénocarcinomes à cellules caliciformes



Goblet cell adenocarcinoma, bas grade

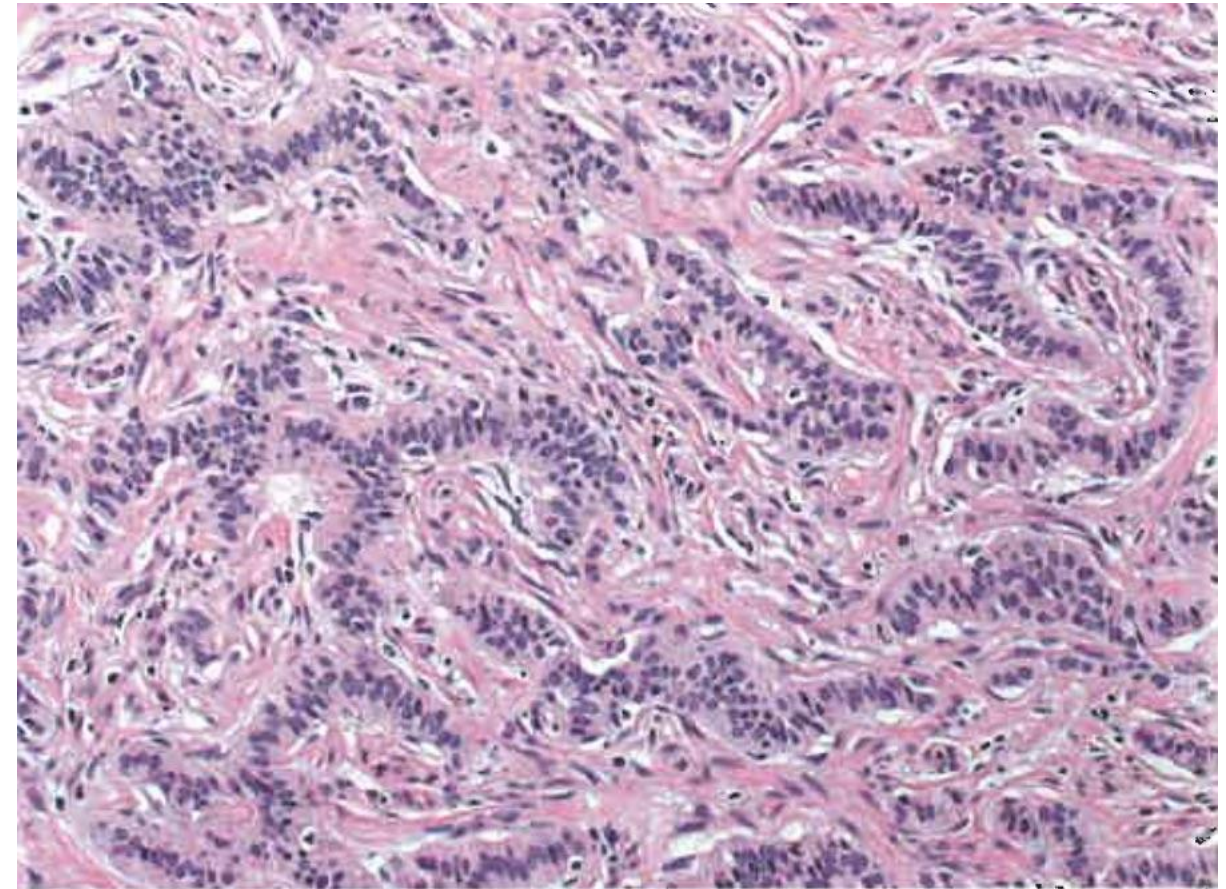


Goblet cell adenocarcinoma, haut grade

Les tumeurs neuroendocrines

- Architecture tubuleuse, cordonale ou en nids
- Expression de la synaptophysine et de la chromogranine A ou B
- Sous-types : **nouvelles définitions**
 - TNE bien différenciées G1, G2, **G3**
 - CNE peu différencié
 - Néoplasies mixtes neuroendocrine non-neuroendocrine (MiNEN)
- Grading
 - Pour les TNE : grading selon la taille et le niveau d'infiltration, majorité de pT3
 - Pour les CNE et MiNEN : grading des ADK

Les tumeurs neuroendocrines



Images issues de *Digestive system tumours, WHO 2019*
Macroscopie : tumeur de la pointe appendiculaire
Microscopie : TNE G1, architecture cordonale

En guise de conclusion

- Le nouvel OMS est simplifié, plus détaillé, plus clair
- Pour les néoplasies mucineuses
 - Apparition des **HAMN**
 - **Grading en 3 grades** avec disparition du terme « carcinose mucineuse péritonéale » et individualisation des cellules en bagues à chatons
 - G1 : LAMN
 - G2 : HAMN et ADK
 - G3 : Carcinomes en bagues à chatons
 - **Stade pTNM** avec distinction entre mucus acellulaire et cellulaire *aussi bien pour les néoplasies mucineuses que pour les adénocarcinomes*
 - M1a : mucus acellulaire
 - M1b : mucus avec cellules carcinomateuses

« Généralement, les grades dans l'appendice et le péritoine sont concordants. En cas de discordance, les rapporter séparément »