

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 069

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Hépto-Gastroentérologie

par

Fanny TILLIE – FOUBERT
née le 14 septembre 1984 à LILLE

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2015

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DES TUMEURS
NEUROENDOCRINES ENTERO-PANCREATIQUES :
ETUDE RETROSPECTIVE DE 178 CAS**

Président : Monsieur le Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yann TOUCHEFEU

Remerciements

Je remercie le Professeur Bruley des Varannes de m'avoir fait l'honneur de diriger mon jury de thèse. Merci pour ces années passées dans le service d'hépatogastroentérologie. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le Professeur Matysiak d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement de la cancérologie digestive, pour votre aide précieuse dans la réalisation de mes projets scientifiques, et pour votre dynamisme contagieux au quotidien. Travailler à vos côtés a été un réel enrichissement, soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le Professeur Mirallié d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Obtenir l'évaluation d'un expert du sujet est pour moi un grand honneur. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le Docteur Heymann d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre implication et votre enseignement m'ont été indispensables pour la réalisation de ce travail. Je vous suis très reconnaissante pour le temps que vous m'avez accordé. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le Docteur Senellart d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Jeune interne, j'ai découvert la cancérologie et ai compris le sens du mot empathie à vos côtés. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Je remercie le Docteur Touchefeu d'avoir dirigé ce travail de thèse. Tout au long de mes 5 années d'internat, tu as fait preuve de disponibilité et d'écoute. Ta rigueur scientifique est un réel exemple pour moi et tes conseils avisés m'ont permis d'avancer pas à pas. Tu as su me transmettre ton intérêt pour la cancérologie digestive, sois assuré de ma profonde reconnaissance.

Je remercie Christiane, pour sa relecture minutieuse de ce manuscrit. Je sais que la tâche n'a pas été aisée, le domaine médical n'étant pas son univers.

Je remercie les Docteurs Dewaele, Schnee, Amil, Bourreille, Gournay, Cauchin, Trang, Archambeaud et Flamant, ainsi que mes anciens chefs de clinique, les Docteurs Huret, Jobbe-Duval, Boutoille, Visée, Jamet et Soufflet. Que ce soit au cours de discussions parfois animées en staff, dans la pénombre des salles d'endoscopie, en poussant le chariot ou au cours d'un trajet de co-voiturage, j'ai saisi la richesse qu'apportent les confrontations de points de vue.

Je remercie mes co-internes, et particulièrement ceux des promotions 2010 et 2011 avec qui j'ai partagé de longues heures de stage, mais également, et heureusement, de nombreuses heures hors du CHU... Lulu, Nico, Lucile, Sami (merci chauffeur !), Caroline et Mathilde, les journées de DES et DESC vont me manquer ! Je remercie mes co-internes et amis de la promotion 2009, avec qui j'ai fait mes premiers pas. Marie et Vincent, un grand merci pour les bons moments partagés, et pour les moins bons surmontés ensemble.

Je remercie mes amis auprès desquels j'ai découvert la médecine. Emilie (hâte haste !), Bob (ambassadrice de ch'Nord), Auré, Catherine, Ben, Jérem et Aurél, tant de wouikend passés, et tant d'autres à venir !

Je remercie mes amis Nantais (au moins d'adoption), c'est bien entourée que je suis devenue Nantaise ! Carelle (** pour fêter ça ?), Etienne (en mode gros c.....), Marion (on ne finit pas le tour !), Vincent (j'oublie pas : -80% !), Elise (et son oignon), François (et sa mèche BG), Capu et Gauthier (bien la vue mer ?), Sophie et Tanguy (les angevins sont conviés à Penvins ?), allez, Angers, ce n'est pas si loin que ça !

Je remercie mes frère et sœurs, Pascal, Emmanuelle, Flore et Amandine, c'est avec eux que je me suis entraînée à la confrontation de points de vue... sur un ton pas toujours très courtois ! Merci de m'avoir aidée à me construire, et surtout à ne pas me perdre dans mes choix.

Je remercie mes parents, pour leurs encouragements, leur soutien et leurs conseils, mais également pour m'avoir laissée faire mes propres choix et voler de mes propres ailes aux moments opportuns.

Je remercie Martin et Thomas, parce qu'ils me convainquent au quotidien qu'il y a une vie, bien remplie, hors des murs de l'hôpital !

Sommaire

PARTIE I : Revue de la littérature	7
Généralités	8
Epidémiologie	8
Diagnostic	9
A- Arguments cliniques	9
B- Arguments biologiques	10
C- Arguments morphologiques	11
D- Confirmation anatomopathologique	13
Classifications	14
A- Grade ENETS	15
B- Classification OMS 2010	15
C- Classifications TNM	16
Stratégie thérapeutique	17
A- TNE non métastatiques	17
B- TNE métastatiques	18
a. Classes thérapeutiques disponibles	18
b. Stratégie thérapeutique	20
Facteurs pronostiques identifiés et discutés	22
A- Facteurs dépendant du patient	22
B- Localisation de la tumeur primitive	22
C- Taille de la tumeur primitive	22
D- Différenciation tumorale	23
E- Stade TNM	23
F- Grade ENETS	23
G- Caractère fonctionnel	24
H- Prise en charge chirurgicale	25
Synthèse	25

PARTIE II : Article original	27
Introduction	28
Patients et Méthodes	30
A- Patients	30
B- Méthodes.....	31
a. Recueil de données.....	31
b. Analyses anatomopathologiques	32
c. Analyses statistiques	33
Résultats	35
A- Caractéristiques de la population	35
a. Population	35
b. Stade de la maladie.....	36
c. Prise en charge thérapeutique	37
B- Analyses de survie globale.....	39
a. Survie globale en fonction des caractéristiques du patient et du contexte	39
b. Survie globale en fonction des caractéristiques de la tumeur.....	42
c. Survie globale en fonction des métastases	44
d. Survie globale en fonction du grade.....	44
e. Survie globale en fonction de la prise en charge thérapeutique	47
C- Evaluation de l'index mitotique.....	49
D- Discordances entre tumeur primitive et métastases	51
Discussion.....	53
Bibliographie	59

Abréviations :

AC : Axe cœliaque

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMS : Artère mésentérique supérieure

CEL : Chimioembolisation lipiodolée

CMT : Chirurgie de métastase

CP : Chirurgie de primitif

ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society

FDG : Fluorodésoxyglucose

HES : Hématéine-Eosine-Safran

5-HIAA : Acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de confiance

IM : Index mitotique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MT : Métastase

NEM-1 : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

NS : Non significatif

NSE : Neuron-Specific Enolase

PPH3 : Phosphohistone 3

STZ : Streptozotocine

TAP : Thoraco-abdomino-pelvien

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNE : Tumeur neuroendocrine

TNE-EP : Tumeur neuroendocrine entéro-pancréatique

VHL : Syndrome de Von Hippel Lindau

PARTIE I : Revue de la littérature

Epidémiologie, Diagnostic, Facteurs pronostiques et Traitements des tumeurs neuroendocrines entéro-pancréatiques

Généralités

Le système neuroendocrine diffus regroupe des neurones et des cellules endocrines répartis le long du tractus digestif, au sein du pancréas et des voies biliaires, des poumons, du thymus, de la thyroïde et du tractus uro-génital. Au niveau entéro-pancréatique, il existe une grande variété de cellules neuroendocrines exprimant des marqueurs protéiques communs mais ayant un profil de sécrétion hormonal spécifique. Les tumeurs développées à partir de ces cellules sont appelées tumeurs neuroendocrines (TNE). Elles forment un groupe hétérogène, tant par la localisation de la tumeur primitive, que par leur profil de sécrétion hormonale et leur pronostic.

Epidémiologie

Les TNE sont des tumeurs rares avec une incidence de 1,9 à 5,7 pour 100 000 personnes par an (1), en augmentation sur les 30 dernières années (2). Les TNE entéro-pancréatiques (TNE-EP) sont parmi les plus fréquentes avec 17% de TNE de l'intestin grêle et 7% de TNE du pancréas (1). Environ 45% des TNE-EP sont diagnostiquées à un stade d'emblée métastatique, les métastases hépatiques étant les plus fréquentes. La survie à 5 ans, toutes TNE-EP confondues, est d'environ 50% (3), mais est très variable en fonction du type de TNE (Tableau I) (2).

Localisation	Incidence (pour 100 000 habitants)	Fréquence (% de TNE)	Survie médiane (mois)
Poumon	1,35	27	193
Thymus	0,02	0,4	77
Estomac	0,30	6	124
Duodénum	0,19	3,8	99
Jéjunum/Illéon	0,67	13,4	88
Cæcum	0,16	3,2	83
Appendice	0,15	3	NA
Colon	0,20	4	121
Rectum	0,86	17,2	240
Pancréas	0,32	6,4	42
Foie	0,04	0,8	23
Autre/Inconnu	0,74	14,8	-

Tableau I : Incidence et pronostic des TNE selon la localisation de la tumeur primitive. D'après Yao JC *et al.* (2) NA : Non Atteint.

Diagnostic

Le diagnostic de TNE est évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques. La confirmation du diagnostic reste cependant anatomopathologique.

A- Arguments cliniques

Le diagnostic est souvent posé tardivement, en moyenne 5 à 7 ans après le début de la maladie (4). En effet, les symptômes qui conduisent au diagnostic sont variés et souvent banalisés. Ils dépendent de la localisation de la tumeur primitive, du caractère fonctionnel ou non de la tumeur, et de la nature du peptide sécrété.

En cas de tumeur fonctionnelle, le syndrome carcinoïde typique, associant douleurs abdominales, diarrhées et flush, est présent dans 8 à 22% des TNE digestives (5–9).

Pour les tumeurs pancréatiques, des hypoglycémies organiques peuvent conduire au diagnostic d'insulinome, une douleur épigastrique d'ulcère gastro-duodéal au diagnostic de gastrinome, un diabète et un rash au diagnostic de glucagonome, et une diarrhée sévère au diagnostic de VIPome essentiellement (10).

En cas de tumeur non-fonctionnelle, le diagnostic peut être porté de façon fortuite, à la suite d'un examen réalisé pour des symptômes sans rapport avec la TNE-EP. Il peut également être porté sur des symptômes en rapport avec la masse tumorale (douleur abdominale, pesanteur pelvienne, syndrome occlusif), ou avec le développement de métastases, notamment ganglionnaires (ischémie mésentérique), hépatiques (douleurs de l'hypocondre par mise en tension de la capsule hépatique, ictère) et péritonéales (syndrome occlusif).

Enfin, les TNE-EP peuvent être multiples et s'intégrer dans des syndromes génétiques familiaux, tels que les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (NEM-1), le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL) ou la neurofibromatose de type 1. Les patients porteurs de ces syndromes ont des examens de dépistage systématiques qui peuvent conduire au diagnostic de TNE-EP.

B- Arguments biologiques

En cas de suspicion clinique de TNE-EP et afin d'étayer le diagnostic, des marqueurs biologiques sanguins sont recherchés. Certains marqueurs, tels que la chromogranine A et la Neuron-Specific Enolase (NSE), sont communs à toutes les TNE. La chromogranine A est un marqueur sensible, élevé chez 60 à 90% des patients porteurs de TNE, mais il existe des faux-positifs en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de gastrite atrophique ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (11,12). Le NSE est un marqueur très spécifique mais peu sensible puisqu'il n'est élevé qu'en cas de TNE peu différenciées (11,13). D'autres marqueurs dépendent du type de peptide sécrété par la tumeur et sont donc spécifiques d'un type tumoral (Tableau II).

Localisation du primitif	Type de tumeur	Marqueur biologique
Toutes		Chromogranine A Neuron-Specific Enolase
Grêle	Tumeur Carcinoïde	5 HIAA urinaire (acide 5-Hydroxy-Indole-Acétique) Sérotonine plaquettaire
Pancréas	Insulinome	Insuline Pro-insuline Peptide C
	Gastrinome	Gastrine
	Glucagonome	Glucagon Polypeptide Pancréatique
	Somatostatine	Somatostatine
	VIPome	Polypeptide Vasoactif Intestinal Peptide-Histidine-Méthionine
	PPome	Polypeptide Pancréatique

Tableau II : Marqueurs biologiques sanguins pour le diagnostic des TNE-EP (11,14)

Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle sécrètent de la sérotonine. Le dosage de la sérotonine sérique libre n'est pas utile en pratique clinique, puisque qu'elle varie en fonction de l'alimentation, du stress, de la tension artérielle... La sérotonine libre est captée selon un mécanisme transmembranaire actif, puis stockée par les plaquettes. Le taux de sérotonine plaquettaire ne varie pas en fonction de facteurs physiologiques. Après relargage, la sérotonine est rapidement catabolisée en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) et éliminée par voie urinaire. Les dosages utilisés pour étayer le diagnostic de tumeur carcinoïde de l'intestin grêle sont donc le 5-HIAA urinaire sur 24 heures et la sérotonine plaquettaire (14).

Cependant, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de marqueur biologique possédant les sensibilité et spécificité suffisantes pour affirmer le diagnostic de TNE-EP (4).

C- Arguments morphologiques

Dans les TNE-EP, la détection de la tumeur primitive et le bilan d'extension reposent sur l'imagerie standard (échographie abdominale, scanner et IRM), l'imagerie nucléaire (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan) et ¹⁸FDG-TEP) et l'échoendoscopie.

D'autres examens ont une indication dans certains cas particuliers. La vidéo-capsule du grêle et l'entéroscanner peuvent être réalisés en cas de suspicion de TNE du grêle non objectivée après imagerie standard. La TEP à la ^{18}F -DOPA et la TEP aux analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTATOC) peuvent être utiles notamment en cas de TNE avec Octréoscan négatif, afin de compléter le bilan d'extension.

Les sensibilités et spécificités de ces examens varient, notamment en raison de l'hétérogénéité des TNE-EP (Tableau III). Afin d'optimiser la détection des TNE primitives et des micro-métastases, plusieurs modalités d'examens, anatomiques et métaboliques, sont souvent associées. La TEP au ^{18}F FDG a un intérêt dans les tumeurs de haut grade, en tant que pronostic, puisqu'elle est un reflet de l'activité métabolique et proliférative de la tumeur (15). L'exhaustivité du bilan d'extension n'est utile que lorsque la résection de la tumeur primitive et des métastases est envisagée.

Type d'examen	Indications	Sensibilité	Spécificité
TDM TAP avec temps artériel et portal	Localisation primitif	69-94% (pancréas) (16) 63-80% (grêle) (12,17) 100% (grêle ^a) (16)	
	Bilan d'extension	60-80% (18)	
IRM	Localisation primitif	74-94% (pancréas) (16) 86-94% (grêle) (16)	
	Bilan d'extension	71% ^b (19)	94-100% ^b (19)
		55-70% (18)	
Echoendoscopie	Localisation primitif si pancréatique	87% (20)	98% (20)
Octréoscan	Localisation primitif	60-90% (pancréas) (18) 57-93% (grêle) (12)	86% ^c (21)
	Bilan d'extension à distance	81-96% ^b (12)	
		69-86% (22)	
¹⁸ FDG TEP	Détection tumorale	57% (G1) – 66% (G2) (16)	
TEP à la F-DOPA	Localisation primitif	80% (pancréas) (17)	96% ^c (21)
		89-98% (grêle) (17,23)	
TEP au ⁶⁸ Ga-DOTATOC	Détection du primitif	92% (24)	92-98% (16)
	Bilan d'extension à distance	93% (25)	96% (25)

Tableau III : Performances des examens morphologiques dans la prise en charge des TNE-EP, en fonction des indications. (12,16–25). G1 : Grade 1, G2 : Grade 2 selon la classification de l'ENETS. TAP : Thoraco-abdomino-pelvien. ^aTDM avec entérocyse, pour l'intestin grêle. ^bDétection de métastases hépatiques. ^cToutes TNE confondues (inclusion de phéochromocytomes et paragangliomes)

D- Confirmation anatomopathologique

La certitude diagnostique repose sur l'analyse anatomopathologique d'un prélèvement de la tumeur primitive ou d'une métastase. En coloration standard, les cellules sont de taille moyenne, avec un noyau régulier et uniforme et un cytoplasme abondant, faiblement coloré. Elles sont groupées en petits amas trabéculaires ou glandulaires ou dispersées au sein d'autres cellules. On peut parfois distinguer, au sein de leur cytoplasme, des granules sécrétoires et des vésicules claires analogues

aux vésicules synaptiques (26). Un immunomarquage par un marqueur neuroendocrine général comme la chromogranine A ou la synaptophysine est souvent indispensable pour affirmer le diagnostic (Figure 1).

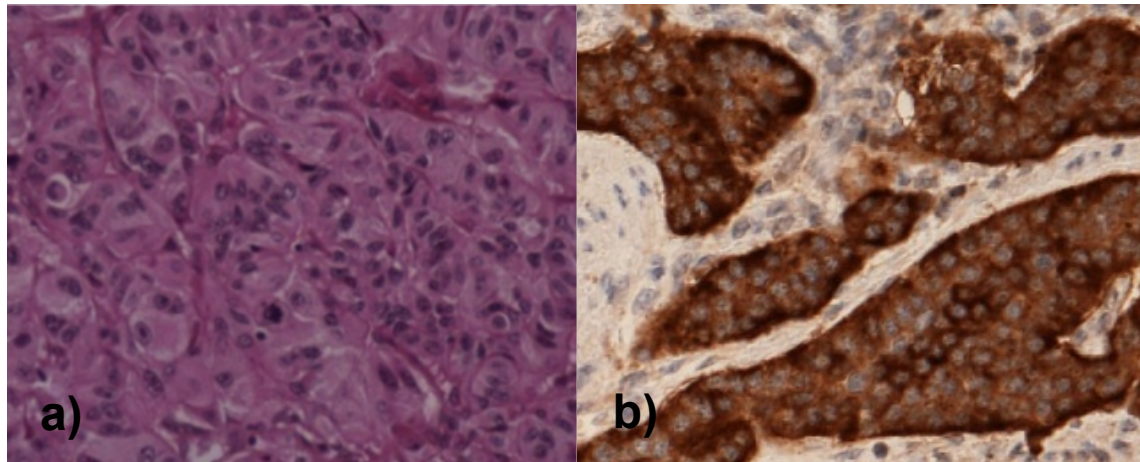


Figure 1 : a) TNE bien différenciée en coloration standard HES (Hématéine-Eosine-Safran) au grossissement X20, b) TNE bien différenciée après immunomarquage par anticorps anti-chromogranine A au grossissement X20. Les cellules apparaissant en brun expriment la chromogranine A.

Depuis 2010, la relecture systématique des prélèvements par le réseau TENpath s'applique à tous les cas de TNE-EP diagnostiqués. Un échantillon histologique de taille suffisante est nécessaire pour l'évaluation diagnostique et pronostique. Cependant, un seul prélèvement est suffisant, et il n'est actuellement pas recommandé de réaliser de multiples prélèvements, notamment en cas de tumeur métastatique (27).

Classifications

Afin d'optimiser leur prise en charge, les TNE-EP doivent être distinguées selon leurs caractéristiques anatomopathologiques et leur extension loco-régionale et métastatique. Plusieurs classifications permettent ainsi de les regrouper en fonction de leur pronostic et d'adapter la prise en charge thérapeutique.

A- Grade ENETS

Le grade tumoral proposé par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) en 2006 est un reflet de l'agressivité tumorale. Il prend en compte 2 paramètres histologiques : l'index mitotique (IM) et l'index de prolifération Ki67. Ces paramètres sont évalués dans la zone présentant l'activité proliférative la plus importante. L'IM correspond au nombre de mitoses visualisées dans 40 champs au grossissement 40, et moyenné pour 10 champs, en coloration standard à l'Hématéine-Eosine-Safran (HES). Le Ki67 est un marqueur de la prolifération cellulaire. Il est obtenu par immunomarquage par un anticorps anti-MiB1 et exprimé en pourcentage de cellules marquées, évaluées dans un champ de 500 à 2000 cellules tumorales. Une classification histopronostique en 3 grades est ainsi obtenue (28,29) (Tableau IV).

	Index Mitotique (pour 10 champs)	Ki67 (%)
Grade 1	< 2	≤ 2
Grade 2	2 - 20	3 – 20
Grade 3	> 20	> 20

Tableau IV : Grade tumoral des TNE selon la classification ENETS 2006

B- Classification OMS 2010

La classification OMS 2010 repose sur le grade histologique de l'ENETS (IM et Ki67) et la différenciation histologique des tumeurs. Quatre groupes de TNE sont ainsi distingués (Tableau V). Le terme de carcinome est réservé aux tumeurs peu différenciées de grade 3. Les carcinomes adéno-neuroendocrines correspondent aux tumeurs mixtes (30).

	Morphologie	Grade ENETS
TNE G1	Bien différenciée	G1
TNE G2	Bien différenciée	G2
Carcinome neuro-endocrine G3	Peu différenciée, à petites ou grandes cellules	G3
Carcinome adéno-neuroendocrine		

Tableau V : Classification OMS 2010 des TNE

C- Classifications TNM

Deux classifications TNM sont actuellement utilisées pour les TNE : la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (31) et la classification de l'ENETS (28). Ces classifications sont semblables pour les TNE de l'intestin grêle, mais différentes pour les TNE du pancréas, notamment entre les stades T3 et T4. En effet, dans la classification AJCC, seul l'envahissement de l'axe cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure classe la tumeur en T4, alors que dans la classification ENETS, l'envahissement des organes de voisinage (estomac, rate, colon, surrénale) est également à l'origine d'une classification en stade T4 (Tableau VI).

Stade T	Intestin grêle selon ENETS et AJCC	Pancréas selon ENETS	Pancréas selon AJCC
TX	Tumeur non évaluable		
T0	Pas de tumeur identifiable		
T1	Envahissement de la muqueuse ou de la sous-muqueuse et taille ≤ 1 cm	Limitée au pancréas et taille ≤ 2 cm	
T2	Envahissement de la musculature ou taille > 1 cm	Limitée au pancréas et taille entre 2 et 4 cm	Limitée au pancréas et taille > 2 cm
T3	Envahissement de la sous-séreuse	Envahissement du duodénum ou des voies biliaires ou taille > 4 cm	Dépassement du pancréas sans envahissement des vaisseaux (AC, AMS)
T4	Envahissement du péritoine ou des organes adjacents	Envahissement des vaisseaux (AC, AMS) ou des organes adjacents (rate, estomac, colon, surrénale)	Envahissement des vaisseaux (AC, AMS)

Tableau VI : Classification TNM : stade T, selon l'ENETS et l'AJCC pour les TNE de l'intestin grêle et du pancréas. AC : Axe cœliaque. AMS : Artère mésentérique supérieure.

Pour la classification ganglionnaire (N) et métastatique (M), les deux classifications sont identiques (Tableau VII). Pour classer une tumeur en N0, 6 ganglions doivent être examinés pour les TNE de l'intestin grêle et 10 ganglions pour les TNE du pancréas (31).

Stade N	Intestin grêle et Pancréas, selon ENETS et AJCC	Stade M	Intestin grêle et Pancréas, selon ENETS et AJCC
NX	Statut non évaluable	MX	Statut non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire	M0	Absence de métastase à distance
N1	Présence de métastase ganglionnaire	M1	Présence de métastase à distance

Tableau VII : Classification TNM : stades N et M, selon l'ENETS et l'AJCC pour les TNE de l'intestin grêle et du pancréas.

Stratégie thérapeutique

En cas de tumeur fonctionnelle, la prise en charge des symptômes ne doit jamais être négligée. Un traitement adapté au profil de sécrétion tumoral doit être débuté, quel que soit le stade de la maladie.

La prise en charge thérapeutique anti-tumorale des TNE-EP dépend essentiellement de l'existence de métastases à distance.

A- TNE-EP non métastatiques

En l'absence de métastases, la chirurgie est le standard, à visée curative. Elle est systématique pour les TNE de l'intestin grêle. Pour les TNE du pancréas, il existe deux cas particuliers pour lesquels une surveillance simple est actuellement proposée : les TNE céphaliques de grade 1, de moins de 2 cm et asymptomatiques et les TNE non fonctionnelles de moins de 2 cm dans le cadre de NEM-1. Cependant, deux études récentes ont démontré un bénéfice sur la survie de la prise

en charge chirurgicale de ces petites tumeurs non fonctionnelles, remettant ainsi en question l'attitude de surveillance simple (32,33).

B- TNE-EP métastatiques

a. Classes thérapeutiques disponibles

La prise en charge thérapeutique des TNE-EP métastatiques s'est modifiée ces 8 dernières années. Ainsi, avant 2007, le traitement anti-tumoral reposait sur la chirurgie, la chimiothérapie à base de streptozotocine ou de dacarbazine, l'interféron et la chimioembolisation en cas de métastases hépatiques. Depuis 2007, les thérapies ciblées, telles que le sunitinib et l'évérolimus, ainsi que de nouveaux protocoles de chimiothérapie, les analogues de la somatostatine et la radiothérapie métabolique (en France dans le cadre d'essais cliniques uniquement), ont ouvert le champ des possibilités thérapeutiques (Figure 2).

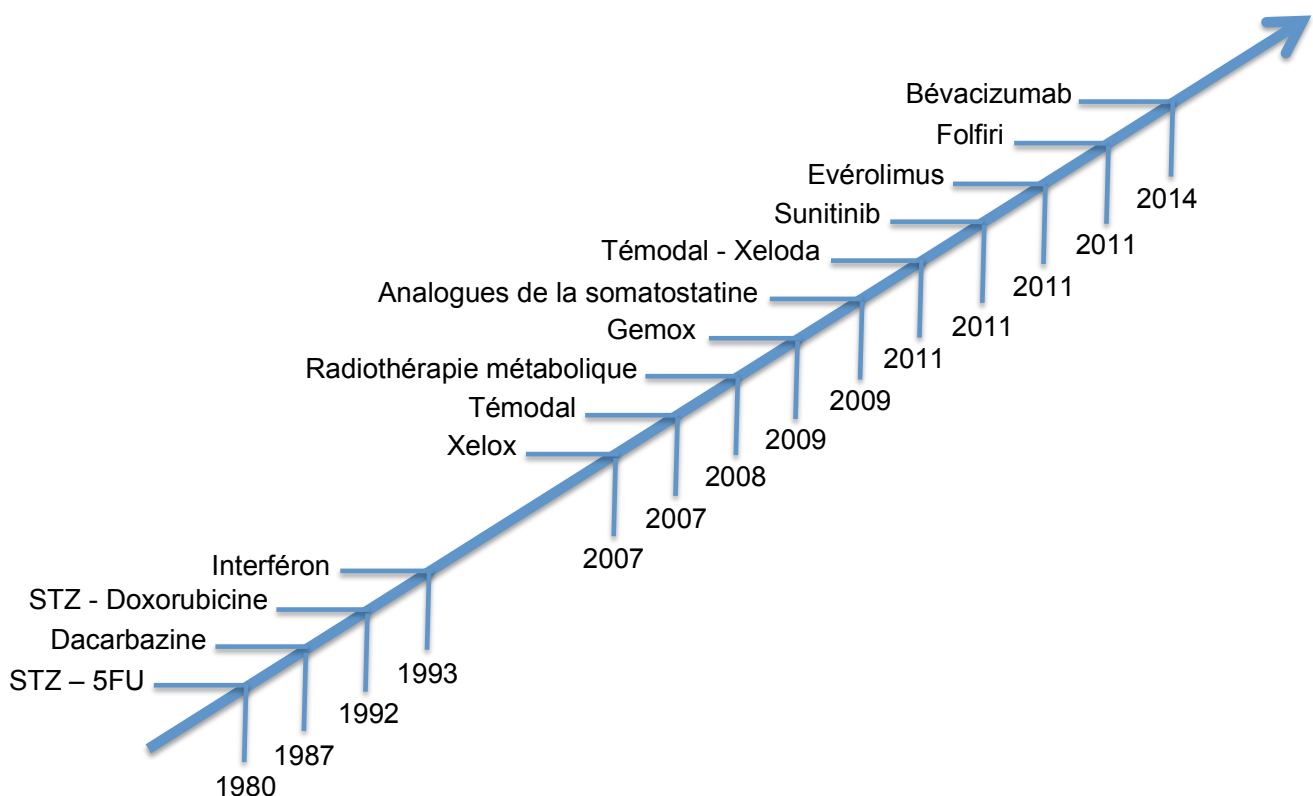


Figure 2 : Chronologie de l'apparition des traitements dans la prise en charge des TNE-EP (34-48). STZ : Streptozotocine.

Les analogues de la somatostatine sont utilisés depuis plus de 20 ans en cas de syndrome fonctionnel, notamment de syndrome carcinoïde. Cependant, leur effet anti-tumoral n'a été démontré qu'en 2009 dans l'étude PROMID pour les TNE de l'intestin grêle et qu'en 2014 dans l'étude CLARINET pour les TNE pancréatiques (41,49).

Les avancées thérapeutiques majeures de ces dernières années dans le domaine des TNE-EP métastatiques non résécables, sont essentiellement en rapport avec l'arrivée des thérapies ciblées. Chez les patients traités pour une TNE pancréatique évoluée, le sunitinib, un inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase, et l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, ont été comparés au placebo dans des études de phase 3 et ont fait preuve de leur efficacité. Dans l'étude de Raymond *et al.*, le sunitinib a permis d'obtenir une amélioration de la survie sans progression (HR = 0,42 (IC 95% : 0,26-0,66 ; $p < 0,001$)) et de la survie globale (HR = 0,41 (IC 95% : 0,19-0,89 ; $p = 0,02$)) (43). Dans l'étude RADIANT-3, l'évérolimus a également permis d'obtenir une amélioration de la survie sans progression (HR = 0,34 (IC 95% : 0,26-0,44 ; $p < 0,001$)). Dans cette étude, aucune amélioration de la survie globale n'a été objectivée, probablement en raison de l'autorisation de cross-over dans le groupe placebo à progression (44).

L'intérêt de l'évérolimus en association aux analogues de la somatostatine a également été évalué pour les TNE de l'intestin grêle avancées avec syndrome carcinoïde dans une étude de phase 3 (RADIANT-2), avec un effet modeste sur la survie sans progression, à la limite de la significativité (HR = 0,77 (IC 95% : 0,59-1,00 ; $p = 0,026$)) (45).

Enfin, le bevacizumab, traitement anti-angiogénique évalué notamment dans les études BETTER, semble avoir un intérêt dans les TNE de l'intestin grêle, en association avec la capécitabine (47,50) et dans les TNE pancréatiques, en association avec une chimiothérapie classique (5FU-streptozotocine) (48). Cependant, ces études doivent être confirmées par des études de phase III.

Les analogues de la somatostatine marqués par des radioéléments sont une autre piste thérapeutique en développement dans le domaine des TNE-EP. Ainsi, dans

l'étude de faisabilité de Kwekkeboom *et al.* en 2008, les effets obtenus ont été prometteurs, avec un taux de réponse objective de 46% chez des patients ayant une TNE gastro-entéro-pancréatique évoluée et métastatique (51). Les effets indésirables ont été limités, permettant d'envisager des études contrôlées, actuellement en cours.

Les avancées diagnostiques et l'augmentation des options thérapeutiques disponibles sont probablement à l'origine d'une amélioration du pronostic des TNE (52,53). En effet, le pronostic des TNE pancréatiques semble s'améliorer avec le temps (54), avec une survie globale de 14 mois avant 1980 versus plus de 30 mois après 1980 ($p = 0,01$) (53). Cette amélioration du pronostic semble être confirmée toutes TNE confondues à un stade métastatique, avec une survie médiane de 18 mois avant 1987 versus 39 mois après 1987 ($p < 0,001$) (2). Cependant, lorsque le recul suffisant sera atteint, l'impact des nouvelles stratégies thérapeutiques sur la survie globale des patients, et notamment l'impact des thérapies ciblées, devra être évalué par de nouvelles études.

b. *Stratégie thérapeutique*

La stratégie thérapeutique face à une TNE-EP dépend actuellement de la localisation de la tumeur primitive, de sa classification (grade ENETS, classification OMS 2010 et stade TNM), de la résecabilité de la lésion primitive et d'éventuelles métastases, de l'évolutivité et du caractère fonctionnel. Des recommandations nationales et européennes (55) existent actuellement afin de proposer aux patients la meilleure stratégie thérapeutique (Figure 3 et Figure 4). Cependant, celles-ci sont souvent de faible niveau de preuve ou basées sur des avis d'experts. En effet, du fait du caractère rare des TNE, peu d'essais thérapeutiques randomisés ont été publiés et les essais de stratégie publiés sont inexistantes.

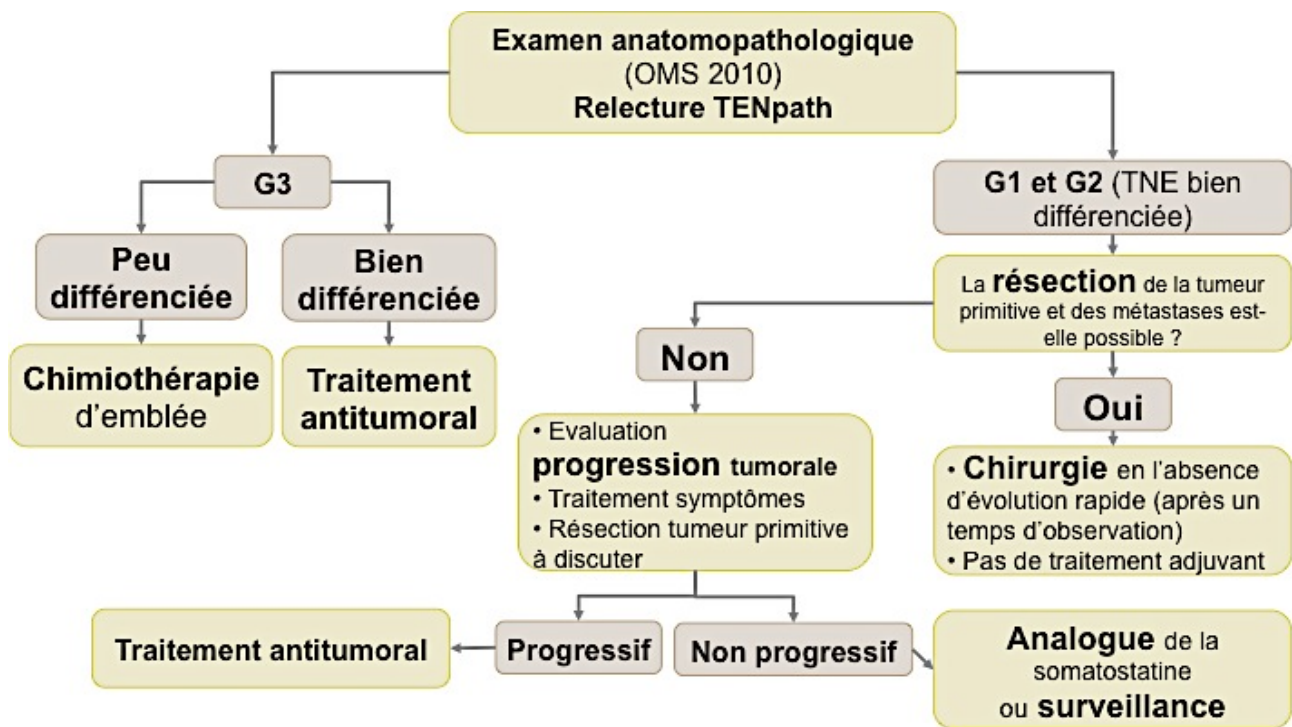


Figure 3 : Algorithme pour la prise en charge thérapeutique des TNE-EP métastatiques. D'après le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) 2014.

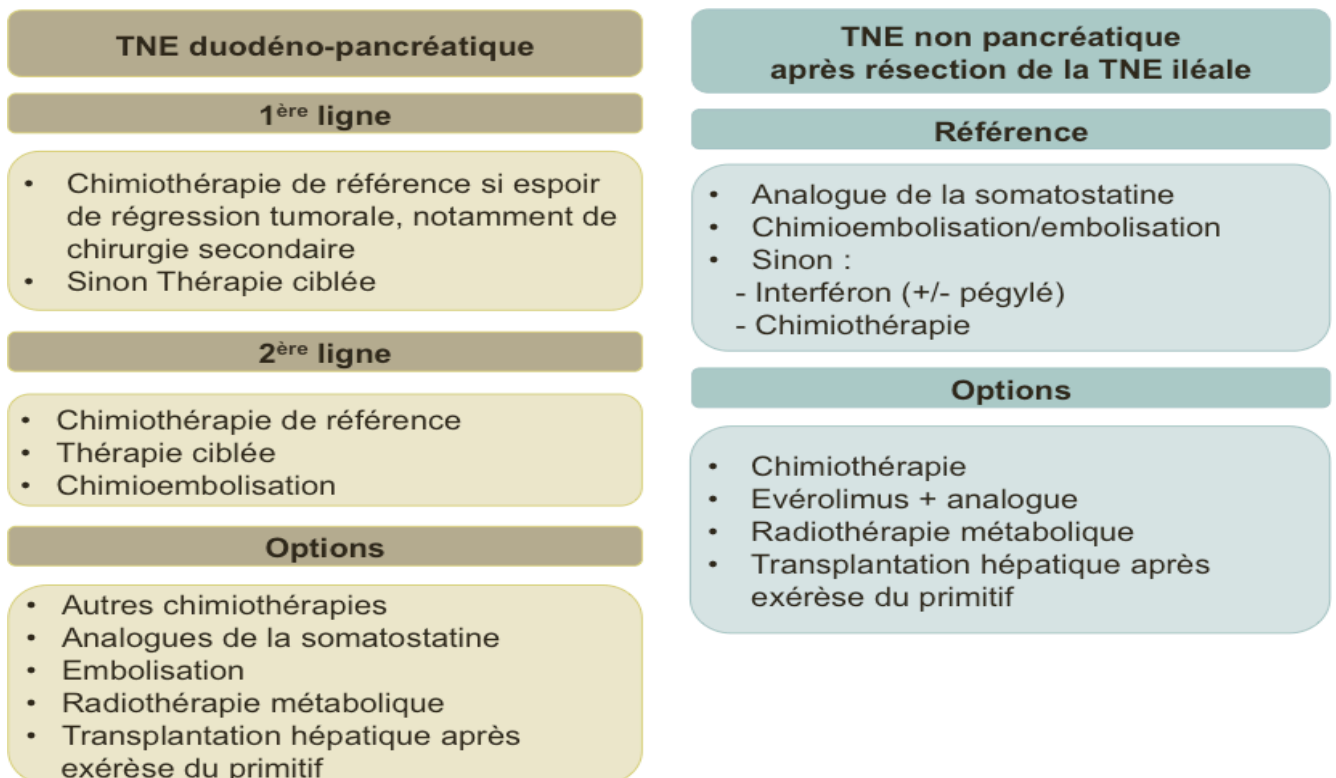


Figure 4 : Algorithme décisionnel pour le traitement antitumoral des TNE-EP métastatiques progressives, non résecables. D'après le TNCD 2014.

Facteurs pronostiques identifiés et discutés

A- Facteurs dépendant du patient

Chez les patients porteurs de TNE-EP, le sexe est un facteur de risque controversé. En effet, dans certaines études, le sexe féminin apparaît comme un facteur de mauvais pronostic (56) avec un risque relatif de 3,67 (IC 95% : 1,34 – 10,07) (8). Cependant, le sexe féminin n'est pas un facteur pronostique péjoratif significatif dans d'autres études (53,57–59). Il apparaît même comme un facteur de bon pronostic statistiquement significatif dans certaines études plus récentes (2,3).

L'âge au diagnostic est considéré comme un facteur pronostique. Ainsi, les patients porteurs de TNE-EP âgés de 65 ans ou plus ont un risque de décès à 5 ans de 1,91 (IC 95% : 1,74-2,11) par rapport aux patients de moins de 65 ans ($p < 0,001$) (3). Cependant, le seuil associé à un sur-risque est variable en fonction des études (2,7,53,57,58).

B- Localisation de la tumeur primitive

Le pronostic des TNE varie en fonction de la localisation de la tumeur primitive. Les TNE du pancréas semblent de moins bon pronostic avec une survie globale à 5 ans de 62-69% versus 90% pour les TNE de l'intestin grêle (7,9) et un risque relatif de décès de 1,65 (IC 95% : 1,53-1,79 ; $p < 0,001$) (2).

C- Taille de la tumeur primitive

La taille de la tumeur primitive dans les TNE-EP apparaît parfois comme un facteur corrélé à la survie. En effet, une tumeur primitive de moins de 2,5 cm semble être un facteur de meilleur pronostic (HR = 4,44 (IC 95% : 2,1 – 9,3 ; $p < 0,001$)), avec un taux de survie à 5 ans de 88% versus 68% pour les tumeurs de plus de 2,5 cm ($p = 0,0006$) (9). Cependant, le seuil au-delà duquel il existe un sur-risque varie en fonction des études, entre 2 et 4 cm (7,59,60). De plus, d'après Gratian *et al.*, 33% des TNE pancréatiques de moins de 5 mm présentent d'emblée un envahissement ganglionnaire, et 11% des métastases à distance, questionnant sur la valeur pronostique de la taille de la tumeur primitive (33).

D- Différenciation tumorale

La différenciation tumorale est un facteur pronostique bien documenté (53,59–64). Ainsi, dans l'étude de Yao *et al.*, les tumeurs bien différenciées, moyennement différenciées et peu différenciées avaient des médianes de survie de 124 mois, 64 mois et 10 mois respectivement ($p < 0,001$) (2).

E- Stade TNM

L'impact sur la survie d'un envahissement ganglionnaire n'est pas clairement démontré (7,53,58).

Par contre, l'existence de métastases à distance est un facteur de mauvais pronostic (2,8,9,56,60,61). En effet, la médiane de survie des TNE de l'intestin grêle est de 56 mois en cas de métastases à distance versus 105 mois en cas de tumeur localement évoluée et 111 mois en cas de tumeur localisée (2). Concernant les TNE pancréatiques, la médiane de survie est de 17 mois en cas de métastases à distance versus 69 mois en cas de tumeur localement évoluée et de 100 mois en cas de tumeur localisée (53). Cependant, l'existence de métastases synchrones, diagnostiquées dès le diagnostic initial de la TNE, ne semble pas être un facteur de mauvais pronostic en comparaison aux métastases métachrones (57).

La localisation métastatique semble également être un facteur pronostique. Ainsi, pour les TNE-EP, en cas de métastases hépatiques la survie globale à 5 ans est estimée à 73% versus 50% en cas de métastases extra-hépatiques ($p = 0,04$) (62).

F- Grade ENETS

Le grade tumoral, selon la classification de l'ENETS, est corrélé à la survie, particulièrement pour les TNE pancréatiques (65). Ainsi, le risque de décès ou de récurrence après chirurgie curative est de 12,88 (IC 95% : 5,76 – 28,81) pour les tumeurs de grade 2 et 3 par rapport aux tumeurs de grade 1 ($p = 0,002$) (60). Pour les TNE de l'intestin grêle, le grade tumoral semble également être corrélé à la survie, avec une survie à 5 ans de 95% pour les tumeurs de grade 1 versus 82% pour les grade 2 et environ 50% pour les grade 3 (66).

Le facteur de prolifération tumorale Ki67 utilisé seul semble également être bien corrélé à la survie. Ainsi, une valeur élevée de Ki67 est un facteur de mauvais pronostic (59,61,65,67,68). D'après Ahmed *et al.*, la survie médiane pour un Ki67 $\leq 2\%$ est évaluée à plus de 15 ans, alors qu'elle est d'environ 9 ans pour un Ki67 entre 3 et 20% et d'environ 1 an pour un Ki67 $> 20\%$ (57). Cependant, malgré un Ki67 $< 2\%$, les TNE sont susceptibles de progresser à distance sous la forme de métastases hépatiques (66,69,70).

Bien que la classification en fonction de la prolifération tumorale proposée par l'ENETS ne soit pas remise en cause, les valeurs seuils utilisées pour le Ki67 dans cette classification sont discutées. En effet, la valeur de Ki67 à 2% comme seuil entre les tumeurs de grade 1 et de grade 2 a été fixée par un groupe d'experts et validée *a posteriori* (28,71). Cependant, les seuils de 5% et 10% semblent également bien corrélés à la survie, et le seuil présentant la meilleure adéquation avec l'agressivité tumorale reste à déterminer (9,59,72). De plus, il existe au sein des tumeurs de grade 3 (avec un Ki67 $> 20\%$) une très grande hétérogénéité. Des tumeurs bien et peu différenciées sont regroupées dans ce grade alors que leur profil évolutif, leur réponse au traitement et leur pronostic diffèrent (73).

G- Caractère fonctionnel

L'existence d'un syndrome fonctionnel est un facteur pronostique controversé. En effet, certaines études portant sur les TNE pancréatiques ont identifié le syndrome fonctionnel comme facteur de mauvais pronostic (3,9). Cependant, lorsque la survie est analysée en fonction du type de syndrome fonctionnel, les insulinomes sont associés à un meilleur pronostic que les TNE pancréatiques non fonctionnelles (HR = 5,98 (IC 95% : 2,11 – 16,95 ; p = 0,001)) et que les TNE pancréatiques fonctionnelles autres (gastrinomes, glucagonomes, VIPomes, et somatostatineomes) (HR = 13,34 (IC 95% : 4,32 – 41,11 ; p < 0,001)) (60).

D'autres études portant sur les TNE pancréatiques retrouvent des résultats opposés, l'existence d'un syndrome fonctionnel étant alors associé à un meilleur pronostic (53,61). Ces résultats sont possiblement dus à un contingent d'insulinomes

important dans les populations incluses, améliorant ainsi le pronostic global des TNE pancréatiques fonctionnelles.

Concernant les TNE de l'intestin grêle, le syndrome carcinoïde semble être de moins bon pronostic dans certaines études (56,58), mais ces résultats ne sont pas retrouvés de manière constante (57,62). Ceci peut s'expliquer par des variations dans la définition du syndrome fonctionnel : il est parfois considéré comme présent lorsqu'un seul des symptômes est retrouvé (douleurs abdominales ou diarrhées ou flush) alors qu'il n'est retenu que lorsque les 3 symptômes sont présents dans d'autres études.

H- Prise en charge chirurgicale

La résection chirurgicale de la tumeur primitive est recommandée en première intention lorsqu'elle est possible. Elle est en effet associée à une amélioration du pronostic (HR = 0,21 – 0,26 selon les études) (9,57,61,74). Cependant, en cas de tumeur métastatique, l'intérêt de la résection de la tumeur primitive est controversé. Elle semble en effet être associée à un meilleur pronostic dans certaines études (74) mais cette association n'est pas retrouvée dans d'autres études (75).

L'intérêt de la résection des métastases est également controversé, certaines études ayant démontré un impact positif sur la survie de la chirurgie des métastases (76). Cependant cet impact n'a pas été confirmé dans d'autres études, notamment pour les TNE de l'intestin grêle (57).

Synthèse

Les études réalisées afin d'identifier au sein du groupe des TNE celles ayant un pronostic différent ont surtout permis de mettre en évidence leur très grande hétérogénéité. Ainsi, il semble nécessaire d'étudier ces tumeurs par sous-groupes possédant des caractéristiques communes, par exemple de même localisation. Cependant, la rareté des TNE rend difficile la réalisation d'études prospectives incluant de larges effectifs de patients, et la multiplication de sous-groupes rendrait cette réalisation encore plus ardue.

La base des patients porteurs de TNE exclusivement entéro-pancréatiques suivis au CHU de Nantes sur les 20 dernières années est donc une source de données riche, présentant un grand intérêt pour mieux comprendre ces tumeurs si particulières.

PARTIE II : Article original

Facteurs pronostiques de survie des tumeurs neuroendocrines entéro-pancréatiques : Etude rétrospective de 178 cas

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares avec une incidence d'environ 5 pour 100 000 patients par an, toutes localisations confondues (2). Les TNE de l'intestin grêle et du pancréas représentent respectivement 17% et 7% de ces tumeurs (1). Les TNE entéro-pancréatiques (TNE-EP) partagent des caractéristiques histologiques communes puisqu'elles dérivent des cellules entérochromaffines du système neuroendocrine. Cependant, en termes de profil de sécrétion hormonale, d'agressivité tumorale, d'évolutivité locale et métastatique, de pronostic et de réponse aux différents traitements, il s'agit d'un groupe très hétérogène.

Les facteurs pronostiques actuellement reconnus sont l'âge au diagnostic, la période de prise en charge, la localisation, la taille et la différenciation de la tumeur primitive (2,53,59,62). D'autres facteurs pronostiques, tels que le sexe, l'existence de métastases synchrones, la localisation des métastases, le caractère fonctionnel de la tumeur et la prise en charge chirurgicale dans le cadre de lésions métastatiques, sont plus controversés et leur impact pronostique reste discuté.

Le grade tumoral, défini selon la classification de l'ENETS en 2006 par deux marqueurs de prolifération tumorale (index mitotique (IM) et Ki67), apparaît comme un facteur pronostique déterminant. Les tumeurs sont ainsi classées en 3 groupes (Groupe 1 : $IM < 2$ et $Ki67 \leq 2$; Groupe 3 : $IM > 20$ et $Ki67 > 20$) (28,29). La survie à 5 ans est supérieure à 90% pour les TNE-EP de grade 1, alors qu'elle est inférieure à 50% pour les TNE-EP de grade 3 (60,66). Cependant, cette classification est partiellement remise en cause, d'autres valeurs de seuils semblant être mieux corrélées à la survie (9,59).

Actuellement, la prise en charge thérapeutique dépend de plusieurs facteurs dont la localisation de la tumeur primitive, le volume tumoral, le grade tumoral, la différenciation cellulaire, l'existence et la localisation d'éventuelles métastases au diagnostic, l'évolutivité, la résecabilité et l'existence d'un syndrome fonctionnel. L'enjeu étant, pour ces tumeurs d'évolution souvent lente, de sélectionner les traitements adaptés en première ligne, tout en gardant des options de recours en

cas de progression tumorale ou de récurrence à distance. Il apparaît donc essentiel de mieux définir les facteurs pronostiques impactant la survie.

L'objectif de notre étude a été d'identifier les facteurs cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques des TNE-EP ayant un impact pronostique.

Patients et Méthodes

A- Patients

Tous les patients ayant eu un prélèvement tumoral analysé par le service d'anatomopathologie du CHU de Nantes d'octobre 1994 à octobre 2013 et référencés selon la classification « ADICAP » (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques) comme TNE-EP ont été inclus de façon rétrospective par consultation de la base de données informatisée « DIAMIC ».

Les dossiers de 190 patients issus de l'analyse de cette base de données ont été étudiés. Après analyse des dossiers et des prélèvements anatomopathologiques, 12 patients ont été exclus : pour 4 patients la TNE primitive n'a pas été de localisation entéro-pancréatique ; pour 3 patients, après relecture anatomopathologique, il ne s'est pas agi d'une TNE mais d'une tumeur d'une autre nature histologique (adénocarcinome, tumeur mixte) ; pour 3 patients, seule l'analyse histologique a été réalisée au CHU de Nantes et aucune donnée de suivi n'a été disponible, et pour 2 patients, le diagnostic initial de TNE a été posé avant octobre 1994 (1971 et 1979), et le prélèvement disponible correspondait à une récurrence à distance (Figure 5).

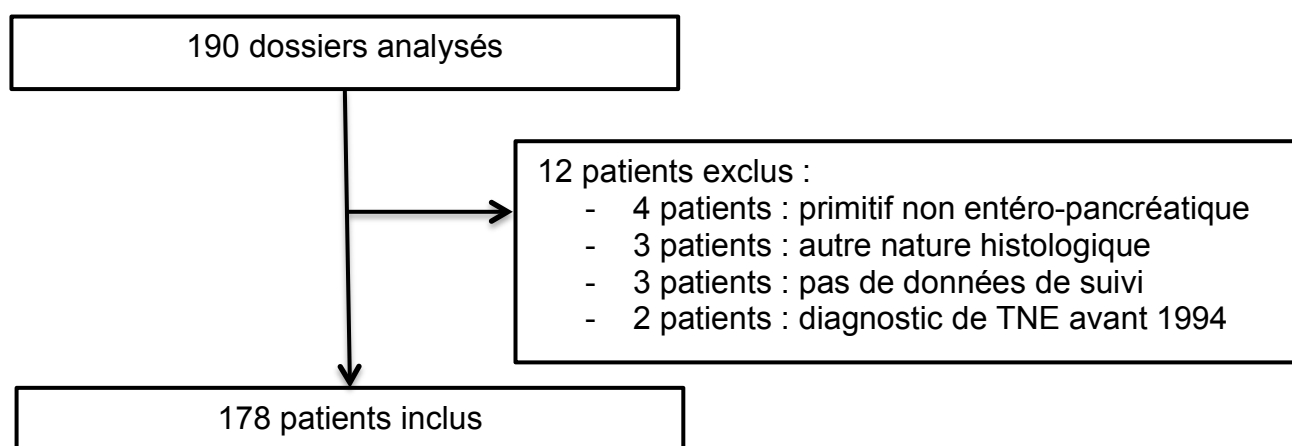


Figure 5 : Diagramme de flux

B- Méthodes

a. *Recueil de données*

Pour tous les patients inclus, les bases de données cliniques informatisées du CHU de Nantes et de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest à Saint-Herblain (Centre René Gauducheau) ont été consultées. Les données de suivi ont été collectées jusqu'en octobre 2014, afin d'avoir un suivi de 12 mois minimum. Lorsqu'il existait des données manquantes, les dossiers papiers du CHU de Nantes ont été consultés. Lorsque le suivi évolutif a été effectué hors du CHU de Nantes ou de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, les centres du suivi ou les médecins généralistes en charge du suivi ont été contactés.

Ont été collectés :

- les données démographiques
- l'existence d'un syndrome de néoplasies multiples (NEM-1 ou VHL)
- le contexte du diagnostic (date, mode de révélation, état général au diagnostic)
- les données concernant la tumeur primitive (localisation, taille, caractère multiple)
- le stade tumoral au diagnostic (statut métastatique et localisation éventuelle des métastases)
- les données anatomopathologiques des prélèvements histologiques primitifs ou métastatiques (Grade ENETS, Ki67, index mitotique, envahissement ganglionnaire)
- le caractère fonctionnel de la tumeur, définie par l'existence d'un syndrome clinique d'hypersécrétion hormonale
- les données de traitements effectués (chirurgie, chimiothérapie, chimioembolisation lipiodolée, thérapies ciblées, analogues de la somatostatine, radiothérapie métabolique, autres traitements)
- les données d'évolution (récidive ou progression tumorale, localisation de la progression, date du diagnostic de l'évolution, traitements effectués)
- les données de survie (statut vivant ou décédé en fin de période de suivi, date de décès, date de dernière vue).

La date de diagnostic retenue a été la date de preuve anatomopathologique de TNE. Le mode de révélation a pu être sur « syndrome fonctionnel », sur un « autre symptôme » en rapport avec la masse tumorale ou la localisation tumorale, par « découverte fortuite » au cours d'un examen réalisé pour une autre raison, ou dans le cadre d'une « surveillance de NEM-1 ou de VHL ». L'état général a été évalué par l'indice de performance OMS lorsque celui-ci était disponible ou évaluable rétrospectivement.

Le critère d'évaluation principal a été la survie globale, définie par la période entre la date de diagnostic et la date de décès ou de fin de suivi. Lorsque le statut « vivant » ou « décédé » à l'issue de la période de suivi (au 31/10/2014) n'était pas connu par consultation des dossiers, il a été obtenu par consultation des actes de naissance des patients, sur lesquels figure, le cas échéant, la date de décès. Pour les patients pour lesquels l'acte de naissance n'a pas pu être obtenu, la date de fin de suivi considérée a alors été la date de dernière vue dans le centre de suivi ou par le médecin généraliste.

b. Analyses anatomopathologiques

Les analyses anatomopathologiques ont été effectuées sur les échantillons disponibles. Il a pu s'agir des tumeurs primitives ou des métastases. Lorsque des échantillons de tumeur primitive et de métastase étaient disponibles pour le même patient, les analyses ont été effectuées sur les 2 types d'échantillons.

Les données de prolifération cellulaire (Ki67 et index mitotique) permettant la classification selon l'ENETS ont été collectées à partir de la base de données informatisée du CHU de Nantes. Pour toutes les tumeurs pour lesquelles ces données n'étaient pas disponibles (notamment les prélèvements antérieurs à 2005), les prélèvements histologiques ont été analysés prospectivement : les blocs inclus en paraffine conservés aux archives du CHU de Nantes ont été découpés et préparés sur lame.

L'index mitotique a été évalué, selon les recommandations standard, sur lame après coloration standard à l'Hématéine-Eosine-Safran (HES), par comptage du nombre de cellules en mitose dans 40 champs au sein de la zone présentant l'activité mitotique la plus élevée. Le résultat a été exprimé en moyenne pour 10 champs.

Sur certains prélèvements, l'index mitotique a également été évalué après marquage immunohistochimique par anticorps anti-phosphohistone 3 (PPH3), un nouveau marqueur spécifique de la métaphase. Lorsqu'il a existé une discordance d'IM en coloration standard et par anti-PPH3, l'IM le plus élevé a été pris en compte.

Le Ki67, index de prolifération cellulaire, a été évalué après marquage immunohistochimique par anticorps anti-MiB1. Le comptage du nombre de cellules positives au marquage a été effectué selon les recommandations standard, sur 2000 cellules, dans la zone de prolifération cellulaire la plus importante. Le résultat a été exprimé en pourcentage.

Le grade tumoral a été défini selon la classification de l'ENETS, sur la tumeur primitive ou sur les métastases, en fonction du matériel anatomopathologique disponible. Lorsque les analyses ont été effectuées chez un même patient sur plusieurs prélèvements et qu'il a existé une discordance de grade entre les prélèvements, le grade tumoral le plus élevé, appelé grade global, a été pris en compte.

Les autres données anatomopathologiques (taille de la tumeur, statut ganglionnaire, stade métastatique) ont été collectées rétrospectivement, à partir des comptes-rendus disponibles dans la base de données informatisée du CHU de Nantes.

c. Analyses statistiques

Pour les données quantitatives continues, les médianes ont été calculées. Les comparaisons entre sous-groupes ont été effectuées à l'aide des tests de Student ou de Mann-Whitney en fonction de l'effectif. Pour les données qualitatives, les résultats ont été exprimés en nombre et pourcentage. Les comparaisons entre sous-groupes ont été effectuées à l'aide des tests de Chi2 ou de Fischer. Les analyses de

corrélation entre marqueurs anatomopathologiques ont été réalisées à l'aide du test de Spearman.

Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Les comparaisons de survie entre sous-groupes ont été effectuées par des tests de log-rank. Les analyses univariées ont été effectuées à l'aide du modèle de régression de Cox. Les différences ont été considérées comme significatives pour une valeur « p » inférieure ou égale à 0,05.

Résultats

A- Caractéristiques de la population

a. Population

Cent soixante-dix-huit patients (82 femmes, 46,1%) ont été inclus. L'âge médian a été de 57 ans (5 – 87 ans). La tumeur primitive a été de localisation pancréatique pour 112 patients (62,9%) et grêle pour 66 patients (37,1%). Pour 27 patients (15,2%), la TNE s'est inscrite dans le cadre d'un syndrome génétique (25 NEM-1 et 2 VHL). Il a existé un syndrome fonctionnel chez 66 patients (37,1%). Pour 4 patients (2,2%), la sécrétion hormonale tumorale a été mixte (Tableau VIII).

	Total n=178	TNE pancréas n=112 (62,9%)	TNE grêle n=66 (37,1%)
Age médian (années (mini – maxi))	57 (5 – 87)	52 (5 – 81)	66 (31 – 87)
Femme (n (%))	82 (46,1%)	54 (48,2%)	28 (42,4%)
Syndrome génétique (n (%))			
NEM-1	25 (14%)	24 (21,4%)	1 (1,52%)
VHL	2 (1,1%)	2 (1,8%)	0
Syndrome fonctionnel (n (%))	66 (37,1%)	44 (39,3%)	22 (33,3%)
Tumeur carcinoïde	20 (11,2%)	0	20 (30,3%)
Insulinome	26 (14,6%)	26 (23,2%)	0
Gastrinome	8 (4,5%)	7 (6,3%)	1 (1,5%)
Glucagonome	8 (4,5%)	8 (7,1%)	0
Autres^a	8 (4,5%)	7 (6,3%)	1 (1,5%)
Circonstances de diagnostic (n (%))			
Diagnostic fortuit	37 (20,8%)	23 (20,5%)	14 (21,2%)
Tumeur fonctionnelle	48 (27,0%)	35 (31,3%)	13 (19,7%)
Autres symptômes	74 (41,6%)	35 (31,3%)	39 (59,1%)
NEM-1 – VHL	16 (9,0%)	16 (14,3%)	0
Non renseigné	3 (1,7%)	3 (2,7%)	0
Diagnostic antérieur à 2005 (n (%))	82 (46,1%)	41 (36,6%)	41 (62,1%)

	Total n=178	TNE pancréas n=112 (62,9%)	TNE grêle n=66 (37,1%)
Taille de la tumeur primitive (n (%))			
≤ 25 mm	105 (59,0%)	58 (51,8%)	47 (71,2%)
> 25 mm	56 (31,5%)	42 (37,5%)	14 (21,2%)
Non renseigné	17 (9,6%)	12 (10,7%)	5 (7,6%)
Statut N (n (%))			
N0	9 (5,1%)	7 (6,3%)	2 (3,0%)
N1	65 (36,5%)	23 (20,5%)	42 (63,6%)
Nx	104 (58,4%)	82 (73,2%)	22 (33,3%)
Statut M (n (%))			
M1	77 (43,3%)	36 (32,1%)	41 (62,1%)
Métastase synchrone	52 (29,2%)	17 (15,2%)	35 (53,0%)
Métastase métachrone	25 (14,0%)	19 (17,0%)	6 (9,1%)
Grade global^b (n (%))			
Grade 1	67 (37,6%)	47 (42%)	20 (30,3%)
Grade 2	95 (53,4%)	53 (47,3%)	42 (63,6%)
Grade 3	9 (5,1%)	6 (5,4%)	3 (4,5%)
Non renseigné	7 (3,9%)	6 (5,4%)	1 (1,5%)
Chirurgie (n (%))			
Chirurgie urgente	20 (11,2%)	0	20 (30,3%)
Tumeur primitive	164 (92,1%)	100 (89,3%)	64 (97,0%)

Tableau VIII : Caractéristiques descriptives des TNE.

^a : somatostatine, somatolibrome, VIPome et Ppome

^b : selon la classification de l'ENETS

NEM-1 : Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1.

VHL : Syndrome de Von Hippel Lindau.

b. Stade de la maladie

Les tumeurs ont été de grade 1, grade 2 et grade 3 pour 67 patients (37,6%), 95 patients (53,4%) et 9 patients (5,1%) respectivement. Le statut ganglionnaire au diagnostic a été N0 pour 9 patients (5,1%), N1 pour 65 patients (36,5%) et non renseigné pour 104 patients (58,4%). Soixante-dix-sept patients (43,3%) ont présenté des métastases, de localisation uniquement hépatique pour 30 patients et extra-hépatique pour 47 patients. Parmi les localisations extra-hépatiques, les métastases ont été principalement péritonéales (n=33), pulmonaires (n=10) et

osseuses (n=10) (Tableau IX). Les métastases ont été synchrones et métachrones pour 52 patients (29,2%) et 25 patients (14%) respectivement (Tableau VIII).

	Total n=77	TNE pancréas n=36 (46,8%)	TNE grêle n=41 (53,2%)
Localisation métastatique (n (%))			
Hépatique	30 (39,0%)	18 (50,0%)	12 (29,3%)
Extra-hépatique	47 (61,0%)	18 (50,0%)	29 (70,7%)
Péritonéale	33 (42,9%)	9 (25,0%)	24 (58,3%)
Pulmonaire	10 (13,0%)	7 (19,4%)	3 (7,3%)
Osseuse	10 (13,0%)	3 (8,3%)	7 (17,1%)
Ovarienne	6 (7,8%)	0	6 (14,6%)
Autre^a	5 (6,5%)	4 (11,1%)	1 (2,4%)
Chirurgie (n (%))			
Métastases	28 (36,4%)	11 (30,6%)	17 (41,5%)
synchrones	20 (26%)	6 (16,7%)	14 (34,1%)
métachrones	8 (10,4%)	5 (13,9%)	3 (7,3%)

Tableau IX : Fréquence, localisation et prise en charge chirurgicale des métastases. ^a : Autres localisations : splénique, cérébrale et colique.

c. *Prise en charge thérapeutique*

Cent soixante-cinq patients (92,7%) ont eu une chirurgie, avec 164 résections de tumeur primitive et 28 résections de métastases. Parmi les patients ayant une indication à un traitement médical (tumeur primitive en place ou métastases, n=82), 34 patients (41,5%) ont été traités par chimiothérapie, 23 patients (28%) par chimioembolisation lipiodolée (CEL), 13 patients (15,9%) par radiothérapie vectorisée, 49 patients (59,8%) par analogues de la somatostatine et 15 patients (18,3%) ont reçu d'autres traitements. Le nombre médian de lignes de traitement, hors chirurgie, a été de 2 (minimum : 0, maximum : 8). Quarante-trois patients (52,4%) ont reçu au moins 2 lignes thérapeutiques différentes (Tableau VIII, Tableau IX, Tableau X et Figure 6).

	Total n=82	TNE pancréas n=42 (51,2%)	TNE grêle n=40 (48,8%)
Traitements médicaux (n (%))			
Chimiothérapie ^a	34 (41,5%)	23 (54,8%)	11 (27,5%)
Chimioembolisation lipiodolée	23 (28%)	7 (16,7%)	16 (40%)
Radiothérapie vectorisée	13 (15,9%)	6 (14,3%)	7 (17,5%)
Analogues de la somatostatine	49 (59,8%)	14 (33,3%)	35 (87,5%)
Autres traitements ^b	15 (18,3%)	12 (28,6%)	3 (7,5%)
Nombre de lignes de traitements (n (%))			
0-1 ligne	38 (46,3%)	21 (50%)	17 (42,5%)
≥ 2 lignes	43 (52,4%)	21 (50%)	22 (55%)
Non renseigné	1 (1,2%)	0	1 (2,5%)

Tableau X : Traitements médicaux reçus chez les patients ayant une indication à un traitement médical (tumeur primitive en place et/ou métastases non réséquées).

^a : incluant les thérapies ciblées.

^b : radiothérapie externe, radiofréquence hépatique ou interféron alpha.

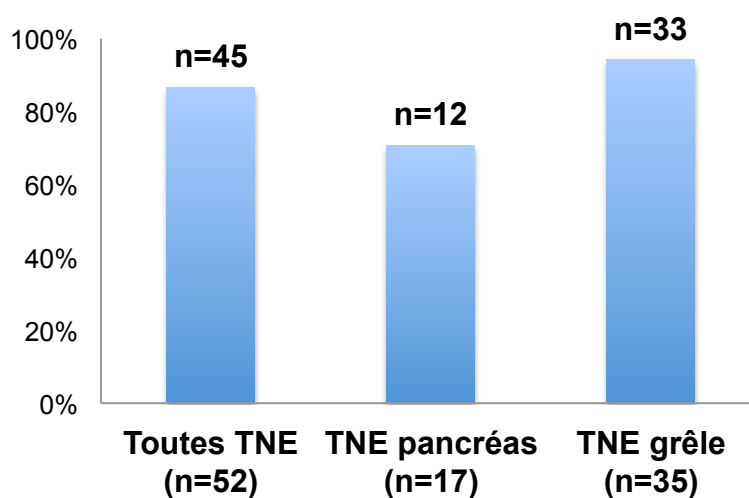


Figure 6 : Taux de résection de la tumeur primitive parmi les TNE métastatiques au diagnostic.

B- Analyses de survie globale

a. *Survie globale en fonction des caractéristiques du patient et du contexte*

La survie médiane, toutes TNE confondues, a été de 161,22 mois. Les TNE prises en charge sur la période 2005-2014 ont eu un meilleur pronostic que les TNE prises en charge sur la période 1994-2004, les survies à 10 ans ayant été de 72,09% et 60,44% respectivement ($p=0,204$). Cependant, la différence n'a pas été statistiquement significative, possiblement en raison du manque de recul sur le groupe des TNE prises en charge entre 2005 et 2014.

Toutes TNE confondues, les variables identifiées comme facteur statistiquement significatif de bon pronostic ont été un score OMS inférieur ou égal à 1, l'âge inférieur à 75 ans et l'existence d'une NEM-1. Le sexe n'a pas semblé avoir d'impact sur la survie (Tableau XI). Dans le sous-groupe des TNE pancréatiques, l'âge inférieur à 75 ans, le score OMS inférieur ou égal à 1 et les insulinomes ont été identifiés comme facteurs de bon pronostic (Figure 7a). Dans le sous-groupe des TNE de l'intestin grêle, seuls l'âge de moins de 75 ans et le score OMS inférieur ou égal à 1 ont été associés à une augmentation de la survie. La médiane de survie des patients ayant une TNE de l'intestin grêle avec syndrome carcinoïde a été de 81,3 mois versus 127,6 mois pour les patients ayant une tumeur non fonctionnelle, cependant cette différence n'a pas été significative (Figure 7b).

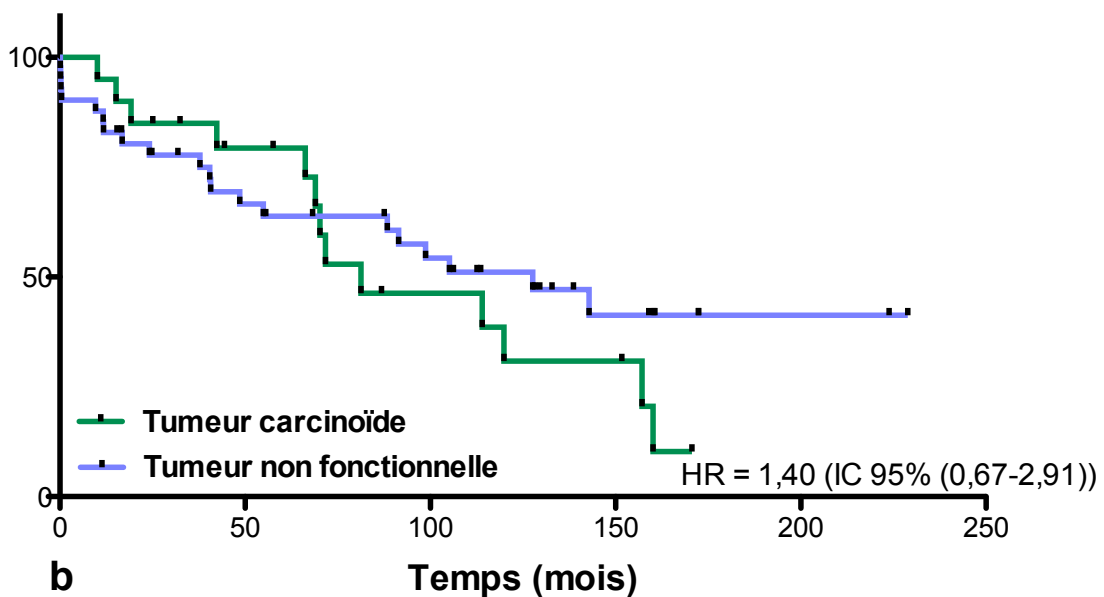
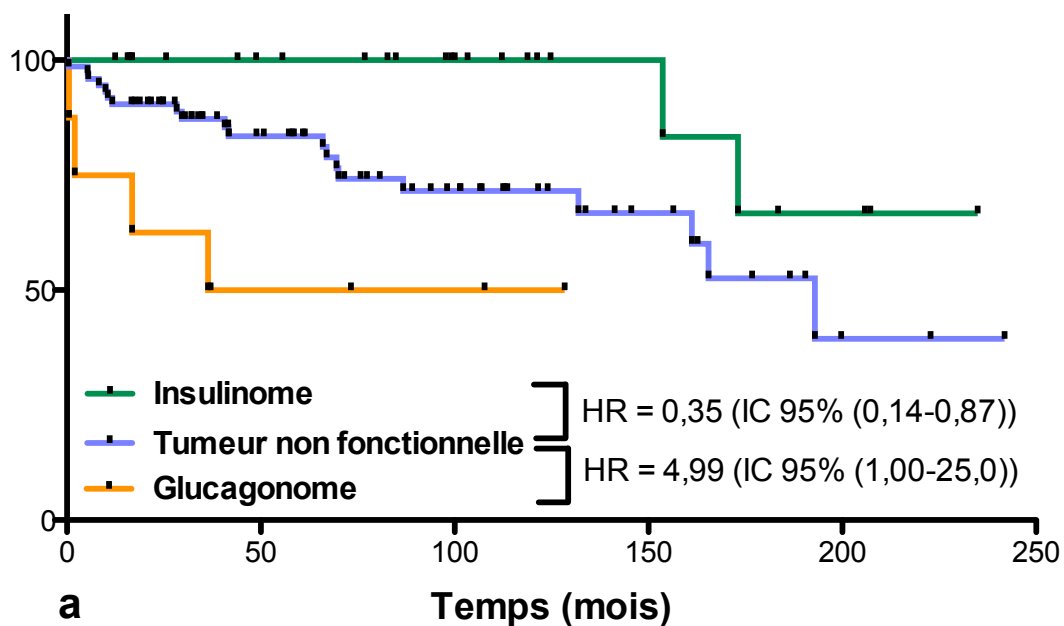


Figure 7 : a) Survie globale des TNE pancréatiques en fonction du type de syndrome fonctionnel. b) Survie globale des TNE de l'intestin grêle en fonction du type de syndrome fonctionnel.

Les circonstances de diagnostic n'ont pas semblé être un facteur ayant un impact sur la survie, hormis dans le cas des TNE de l'intestin grêle découvertes sur des symptômes en rapport avec la localisation ou la masse tumorale. Le risque relatif de

décès a alors été de 2,31 (IC 95% : 0,99-5,38 ; p=0,05) par rapport aux tumeurs de découverte fortuite, à la limite de la significativité (Tableau XI).

	Toutes TNE n = 178 HR (IC 95%)	p	TNE pancréas n = 112 HR (IC 95%)	p	TNE grêle n = 66 HR (IC 95%)	p
Age						
≤ 75 ans	1		1		1	
> 75ans	5,39 (2,01-14,4)	0,0008	6,19 (1,17-32,9)	0,03	3,89 (1,21-12,5)	0,02
Sexe						
Hommes	1		1		1	
Femmes	0,79 (0,48-1,31)	NS	0,67 (0,31-1,45)	NS	1,07 (0,55-2,11)	NS
Score OMS						
0 – 1	1		1		1	
2 – 3	9,49 (3,74-24,1)	<0,0001	8,35 (2,18-32,0)	0,0019	6,97 (2,06-23,6)	0,0018
Syndrome génétique						
Pas de NEM-1	1		1		1	
NEM-1	0,48 (0,24-0,94)	0,042	0,59 (0,24-1,45)	NS	0,36 (0,04-2,88)	NS
Syndrome fonctionnel						
Aucun	-	-	1		1	
Carcinoïde	-	-	-	-	1,40 (0,67-2,91)	NS
Insulinome	-	-	0,35 (0,14-0,87)	0,02	-	-
Gastrinome	-	-	1,56 (0,38-6,41)	NS	-	-
Glucagonome	-	-	4,99 (1,00-25,0)	0,05	-	-
Circonstances de diagnostic						
Diagnostic fortuit	1		1		1	
Tumeur fonctionnelle	1,18 (0,51-2,75)	NS	0,45 (0,12-1,71)	NS	2,77 (0,84-9,10)	NS
Autres symptômes	1,63 (0,83-3,20)	NS	0,74 (0,23-2,41)	NS	2,31 (0,99-5,38)	0,05
NEM-1 - VHL	0,55 (0,15-2,08)	NS	0,47 (0,10-2,12)	NS	-	-

Tableau XI : Risques relatifs de décès en fonction des caractéristiques du patient et des circonstances de diagnostic. NEM-1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1. VHL : Syndrome de Von Hippel Lindau. NS : Non significatif.

b. *Survie globale en fonction des caractéristiques de la tumeur*

La localisation de la tumeur primitive a été identifiée comme un facteur pronostique, les TNE pancréatiques ayant une médiane de survie de 192,9 mois versus 105,2 mois pour les TNE de l'intestin grêle ($p=0,0003$). Ainsi, le risque relatif de décès pour les TNE de l'intestin grêle a été de 2,63 (IC 95% : 1,55-4,45) par rapport aux TNE pancréatiques (Figure 8a).

Dans le sous-groupe des TNE pancréatiques, le risque relatif de décès pour les tumeurs de plus de 25 mm a été de 3,19 (IC 95% : 1,39-7,31 ; $p=0,0063$) par rapport aux tumeurs de 25 mm et moins (Figure 8b). Cette augmentation du risque de décès a également été retrouvée dans le sous-groupe des patients non métastatiques au diagnostic (HR = 3,45 (IC 95% : 1,23-9,7 ; $p=0,0186$)). Cependant, dans le sous-groupe des TNE de l'intestin grêle, la survie n'a pas été impactée par la taille tumorale.

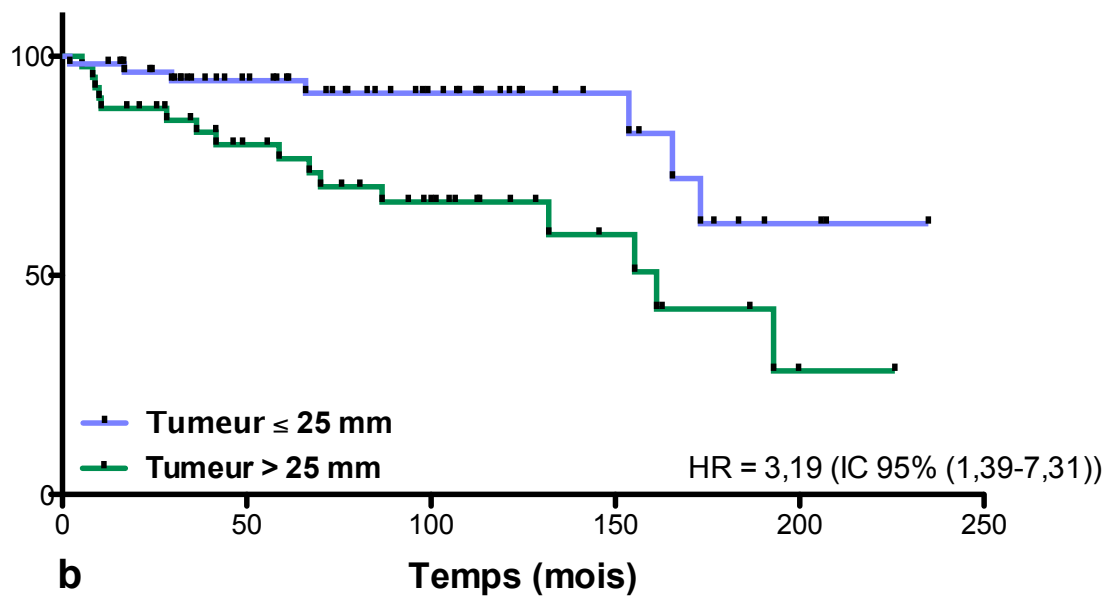
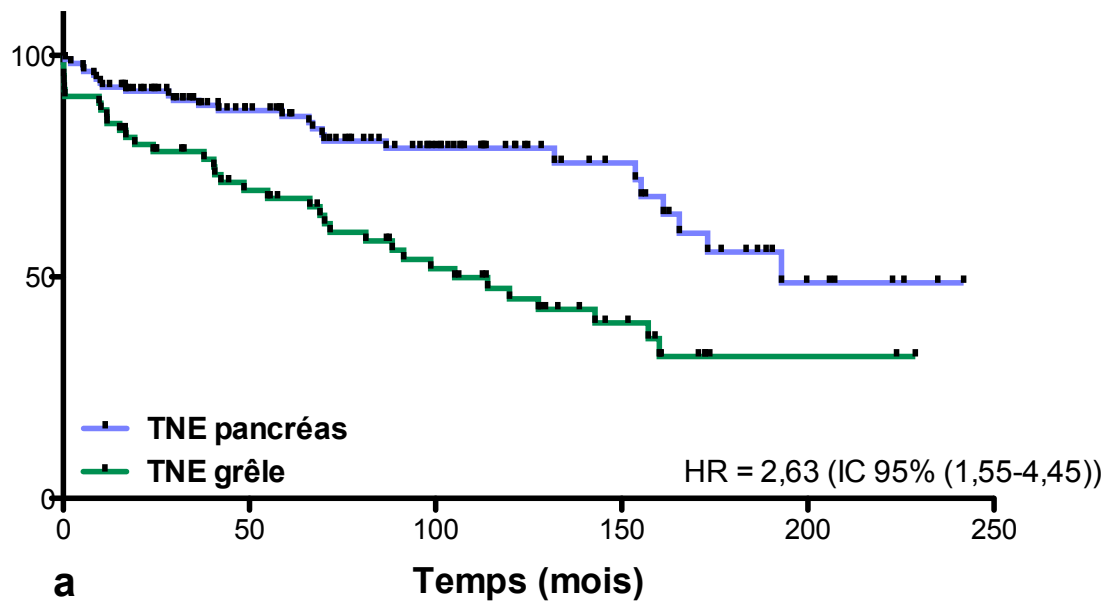


Figure 8 : a) Survie globale en fonction de la localisation de la tumeur primitive. b) Survie globale des TNE pancréatiques en fonction de la taille de la tumeur primitive.

c. Survie globale en fonction des métastases

Le statut métastatique est apparu comme un facteur de mauvais pronostic (HR = 2,49 (IC 95% : 1,5-4,14 ; p=0,0004) toutes TNE confondues), sauf dans le sous-groupe des TNE de l'intestin grêle (HR = 1,00 (IC 95% : 0,5-2,01)).

La localisation intra ou extra-hépatique des métastases n'a pas été identifiée comme facteur pronostique. En cas de métastases extra-hépatiques, les localisations osseuses et pulmonaires n'ont pas eu d'impact statistiquement significatif sur la survie globale. Pour les TNE de l'intestin grêle, les localisations métastatiques péritonéale et ovarienne ont eu un impact négatif sur la survie globale (HR = 2,65 (IC 95% : 1,12-6,28 ; p=0,026) et HR = 7,74 (IC 95% : 1,61-37,2 ; p=0,01) respectivement) par rapport aux autres localisations (Tableau XII).

d. Survie globale en fonction du grade

Toutes TNE confondues et dans le sous-groupe des TNE pancréatiques, la survie globale a été inférieure pour les TNE de grade global 2/3 par rapport aux TNE de grade global 1. Cependant, la différence n'a pas été statistiquement significative. Pour les TNE de l'intestin grêle, les survies globales ont été comparables, quel que soit le grade tumoral global (Tableau XII).

Dans l'analyse en sous-groupe des patients de moins de 75 ans, après exclusion des patients décédés à moins de 15 jours de la prise en charge chirurgicale initiale (n=7), les TNE de grade 2/3 ont eu un pronostic statistiquement inférieur aux TNE de grade 1 (HR = 1,88 (IC 95% : 1,01-3,54 ; p=0,049)) (Figure 9).

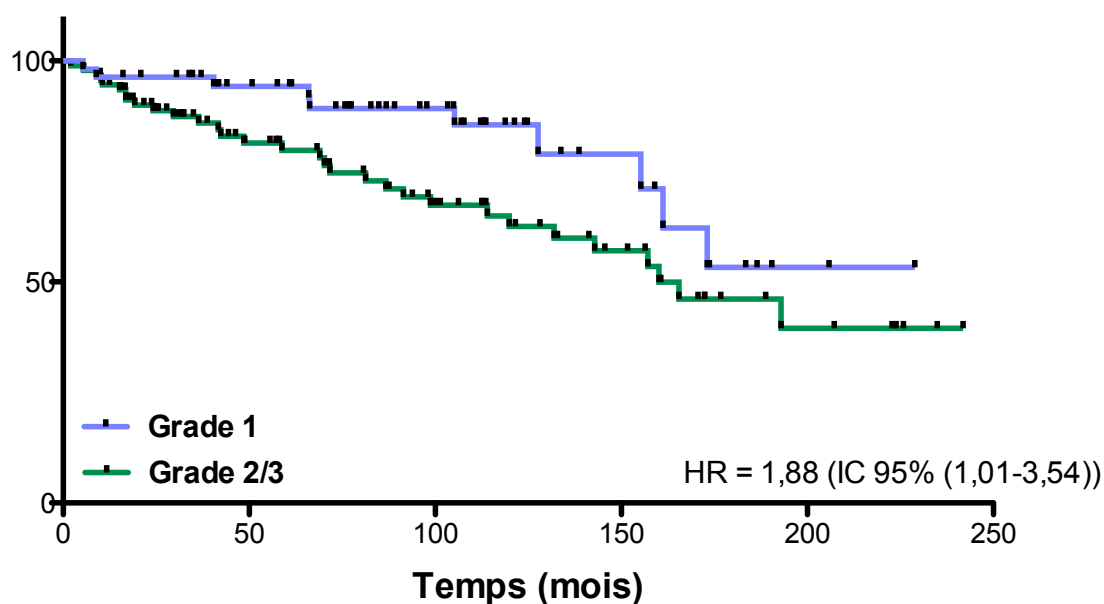


Figure 9 : Survie globale en fonction du grade tumoral selon l'ENETS, chez les patients de moins de 75 ans.

L'indice de prolifération Ki67 a été identifié comme un facteur pronostique pour une valeur seuil de 5%. En effet, un Ki67 à 5% ou plus a été associé à une augmentation du risque relatif de décès. Cette différence a été statistiquement significative toutes TNE confondues (HR = 2,21 (IC 95% : 1,3-3,76 ; p=0,0034)) et dans le sous-groupe des TNE pancréatiques (HR = 2,98 (IC 95% : 1,26-7,03 ; p=0,0126)) (Tableau XII).

Dans le sous-groupe des TNE pancréatiques, l'existence de mitose (IM ≥ 1 pour 10 champs), évaluée en coloration standard ou par marquage par anticorps anti-PPH3, a été associée à une diminution de la survie globale, le risque relatif de décès ayant été de 2,63 (IC 95% : 1,1-6,33 ; p=0,0302) comparé à l'absence de mitose (IM = 0 pour 10 champs). Cette augmentation du risque n'a pas été retrouvée dans le sous-groupe des TNE de l'intestin grêle (Tableau XII).

	Toutes TNE n = 178	p	TNE pancréas n = 112	p	TNE grêle n = 66	p
Stade N^a						
N0	1		1			
N1	1,69 (0,34-8,39)	NS	1,43 (0,2-10,4)	NS	-	-
Statut métastatique						
M0	1		1		1	
M1	2,49 (1,5-4,14)	0,0004	4,64 (2,03-10,6)	0,0003	1,00 (0,50-2,01)	NS
MT métachrone	1		1		1	
MT synchrone	1,91 (1,01-3,59)	0,046	1,39 (0,52-3,7)	NS	2,74 (1,07-6,98)	0,035
Localisation métastatique^b						
MT hépatique	1		1		1	
MT extra-hépatique	1,36 (0,7-2,63)	NS	0,8 (0,28-2,29)	NS	2,18 (0,9-5,25)	NS
Pas de carcinose	1		1		1	
Carcinose	1,83 (0,97-3,43)	NS	1,19 (0,41-3,46)	NS	2,65 (1,12-6,28)	0,026
Pas de MT ovarienne	1				1	
MT ovarienne	6,13 (1,38-27,2)	0,017	-	-	7,74 (1,61-37,2)	0,01
Grade tumoral global						
G1	1		1		1	
G2	1,43 (0,83-2,47)	NS	1,75 (0,72-4,21)	NS	0,9 (0,43-1,88)	NS
G2/G3	1,5 (0,89-2,53)	NS	1,9 (0,84-4,3)	NS	0,93 (0,45-1,92)	NS
Ki67 global						
< 2%	1		1		1	
≥ 2%	1,53 (0,88-2,64)	NS	2,3 (0,97-5,45)	NS	0,8 (0,37-1,73)	NS
< 5%	1		1		1	
≥ 5%	2,21 (1,3-3,76)	0,0034	2,98 (1,26-7,03)	0,0126	1,56 (0,79-3,06)	NS
< 10%	1		1		1	
≥ 10%	3,13 (1,62-6,06)	0,0007	5,47 (1,98-15,1)	0,0011	2,31 (0,95-5,6)	NS
IM global						
0 pour 10	1		1		1	
≥ 1 pour 10	1,54 (0,87-2,72)	NS	2,63 (1,1-6,33)	0,0302	0,79 (0,35-1,77)	NS
< 2 pour 10	1		1		1	
≥ 2 pour 10	1,11 (0,66-1,87)	NS	1,37 (0,59-3,18)	NS	0,95 (0,49-1,85)	NS
< 5 pour 10	1		1		1	
≥ 5 pour 10	1,71 (0,87-3,35)	NS	2,94 (1,02-8,5)	0,0465	1,21 (0,5-2,93)	NS

Tableau XII : Risques relatifs de décès en fonction du stade tumoral. ^a : chez les patients M0 au diagnostic (n=126). ^b : chez les patients métastatiques (n=77). MT : Métastase. IM : Index mitotique. NS : Non significatif.

e. *Survie globale en fonction de la prise en charge thérapeutique*

Chez les patients présentant une TNE métastatique, la résection chirurgicale de la tumeur primitive et/ou des métastases n'a pas été associée à une amélioration significative du pronostic. Cependant, pour les TNE pancréatiques, la médiane de survie a été de 192,9 mois chez les patients opérés de leurs métastases versus 132 mois chez les patients non opérés, en faveur d'une prise en charge chirurgicale (Tableau XIII).

La survie globale a été statistiquement inférieure en cas de prise en charge chirurgicale en urgence chez les patients porteurs de TNE de l'intestin grêle (HR = 2,39 (IC 95% : 1,07–5,34 ; p=0,034)) (Tableau XIII).

Dans le sous-groupe des patients ayant une indication à un traitement complémentaire, en raison de l'absence de résection de la tumeur primitive ou de métastases, aucun traitement médical n'a été associé à une diminution du risque relatif de décès. Le traitement par analogues de la somatostatine a semblé apporter un bénéfice pour les TNE pancréatiques, mais pas pour les TNE de l'intestin grêle (Figure 10).

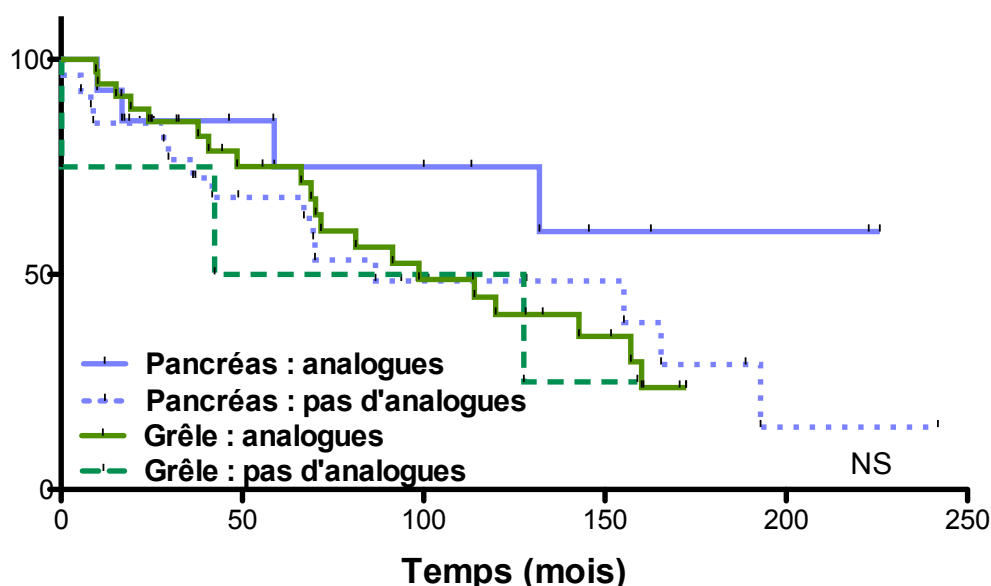


Figure 10 : Survie globale des TNE pancréatiques et de l'intestin grêle en fonction du traitement par analogues de la somatostatine. NS : Non significatif.

Pour le sous-groupe des TNE pancréatiques ayant une indication à un traitement médical, la médiane de survie a été supérieure dans le groupe traité par au moins 2 lignes thérapeutiques par rapport au groupe traité par moins de 2 lignes (192,9 mois versus 70,01 mois). Cependant, cette différence n'a pas été statistiquement significative, quelle que soit la localisation de la tumeur primitive (Tableau XIII).

	Toutes TNE n = 178	p	TNE pancréas n = 112	p	TNE grêle n = 66	p
Chirurgie						
Pas de chirurgie	1		1		1	
Chirurgie	0,5 (0,16-1,59)	NS	0,23 (0,05-1,08)	NS	0,94 (0,12-7,35)	NS
Chirurgie chez patients métastatiques						
Chirurgie chez patients métastatiques						
Pas de CP ^a	1		1			
CP ^a	1,52 (0,47-4,89)	NS	1,66 (0,29-9,5)	NS	-	-
Pas de CMT	1		1		1	
Chirurgie de MT	0,54 (0,29-1,03)	NS	0,43 (0,16-1,15)	NS	0,63 (0,27-1,47)	NS
Chirurgie programmée	1				1	
Chirurgie urgente	6,83 (2,66-17,6)	<0,0001	-	-	2,39 (1,07-5,34)	0,034
Nombre de lignes^b						
0-1 ligne	1		1		1	
≥ 2 lignes	0,79 (0,43-1,46)	NS	0,47 (0,19-1,14)	NS	1,34 (0,59-3,09)	NS

Tableau XIII : Survies médianes en fonction de la prise en charge thérapeutique. ^a : chez les patients métastatiques synchrones. CP : Chirurgie de Primitif. CMT : Chirurgie de métastase. MT : Métastase. ^b : chez les patients avec indication de traitement médical (tumeur primitive en place et/ou métastases non réséquées).

C- Evaluation de l'index mitotique

L'utilisation de l'immunomarquage par anti-PPH3 a permis de mieux visualiser les mitoses (Figure 11). Ainsi, pour 59 prélèvements, l'index mitotique a été évalué par technique standard après coloration à l'HES et par marquage du PPH3. Sur 28 prélèvements (47,5%), l'index mitotique a été plus élevé avec l'utilisation d'anticorps anti-PPH3 (Figure 12).

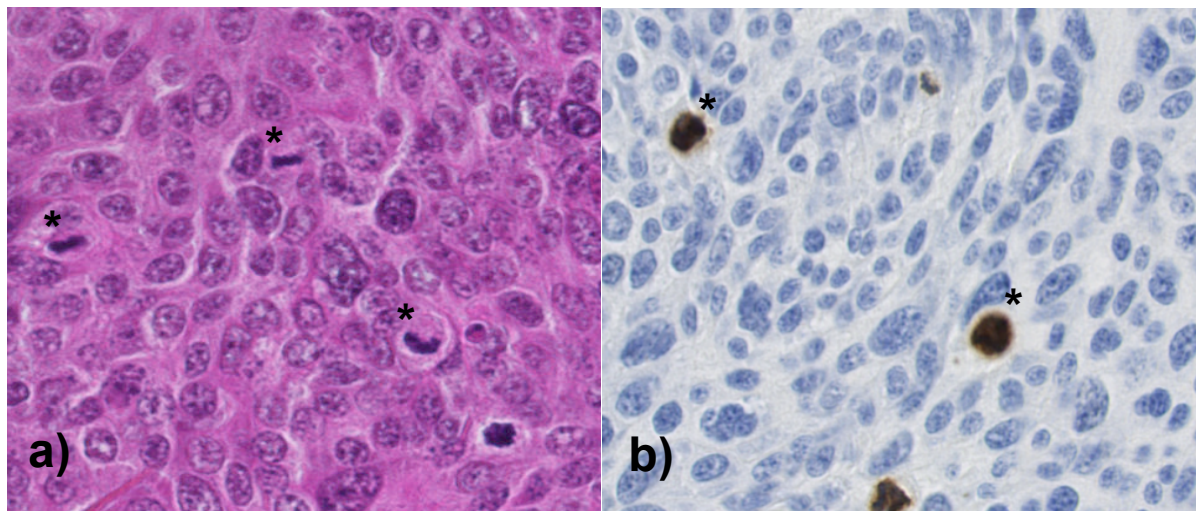


Figure 11 : a) Coloration à l'HES pour évaluation de l'index mitotique selon les conditions standard (grossissement 40). Mitoses indiquées par des *. b) Marquage avec anticorps anti-PPH3 pour évaluation de l'index mitotique (grossissement 40). Mitoses indiquées par des *.

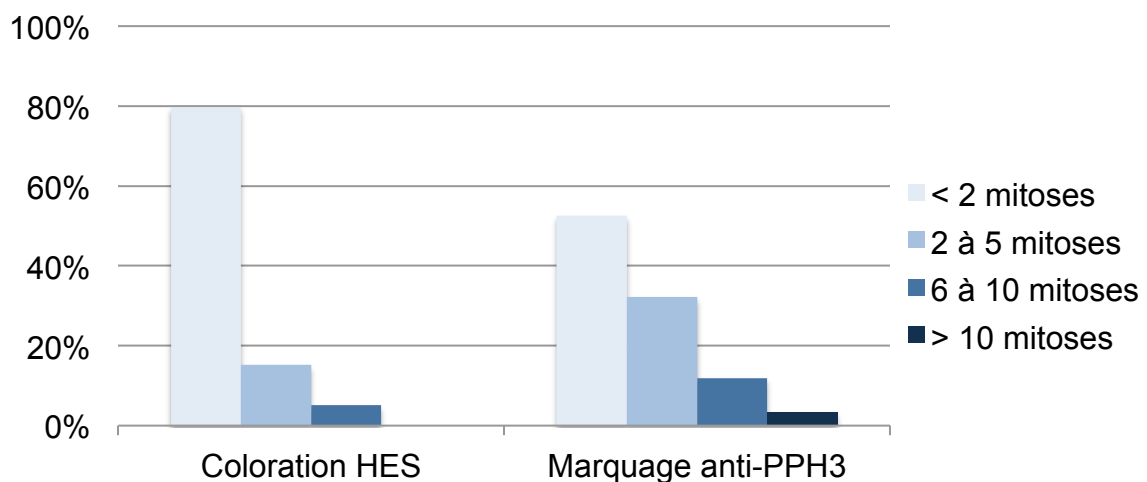


Figure 12 : Index mitotique (pour 10 champs) en fonction de la technique utilisée, pour les prélèvements analysés par coloration standard à l'HES et par immunomarquage par anti-PPH3.

Il a existé une corrélation statistiquement significative entre les 3 marqueurs de prolifération analysés (IM après coloration à l'HES, IM par marquage anti-PPH3 et Ki67), la meilleure corrélation ayant été obtenue entre l'IM mesuré par marquage anti-PPH3 et le Ki67 ($r = 0,67$; $p < 0,0001$) (Tableau XIV).

	IM par HES	IM par anti-PPH3 (r (IC 95%))	Ki67 (r (IC 95%))
IM par HES	1	0,50 (0,27-0,67)	0,52 (0,39-0,63)
IM par anti-PPH3		1	0,67 (0,49-0,79)
Ki67			1

Tableau XIV : Corrélation entre l'IM par coloration standard à l'HES, l'IM par immunomarquage anti-PPH3 et le Ki67 ($p < 0,0001$).

D- Discordances entre tumeur primitive et métastases

Pour 42 patients porteurs de TNE-EP métastatiques, le grade tumoral a été analysé sur la tumeur primitive et sur une métastase. Le site métastatique analysé a pu être hépatique (n=29), péritonéal (n=9), ovarien (n= 3) ou pulmonaire (n=1). Le grade tumoral a été différent entre le site primitif et la métastase pour 19 patients (45,24%), et pour 16 patients (38,1%), le grade tumoral métastatique a été supérieur au grade tumoral primitif (Figure 13).

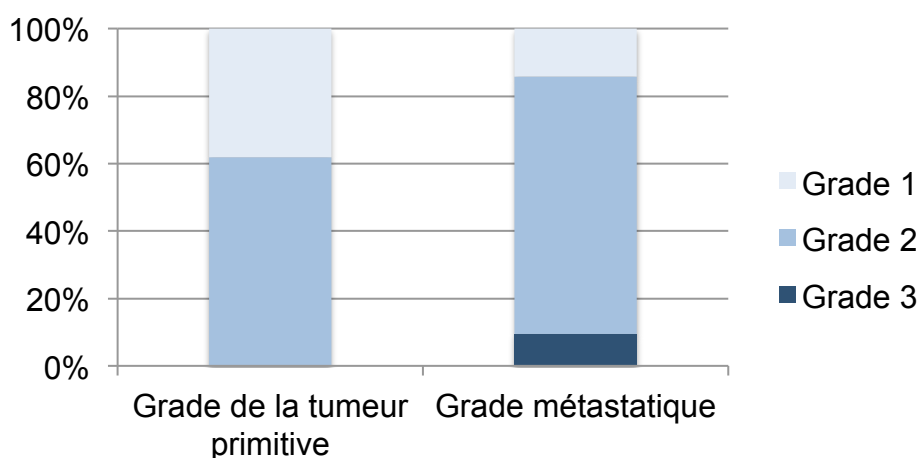


Figure 13 : Comparaison de la répartition des grades tumoraux analysés sur les tumeurs primitives et sur les métastases chez les 42 patients porteurs de TNE-EP pour lesquels plusieurs prélèvements ont été disponibles.

Le Ki67 déterminé sur les métastases a semblé mieux corrélé à la survie que le Ki67 déterminé sur les tumeurs primitives. En effet, les survies globales ont été comparables pour les TNE primitives ayant un Ki67 < 2% et un Ki67 ≥ 2% (HR = 1,25 (IC 95% : 0,52-2,96)), alors qu'il a semblé exister une différence de survie globale entre les métastases ayant un Ki67 < 2% et un Ki67 ≥ 2% (HR = 2,81 (IC 95% : 0,97-8,08 ; p=0,0558)). Cependant, cette différence n'a pas été statistiquement significative (Figure 14).

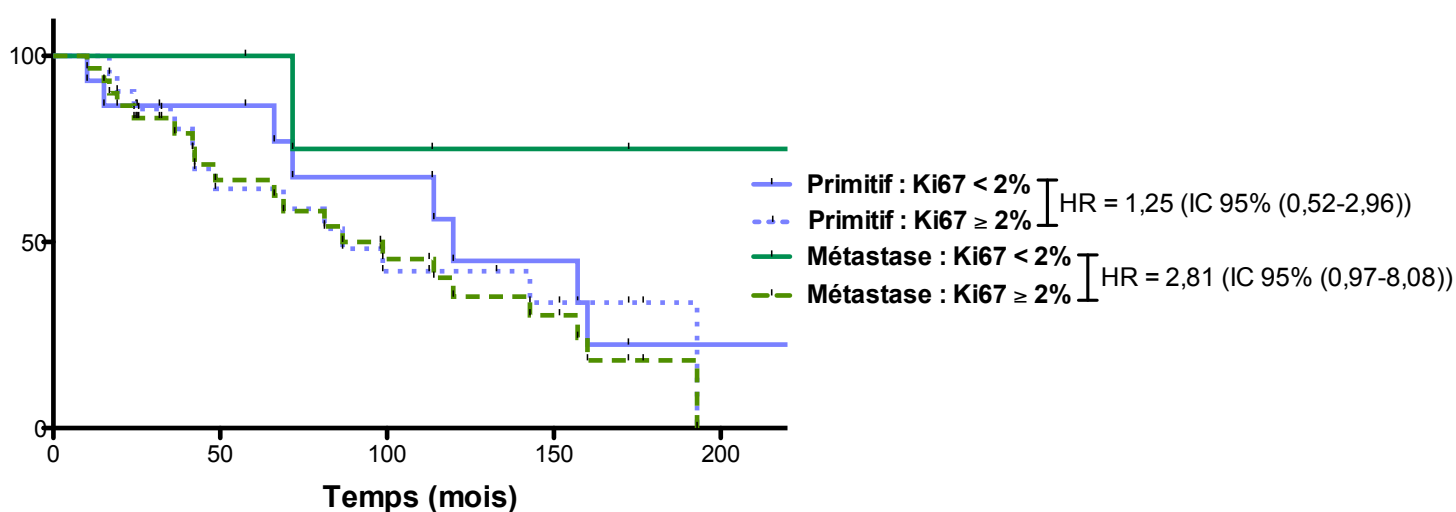


Figure 14 : Survie globale des TNE-EP métastatiques en fonction du Ki67 et du site tumoral analysé, chez les patients ayant eu des prélèvements anatomopathologiques de tumeur primitive et de métastases.

Discussion

Afin d'orienter la prise en charge thérapeutique des TNE-EP, la connaissance des facteurs pronostiques permettant de classer les TNE-EP en fonction de leur agressivité est indispensable. Cependant, les études pronostiques portant sur les TNE-EP ne sont pas toujours concordantes, compte-tenu de la rareté et de la grande hétérogénéité de ces tumeurs. Notre étude a permis d'identifier certains facteurs, tels que la localisation intestinale de la tumeur primitive, l'âge élevé et l'altération de l'état général au diagnostic, le caractère sporadique de la TNE, l'existence de métastases, notamment de métastases synchrones, la localisation ovarienne des métastases, un indice de prolifération (Ki67) élevé et la prise en charge chirurgicale en urgence, comme étant des facteurs statistiquement associés à une augmentation du risque relatif de décès.

Bien que cette étude soit rétrospective, la disponibilité des dossiers cliniques informatisés et en version papier sur le CHU de Nantes et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest, ainsi que la consultation des dossiers des établissements privés et des médecins traitants ont autorisé un recueil de données rigoureux sur 20 ans, afin d'obtenir une large cohorte de patients. L'importance de cette cohorte a permis de réaliser des analyses en distinguant les tumeurs primitives pancréatiques des tumeurs primitives de l'intestin grêle, aboutissant ainsi à une homogénéisation des populations étudiées. Ainsi, certains facteurs tels que le type de syndrome fonctionnel, la taille tumorale et les marqueurs de prolifération (IM et Ki67) ont été identifiés comme facteurs pronostiques pour les TNE pancréatiques, et d'autres, tels que la localisation péritonéale des métastases et la prise en charge chirurgicale en urgence, pour les TNE de l'intestin grêle.

Les caractéristiques démographiques de notre population de TNE-EP ont été en accord avec les données de la littérature (âge médian : 57 ans ; femmes : 46,1%) (2,53). Cependant, dans l'étude épidémiologique de Yao *et al.*, les TNE diagnostiquées à un stade d'envahissement régional (N1) et métastatique (M1) ont été de 19% et 21% respectivement (2). Dans notre étude, les taux ont été supérieurs (27% et 43% respectivement). De plus, le taux de tumeurs fonctionnelles d'environ 63% dans notre étude a été plus élevé que dans d'autres cohortes épidémiologiques

issues de la littérature (53). Ces différences pourraient s'expliquer par un biais de recrutement de patients dans des centres tertiaires. En effet, le recueil des cas de TNE-EP dans notre étude a été effectué à partir des cas recensés au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Nantes, centre de référence anatomopathologique du réseau TENpath. Les patients ayant principalement été suivis au CHU de Nantes et à l'Institut de cancérologie de l'Ouest, centres de soins experts dans la prise en charge de TNE. Enfin, le CHU de Nantes étant un centre expert dans la chirurgie pancréatique, il a existé un biais de sélection, expliquant probablement le taux de résection élevé de tumeurs primitives pancréatiques chez les patients ayant une TNE métastatique (70,6%).

La survie médiane, toutes TNE-EP confondues, a été de 161,2 mois. Les TNE sont en effet des tumeurs d'évolution lente, rendant difficile la réalisation d'études prospectives. Cependant, dans notre étude, l'analyse des prélèvements histologiques pour lesquels les valeurs d'index mitotique et de Ki67 n'étaient pas connues a été effectuée de façon prospective par un observateur unique et expert dans le domaine. Les TNE-EP répertoriées sur 20 ans ont ainsi pu être classées en grades tumoraux afin d'évaluer la valeur pronostique de la classification de l'ENETS de 2006.

L'analyse de survie globale en fonction du grade tumoral a été réalisée dans le sous-groupe des patients de moins de 75 ans, après exclusion des décès à moins de 15 jours de la prise en charge chirurgicale. En effet, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, la cause du décès a souvent été méconnue. L'espérance de vie au-delà de 75 ans étant inférieure à la survie médiane des TNE-EP, l'exclusion des patients de plus de 75 ans a permis de s'affranchir en partie des décès non imputables au cancer, en rapport avec les comorbidités des patients âgés. La survie médiane dans ce sous-groupe de patients a été supérieure à 230 mois pour les TNE-EP de grade 1 versus 165,5 mois pour les TNE-EP de grade 2 ($p = 0,049$). Ainsi, notre étude confirme les études de La Rosa *et al.* et Jann *et al.*, validant le grade tumoral défini par l'ENETS comme facteur prédictif dans les TNE-EP (60,66).

L'existence d'un syndrome fonctionnel et le type de syndrome fonctionnel sont des éléments pronostiques discutés. Dans notre étude, nous avons confirmé que pour

les TNE pancréatiques, le type de syndrome fonctionnel est un facteur de risque à considérer, les insulinomes ayant été de meilleur pronostic que les tumeurs non fonctionnelles (HR = 0,35 (IC 95% : 0,14 – 0,87)), et les autres types de tumeurs fonctionnelles ayant semblé de moins bon pronostic. Cependant, pour ces dernières, la significativité statistique n'a pas été atteinte, probablement par manque de puissance, l'effectif des gastrinomes (n=7) et glucagonomes (n=8) ayant été faible.

Possible en raison d'un biais de recrutement, il a existé un taux élevé d'insulinomes dans notre série, améliorant le pronostic global des TNE pancréatiques. Ainsi, à l'encontre des données de la littérature, les TNE pancréatiques ont été de meilleur pronostic que les TNE de l'intestin grêle dans notre étude (2,9,62).

Pour les TNE de l'intestin grêle, le syndrome carcinoïde n'a pas été statistiquement identifié comme un facteur de mauvais pronostic, contrairement à certaines données de la littérature (56,58). Cependant, la définition du syndrome carcinoïde est fluctuante. Dans certaines études, la présence isolée d'un symptôme parmi les flushs, les douleurs abdominales et les diarrhées est suffisante pour retenir le diagnostic de syndrome carcinoïde alors que dans d'autres études, l'association des 3 symptômes est nécessaire. Dans notre étude rétrospective, les données concernant ces symptômes ont souvent été incomplètes. Le syndrome carcinoïde a donc été retenu en présence de flush ou de l'association de 2 symptômes parmi les 3. Cette définition a pu conduire à des faux positifs de syndrome carcinoïde, améliorant le pronostic dans le bras « syndrome carcinoïde ».

Dans le sous-groupe des TNE de l'intestin grêle, les tumeurs symptomatiques, de par leur localisation ou leur masse, semblent associées à un mauvais pronostic (HR = 2,31 (IC 95% : 0,99-5,38)). Les symptômes peuvent en effet préjuger d'une complication (syndrome occlusif, ischémie mésentérique) nécessitant une prise en charge chirurgicale en urgence. Or, la chirurgie en urgence est associée à une altération significative du pronostic (HR = 2,39 (IC 95% : 1,07-5,34)). Pour les TNE de l'intestin grêle, afin d'éviter l'évolution vers une tumeur symptomatique et une chirurgie en urgence, il apparaît donc nécessaire de réséquer la tumeur primitive dans le cadre d'une chirurgie réglée, même pour les TNE métastatiques.

La question de la prise en charge chirurgicale des métastases de TNE-EP est une question débattue (57,76–79). Dans notre étude, la résection des métastases n'a pas permis d'améliorer significativement le pronostic des TNE-EP. De plus, pour les TNE de l'intestin grêle, le statut métastatique n'a pas eu d'impact sur la survie globale (HR = 1,00 (IC 95% : 0,50-2,01)). Notre étude suggère donc l'absence de bénéfice sur la survie globale de la résection chirurgicale de métastases, notamment pour les TNE de l'intestin grêle.

Les traitements médicaux disponibles pour les TNE-EP non réséquées ou métastatiques se sont multipliés ces 8 dernières années. Cependant, le recul depuis l'introduction des nouvelles thérapeutiques est encore insuffisant pour mesurer leur impact sur la survie globale. Pour les TNE pancréatiques, une stratégie multiligne a semblé améliorer le pronostic. Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence une différence statistiquement significative, possiblement en raison du faible effectif de TNE pancréatiques avec indication de traitement médical (n=82). Pour les TNE de l'intestin grêle, le pronostic n'a pas semblé modifié, quel que soit le nombre de lignes et le type de traitement médical utilisé. Les recherches sur de nouvelles cibles thérapeutiques apparaissent nécessaires dans ce domaine.

Les marqueurs anatomopathologiques de prolifération, reflet de l'agressivité tumorale des TNE, sont utilisés en pratique courante pour poser l'indication et orienter le choix thérapeutique. Cependant, la classification actuelle en 3 grades tumoraux selon l'ENETS est insuffisante et les valeurs seuils de 2% et 20% pour le Ki67 sont remises en question (9,59,72). Dans notre étude, les valeurs de 5% et 10% ont permis de distinguer les TNE-EP de mauvais pronostic des TNE-EP de pronostic intermédiaire et de meilleur pronostic. En effet, le risque relatif de décès pour des Ki67 de plus de 5% et de plus de 10% ou plus a été de 2,21 (IC 95% : 1,3-3,76) et de 3,13 (IC 95% : 1,62-6,06) respectivement. Pour l'index mitotique, la valeur seuil de 1 pour 10 a été identifiée comme étant la plus discriminante. La présence de mitose a en effet été un facteur de mauvais pronostic. Une révision de la classification de l'ENETS semble donc nécessaire. Celle-ci pourrait distinguer, parmi les TNE-EP de grade 1, les TNE-EP de très faible grade ayant un IM nul, et parmi les TNE-EP de grade 2, les TNE-EP de grade intermédiaire, ayant un Ki67

entre 2 et 5%, de grade modéré, ayant un Ki67 entre 5 et 10%, et de grade élevé, ayant un Ki67 de plus de 10%. La justification, en terme de stratégie thérapeutique, d'une telle classification reste à évaluer.

L'immunomarquage anti-PPH3 permet d'identifier de façon spécifique les cellules en métaphase. Ainsi, le dénombrement des cellules en mitose est facilité. Cette technique récente peut facilement être utilisée en pratique courante et a déjà été évaluée pour plusieurs pathologies néoplasiques (80–82), notamment dans le cancer du sein (83,84). Dans notre étude, l'IM par immunomarquage anti-PPH3 a permis d'identifier plus de mitoses dans près de la moitié des cas, et a été mieux corrélé au Ki67 que l'IM par coloration standard. Une étude sur une plus large cohorte permettra de confirmer ces résultats encourageants et de valider l'immunomarquage anti-PPH3 en tant que facteur pronostique dans les TNE-EP.

L'évaluation anatomopathologique de l'agressivité tumorale sur la tumeur primitive est insuffisante dans le cadre de TNE métastatiques. En effet, l'étude de Shi *et al.* a souligné la fréquence de la discordance de grade entre la tumeur primitive et les métastases (85). Dans notre étude, cette discordance a concerné environ 45% des patients et la survie globale a semblé être mieux associée au grade des métastases qu'au grade de la tumeur primitive. Il apparaît donc nécessaire, pour établir la stratégie thérapeutique pour les TNE-EP métastatiques, de considérer un « grade global », correspondant au grade le plus élevé entre la tumeur primitive et les métastases. De surcroît, lorsque le grade des métastases n'est pas connu, une évaluation de l'agressivité tumorale est impérative. Celle-ci pourrait être anatomopathologique, par biopsie, ou fonctionnelle, par imagerie à la TEP au ¹⁸FDG, en fonction de l'accessibilité et du nombre de lésions secondaires.

L'hétérogénéité et la rareté des TNE rendent difficile leur prise en charge. L'existence de facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge élevé, la localisation intestinale, les tumeurs de plus de 25 mm, l'existence de métastases, notamment synchrones, la localisation ovarienne des métastases et le grade tumoral élevé doivent permettre l'identification des patients à « haut risque », et ainsi conduire à des traitements plus agressifs et à une surveillance étroite. Ces facteurs pronostiques sont, à l'heure actuelle, encore insuffisants, et l'identification de

nouveaux marqueurs histologiques ou cytologiques préjugant d'un risque élevé sont nécessaires.

Bibliographie

1. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Mar;40(1).
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):3063–72.
3. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, Bouvier AM, Faivre J, Gatta G. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *Int J Cancer.* 2010 Jun 15;126(12):2928–34.
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1).
5. Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol.* 1993 Mar;16(2):123–9.
6. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 1999 Jun;18(2):133–41.
7. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer.* 2005 Dec;12(4):1083–92.
8. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Nori F, Brocchi E, et al. Endocrine tumors of the ileum: factors correlated with survival. *Neuroendocrinology.* 2006;83(5-6):380–6.
9. Pape U-F, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Dec;15(4):1083–97.
10. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004 Jun;25(3).
11. De Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;21(1).
12. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of

- gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*. 2005 May;128(6):1717–51.
13. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999 Sep 1;86(5):858–65.
 14. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem*. 2000 Oct;46(10):1588–96.
 15. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010 Feb 1;16(3):978–85.
 16. Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM. The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? *Neuroendocrinology*. 2014 Sep 10;
 17. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1489–95.
 18. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct;18 Suppl 1.
 19. D'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme M-P, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):390–9.
 20. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jun 21;19(23):3678–84.
 21. Schiesser M, Veit-Haibach P, Muller MK, Weber M, Bauerfeind P, Hany T, et al. Value of combined 6-[18F]fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for imaging of neuroendocrine tumours. *Br J Surg*. 2010 May;97(5):691–7.
 22. Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Buchert R, Huppertz A, Pape U-F, et al. Cost comparison of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy and 68Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol*

Imaging. 2012 Jan;39(1).

23. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jun;40(6):943–66.
24. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 2010 Nov;252(5):850–6.
25. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2014 May;55(4):389–98.
26. Rindi G, Bordi C, La Rosa S, Solcia E, Delle Fave G. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar;43 Suppl 4:S356–360.
27. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1).
28. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006 Oct;449(4).
29. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori*. 2010 Oct;96(5):806–9.
30. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon : IARC Press; 2010. p. 417 p. : ill.
31. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Chicago IL; 2010. p. 649.
32. Sharpe SM, In H, Winchester DJ, Talamonti MS, Baker MS. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jan;19(1):117–23.
33. Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014 Oct;21(11):3515–21.

34. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980 Nov 20;303(21):1189–94.
35. Altimari AF, Badrinath K, Reisel HJ, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. *Surgery*. 1987 Dec;102(6):1009–17.
36. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992 Feb 20;326(8):519–23.
37. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer*. 1993 Nov 15;72(10):3099–105.
38. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr;59(5):637–42.
39. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2007 May 15;13(10):2986–91.
40. Cassier PA, Walter T, Eymard B, Ardisson P, Perol M, Paillet C, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3392–9.
41. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
42. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011 Jan 15;117(2):268–75.
43. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J*

Med. 2011 Feb 10;364(6):501–13.

44. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514–23.

45. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005–12.

46. Brixi-Benmansour H, Jouve J-L, Mitry E, Bonnetain F, Landi B, Hentic O, et al. Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2011 Nov;43(11):912–6.

47. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruzsniwski P, Dominguez-Tinajero S, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec;50(18):3107–15.

48. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepere C, Dromain C, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec;50(18):3098–106.

49. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224–33.

50. Yao JC, Phan A, Hoff PM, Chen HX, Charnsangavej C, Yeung S-CJ, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1316–23.

51. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2124–30.

52. Townsend A, Price T, Yeend S, Pittman K, Patterson K, Luke C. Metastatic carcinoid tumor: changing patterns of care over two decades. *J Clin Gastroenterol*.

2010 Mar;44(3):195–9.

53. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008 Oct;19(10):1727–33.

54. Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI, De Roos AJ, Bowen DJ. Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2005 Jul;14(7):1766–73.

55. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120–34.

56. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*. 1997 Mar 15;79(6):1086–93.

57. Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, McCance D, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Sep;16(3):885–94.

58. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol*. 1997 Jul;8(7):685–90.

59. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol*. 2010 Jun;23(6):824–33.

60. La Rosa S, Klersy C, Uccella S, Dainese L, Albarello L, Sonzogni A, et al. Improved histologic and clinicopathologic criteria for prognostic evaluation of pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol*. 2009 Jan;40(1).

61. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 1;14(23):7798–803.

62. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Dec;12(4):1083–92.

63. Liu T-C, Hamilton N, Hawkins W, Gao F, Cao D. Comparison of WHO Classifications (2004, 2010), the Hochwald grading system, and AJCC and ENETS staging systems in predicting prognosis in locoregional well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol*. 2013 Jun;37(6):853–9.
64. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols LK. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 1;29(22):3044–9.
65. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol*. 2008 Winter;19(4):282–8.
66. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Muller-Nordhorn J, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3332–41.
67. Amarapurkar AD, Davies A, Ramage JK, Stangou AJ, Wight DGD, Portmann BC. Proliferation of antigen MIB-1 in metastatic carcinoid tumours removed at liver transplantation: relevance to prognosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Feb;15(2):139–43.
68. Dhall D, Mertens R, Bresee C, Parakh R, Wang HL, Li M, et al. Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*. 2012 Apr;43(4):489–95.
69. Norlen O, Stalberg P, Oberg K, Eriksson J, Hedberg J, Hessman O, et al. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg*. 2012 Jun;36(6):1419–31.
70. Landerholm K, Zar N, Andersson RE, Falkmer SE, Jarhult J. Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour. *Br J Surg*. 2011 Nov;98(11):1617–24.
71. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012 May 16;104(10):764–77.
72. Modlin IM, Gustafsson BI, Pavel M, Svejda B, Lawrence B, Kidd M. A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor ('carcinoid') survival. *Neuroendocrinology*. 2010;92(3):143–57.
73. Velayoudom-Cephise F-L, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnat CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous?

Endocr Relat Cancer. 2013 Oct;20(5):649–57.

74. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, et al. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg*. 2007 Feb;245(2):273–81.

75. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):471–6.

76. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. 2005 May;241(5):776–83; discussion 783–785.

77. Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, Hu A, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2012 Jul;215(1):117–24; discussion 124–125.

78. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010 Dec;17(12):3129–36.

79. Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Feb 15;

80. Duregon E, Cassenti A, Pittaro A, Ventura L, Senetta R, Ruda R, et al. Better see to better agree: phosphohistone H3 increases interobserver agreement in mitotic count for meningioma grading and imposes new specific thresholds. *Neuro-Oncol*. 2015 Feb 1;

81. Alkhasawneh A, Reith JD, Toro TZ, Ayed AO, Lu X, George TJ, et al. Interobserver Variability of Mitotic Index and Utility of PHH3 for Risk Stratification in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol*. 2015 Mar;143(3):385–92.

82. Nielsen PS, Riber-Hansen R, Jensen TO, Schmidt H, Steiniche T. Proliferation indices of phosphohistone H3 and Ki67: strong prognostic markers in a consecutive cohort with stage I/II melanoma. *Mod Pathol*. 2013 Mar;26(3):404–13.

83. Klintman M, Strand C, Ahlin C, Beglerbegovic S, Fjallskog M-L, Grabau D, et al. The prognostic value of mitotic activity index (MAI), phosphohistone H3 (PPH3), cyclin B1, cyclin A, and Ki67, alone and in combinations, in node-negative premenopausal breast cancer. *PLoS One*. 2013;8(12).

84. Kwok TC, Rakha EA, Lee AHS, Grainge M, Green AR, Ellis IO, et al. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology*. 2010 Aug;57(2):212–9.
85. Shi C, Gonzalez RS, Zhao Z, Koyama T, Cornish TC, Hande KR, et al. Liver metastases of small intestine neuroendocrine tumors: ki-67 heterogeneity and world health organization grade discordance with primary tumors. *Am J Clin Pathol*. 2015 Mar;143(3).

**FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES
ENTERO-PANCREATIQUES : ETUDE RETROSPECTIVE DE 178 CAS**

RESUME

Introduction : Les tumeurs neuroendocrines entéro-pancréatiques (TNE-EP) sont des tumeurs rares et hétérogènes, rendant difficile l'identification de facteurs pronostiques. L'objectif de notre étude a été d'identifier les facteurs cliniques, histologiques et thérapeutiques impactant la survie.

Matériel : Les données des patients présentant une TNE-EP diagnostiquée au CHU de Nantes entre octobre 1994 et octobre 2013 ont été collectées rétrospectivement. Lorsque les marqueurs de prolifération (index mitotique et Ki67) n'ont pas été disponibles, l'analyse a été effectuée prospectivement par relecture des lames.

Résultats : 178 patients (82 femmes, âge médian 57 ans) ont été inclus, dont 112 TNE pancréatiques et 66 TNE de l'intestin grêle. La survie médiane a été de 161,2 mois (192,9 mois pour les TNE pancréatiques versus 105,2 mois pour les TNE de l'intestin grêle ($p=0,0003$)). Toutes TNE confondues, les facteurs pronostiques identifiés ont été l'âge de plus de 75 ans (HR=5,39 (IC 95% : 2,01-14,4)), le score OMS supérieur à 1 (HR=9,49 (IC 95% : 3,74-24,1)), l'existence d'une NEM-1 (HR=0,48 (IC 95% : 0,24-0,94)), le stade métastatique (HR=2,49 (IC 95% : 1,5-4,14)), les métastases synchrones (HR=1,91 (IC 95% : 1,01-3,59)), les métastases ovariennes (HR=6,13 (IC 95% : 1,38-27,2)), le Ki67 de plus de 5% (HR=2,21 (IC 95% : 1,3-3,76)) et la prise en charge chirurgicale en urgence (HR=6,83 (IC 95% : 2,66-17,6)). Les facteurs ayant eu un impact statistiquement significatif sur la survie ont été le syndrome fonctionnel de type insulinome (HR=0,35 (IC 95% : 0,14-0,87)), la taille de plus de 25 mm (HR=3,19 (IC 95% : 1,39-7,31)) et l'existence de mitoses (HR=2,63 (IC 95% : 1,1-6,33)) pour les TNE pancréatiques, et les métastases péritonéales (HR=2,65 (IC 95% : 1,12-6,28)) pour les TNE de l'intestin grêle. L'index mitotique évalué par immunomarquage anti-PPH3 a permis une meilleure visualisation des mitoses et a été mieux corrélé au Ki67 ($r=0,67$ (IC 95% : 0,49-0,79)) que l'index mitotique par coloration standard ($r=0,52$ (IC 95% : 0,39-0,63)). Pour les patients pour lesquels le grade selon l'ENETS a été évalué sur tumeur primitive et sur métastase ($n=42$), il a existé une discordance dans 45,24% des cas.

Conclusion : La connaissance des caractéristiques cliniques et histologiques des TNE-EP permet de pronostiquer la survie. Cependant, les grades tumoraux définis par l'ENETS devraient être révisés, la valeur seuil de 5% pour le Ki67 semblant mieux corrélée au risque de décès. En raison de la discordance histologique entre tumeur primitive et métastases dans près de la moitié des cas, une évaluation systématique des métastases devrait être réalisée.

MOTS-CLES

Tumeur neuroendocrine, Facteur pronostique, Grade ENETS, Hétérogénéité.