

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Tumeurs neuroendocrines rénales :
caractérisation clinique et anatomopathologique d'une série
rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 05 Juin 2020 à 18h
au Pôle Recherche
par **Benjamin CHEVALIER**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bruno CARNAILLE

Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT

Madame le Docteur Catherine CARDOT-BAUTERS

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Christine DO CAO

Travail du Service d'Endocrinologie

Table des matières

Remerciements	3
Liste des abréviations	11
Résumé	12
Introduction	14
A/Tumeurs neuroendocrines	14
1/ Généralité-nomenclature.....	14
2/ Examen anatomopathologique.....	15
3/ Biologie moléculaire.....	18
4/ Épidémiologie.....	20
5/ Présentation clinique.....	22
6/ Biomarqueurs	23
7/ Imagerie conventionnelle et fonctionnelle.....	24
8/ Données pronostiques.....	27
9/ Grands principes de prise en charge.....	27
B/ Translation aux tumeurs neuroendocrines rénales	34
Objectifs de l'étude	39
Matériel et méthodes	40
1/ Type d'étude.....	40
2/ Sélection des patients.....	40
3/ Recueil de données.....	41
4/ Critères de jugement.....	41
5/ Analyse anatomopathologique.....	42
6/ Analyse statistique.....	42
Résultats	43
1/ Population de l'étude.....	43
a. Présentation clinique.....	43
b. Bilan endocrinien.....	46
c. Bilan d'imagerie.....	47
d. Intervention chirurgicale.....	50
e. Caractéristiques anatomopathologiques.....	51
f. Évolution des patients.....	53
g. Traitements des formes avancées.....	55
h. Statut lors de la dernière visite.....	57

2/ Recherche de facteurs pronostiques.....	58
a. Facteurs influençant la récurrence tumorale.....	58
b. Facteurs influençant la survie globale.....	62
3/ Étude des sous populations avec malformation rénale en fer à cheval et lésion kystique.....	66
a. Malformation rénale en fer à cheval.....	66
b. Patients avec lésion rénale kystique.....	66
Discussion.....	71
1/ Caractéristiques de la population d'étude.....	71
2/ Prise en charge thérapeutique.....	79
3/ Données de survie et facteurs pronostiques.....	82
4/ Sous population avec lésions rénales kystiques et/ou malformation en fer à cheval.....	85
5/ Intérêts et limites de notre étude.....	87
6/ Perspectives.....	88
Conclusion.....	94
Bibliographie.....	96
Annexes.....	110

Liste des abréviations

CgA : Chromogranine A

CNE : Carcinome neuroendocrine

DAXX : Death domain-associated protein 6

EIQ : Écart interquartile

¹⁸FDG : ¹⁸Fluorodésoxyglucose

¹⁸F-DOPA : ¹⁸F-dihydroxy-phénylalanine

IHC : Immunohistochimie

MGMT : O6-Methylguanine-DNA methyltransferase

mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin

NCAM : Neural Cell Adhesion Molecule

NEN : Néoplasmes neuroendocrines

NSE : Neuron Specific Enolase

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

RENATEN : Réseau national de prise en charge des tumeurs neuroendocrines
malignes rares sporadiques et héréditaires

RIV : Radiothérapie interne vectorisée

SRS : Scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine

SSP : Survie sans progression

TEP-TDM : Tomographie par émission de positons- tomodensitométrie

TNE : Tumeur neuroendocrine

Résumé

Contexte

Les tumeurs neuroendocrines de localisation rénale sont des formes rares de TNE, pour lesquelles peu de données sont disponibles. Leur prise en charge n'est pas codifiée et se calque sur celles des formes digestives.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'évolution des patients pris en charge pour une TNE rénale bien différenciée. Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques tumorales des TNE rénales ainsi que les modalités de leur prise en charge.

Méthode

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, multicentrique, colligeant les cas pris en charge dans les centres experts français des réseaux RENATEN et CARARE entre 1995 et 2019, tous histologiquement prouvés.

Résultats

27 patients ont été inclus, l'âge médiane était de 52 ans, le sex ratio H :F de 0,69. 22% présentaient une malformation du rein en fer à cheval, un aspect kystique de la lésion rénale a été décrit dans 26% des cas. 58% des patients étaient asymptomatiques au diagnostic, 42% présentaient un syndrome tumoral, aucun cas de syndrome fonctionnel n'a été rapporté. La taille tumorale médiane était de 60mm. Une extension ganglionnaire isolée a été mise en évidence chez 5 patients (20%), des localisations métastatiques à distance dans 7 cas (29%) dont 4 cas sans atteinte ganglionnaire. La proportion de TNE G1 et G2 était équivalente, sans aucun cas de TNE G3 bien différencié. 33% des patients ont présenté une récurrence après intervention chirurgicale. Un tiers des patients est décédé, un tiers est en vie avec maladie persistante, un tiers n'a pas présenté de récurrence au cours du suivi. Les durées médianes de survie sans récurrence et de survie globale étaient respectivement de 102 mois et 119 mois. Le statut métastatique au diagnostic est péjoratif, à l'inverse des formes kystiques qui sont plus indolentes.

Conclusion

Dans notre série, les TNE rénales sont sporadiques et non fonctionnelles. Elles présentent un potentiel de croissance lentement évolutif et une durée de vie prolongée (médiane de survie globale 119 mois) tout en ayant régulièrement une extension extra rénale (50% des patients). L'aspect kystique et la présence d'une malformation rénale en fer à cheval modulent bénéfiquement et péjorativement l'histoire clinique des patients. A un stade avancé la possibilité d'un traitement par RIV est intéressante avec 3 cas de réponses tumorales sur les 4 patients traitées. Une caractérisation anatomopathologique et moléculaire plus fine pourrait permettre de dégager de nouveaux facteurs pronostiques et cibles thérapeutiques.

Introduction

A/ Tumeurs neuroendocrines

1/ Généralité-nomenclature

Les tumeurs neuroendocrines sont des néoplasies développées aux dépens des cellules du système endocrinien diffus, organisées en tissus ou disséminées dans l'ensemble de l'organisme, et principalement localisées au niveau des voies respiratoires et du système digestif (Figure 1). Ces populations cellulaires participent en condition physiologique à l'homéostasie de l'organisme par la sécrétion de multiples hormones (insuline, glucagon, somatostatine, sérotonine etc...) (1).

D'origine embryologique endodermique, elles se différencient vers un profil neuroendocrine à partir de progéniteurs propres à chaque tissu (2, 3, 4). Elles sont à distinguer des cellules endocrines d'origine neuroectodermique dérivant des crêtes neurales, qui participent par exemple à la formation de l'hypophyse ou de la médullosurrénale. Les tumeurs endocrines issues de l'hypophyse, de la thyroïde, des surrénales et des ganglions sympathiques et parasympathiques ne seront pas développées dans ce travail.

La nomenclature utilisée pour désigner ces tumeurs a évolué avec le temps. Elles étaient initialement dénommées 'carcinoïde' par Oberndorfer afin de traduire leur aspect morphologique évocateur de carcinome mais qui s'en différencie par leur évolution très lente qui les a longtemps fait considérer, à tort, comme des lésions bénignes (6). Depuis le début du 21^{ème} siècle elles sont appelées tumeurs endocrines ou neuroendocrines (TNE) sur la base de leurs caractéristiques histopathologiques (7). Elles font partie du groupe des néoplasmes neuroendocrines (NEN) qui englobe également les carcinomes neuroendocrines (CNE), qui sont des lésions définies par

un morphotype peu différencié au plan histologique, un pouvoir prolifératif et une agressivité très marquée.

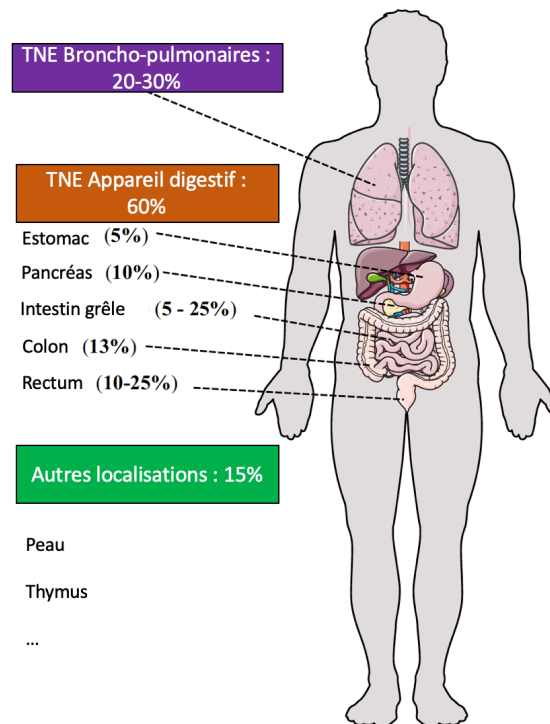


Figure 1 : Localisations préférentielles des tumeurs neuroendocrines (adapté d'après (5))

2/ Examen anatomopathologique

Le diagnostic de TNE est porté lors de l'étude pathologique d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. Il est réalisé en combinant une étude morphologique et des explorations immunochimiques.

Comme mentionné précédemment les NENs peuvent être bien ou peu différenciées. Ce critère conditionne le pronostic et l'urgence de la prise en charge, ainsi les formes peu différenciées nécessitent un traitement rapide par chimiothérapie. Notre sujet d'étude ne concernera que les TNE, par définition bien différenciées et moins agressives.

Les TNE présentent classiquement une architecture insulaire ou trabéculaire avec un stroma richement vascularisé ainsi que des atypies cytologiques. Selon les standards diagnostiques définis par l’OMS, la nature neuroendocrine de ces tumeurs doit se confirmer en immunohistochimie par un marquage positif vis-à-vis de la chromogranine A et/ou de la synaptophysine. Les marqueurs NCAM (CD56) et NSE peuvent également être utilisés pour le diagnostic positif de TNE (8) (Figure 2).

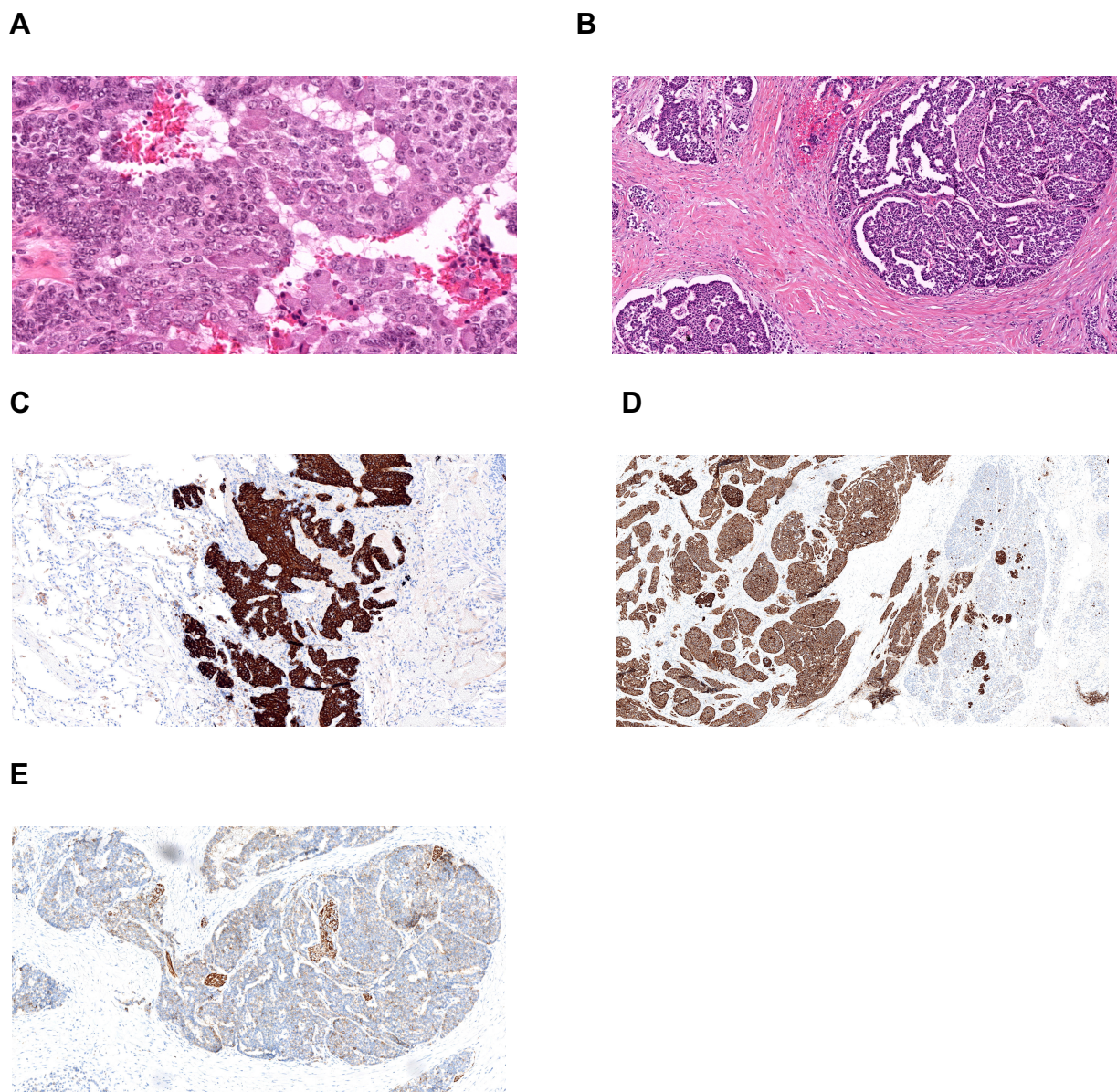


Figure 2 : Exemples d’aspect histologique de TNE.

A-B aspects microscopique de TNE pulmonaires et pancréatiques (coloration HE),
marquages positifs en immunohistochimie pour la chromogranine A (**C**),

synaptophysine (**D**), CD56 (= NCAM) (**E**). Avec l'aimable autorisation de reproduction du Pr Aubert et la participation d'Aurélien Tilmant.

Des compléments de marquages orientent la recherche de la localisation primitive si nécessaire et de confirmer la production hormonale de la tumeur. (Figure 3).

Le grade tumoral est défini selon le compte des mitoses et/ou l'analyse du marquage Ki-67 et/ou la présence de nécrose (Tableaux 1 et 2).

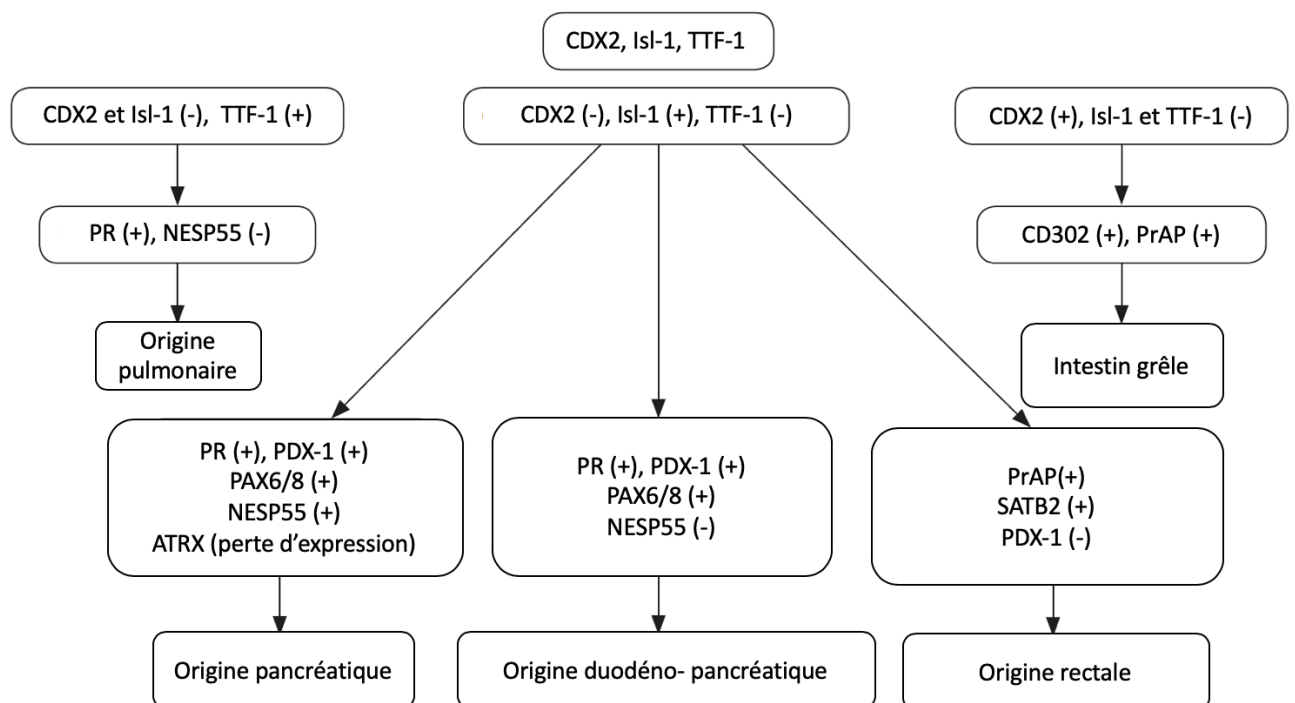


Figure 3 : Marquages immunohistochimiques selon l'origine de la TNE (adapté de (9)). CDX2, caudal type homeobox 2; Isl-1, islet 1; TTF-1, thyroid transcription factor-1; PR, progesterone receptor; NESP55, neuroendocrine secretory protein 55; PrAP, prostatic acid phosphatase; PDX-1, pancreatic and duodenal homeobox 1; PAX6/8, paired box genes 6/8; ATRX, alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked; SATB1, special AT-rich sequence binding protein 1.

Le stade clinique, l'extension locale, ganglionnaire et à distance est établi selon le système TNM (11, 12, 13).

L'examen anatomopathologique dégage enfin des facteurs histopronostiques et théranostiques, détaillés plus loin.

Terminologie	Morphologie	Grade	Nécrose	Compte des mitoses (/2mm ²)
Carcinoïde Typique	Morphologie neuroendocrine	Bas	Non	< 2
Carcinoïde Atypique		Intermédiaire	Non, ou focale	Entre 2 et 10
CNE à grandes cellules	Cellules de grandes tailles (> 20µm), nucléolées	Haut	Extensive	> 10 (médiane 70)
CNE à petites cellules	Cellules de petites tailles (< 20µm), emboîtement			> 10 (médiane 80)

Terminologie	Différenciation	Grade	Compte des mitoses (/2mm ²)	Index Ki-67 (%)
TNE, G1	Bien différenciée	Bas	< 2	< 3%
TNE, G2		Intermédiaire	Entre 2 et 20	3-20%
TNE, G3		Haut	> 20	> 20%
CNE à grandes cellules	Peu différenciée	Haut	> 20	> 20%
CNE à petites cellules			> 20	> 20%
MiNEN	Bien ou peu différenciée	Variable	Variable	Variable

Tableaux 1 et 2 : Critères de classification et grading des NENs bronchopulmonaires (1, selon OMS 2015) et du système digestif (2, selon OMS 2019) (adapté de (8) et (10)). TNE : Tumeur NeuroEndocrine, CNE : Carcinome NeuroEndocrine, MiNEN : Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (= tumeur mixte neuroendocrine/non neuroendocrine)

3/ Biologie moléculaire :

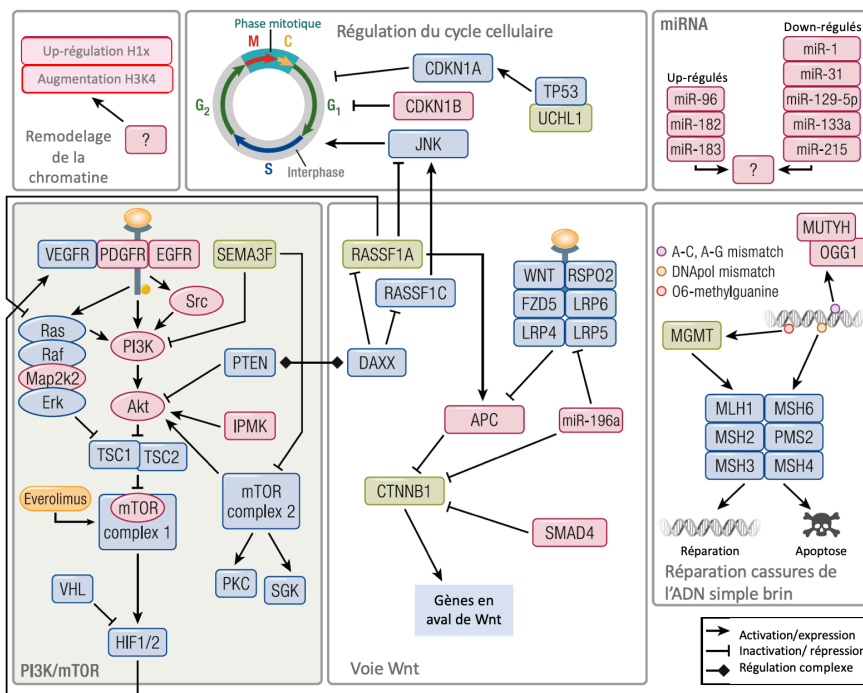
Le développement récent des techniques de génomique a permis d'explorer la biologie des TNE.

Ces tumeurs présentent une charge mutationnelle faible, environ 0,4 et 0,8 mutation/mégabase dans les TNE bronchiques et digestives respectivement contre un taux de mutations 5 à 10 fois plus élevé dans les cancers pulmonaires et cutanés, ce qui sous-

tend l'hypothèse que les altérations mises en évidence jouent potentiellement un rôle déterminant dans le développement tumoral (14, 15).

Les principales caractéristiques communes à toute néoplasie sont retrouvées dans les TNE, comme les capacités de prolifération cellulaire, de résistance à la mort cellulaire mais aussi l'existence d'une angiogenèse soutenue (16, 17). Bien que des variations soient attendues selon la localisation tumorale, de grandes voies de signalisation du métabolisme, de la survie cellulaire, du contrôle épigénétique se trouvent dérégulées dans la plupart des TNE (Figure 4) : les voies mTOR, Wnt/ β caténine, DAXX/ATRX. On relève également des altérations dans les gènes de régulation du cycle cellulaire et les voies de réparation de l'ADN (18, 19, 20, 21, 22).

A



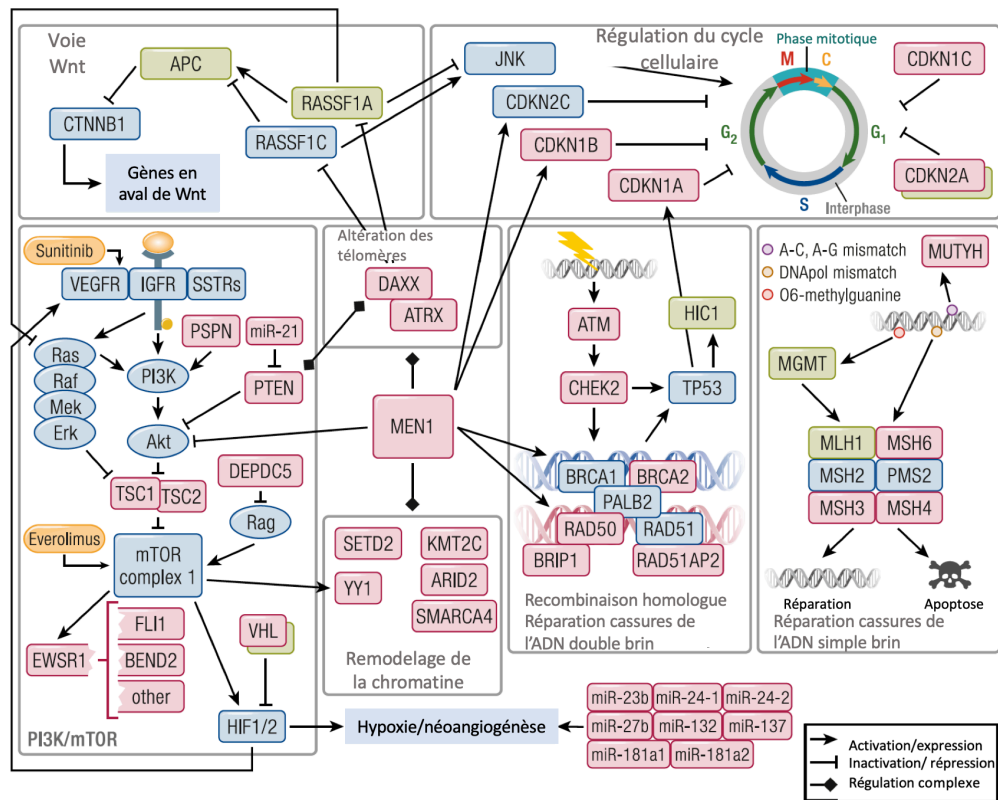
B

Figure 4 : Principales altérations moléculaires mises en évidence dans les TNE pancréatiques (A) et de l'intestin grêle (B) (d'après (15))

4/ Épidémiologie :

Les tumeurs neuroendocrines forment un groupe de tumeurs rares. Elles représentent environ 1% des tumeurs digestives et pulmonaires, leur incidence est estimée en France à 1 cas /100 000 individus/ an (23). Ce chiffre est actuellement en augmentation (24), l'une des principales raisons évoquées est le nombre croissant et la meilleure qualité des examens d'imagerie et d'endoscopie réalisés qui permet de diagnostiquer les TNE à un stade plus précoce. La fréquence des incidentalomes, tumeurs mises en évidence de façon fortuite, est ainsi estimée entre 20 et 40% des localisations pancréatiques. La mortalité liée aux TNE est en revanche restée stable.

Il n'a pas été mis en évidence de facteur environnemental impliqué dans le développement des TNE.

Il existe plusieurs formes de prédisposition génétique, observées dans moins de 5% des patients (25). La principale est la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, résultant d'une mutation du gène *MEN1*. Une ou plusieurs TNE duodéno-pancréatiques sont présentes dans environ la moitié des cas, et une atteinte pulmonaire et/ou thymique est reconnue moins de 10% des cas. Les principales atteintes de la NEM1 associées aux TNE broncho-thymiques ou digestives sont l'hyperparathyroïdie primaire et l'adénome hypophysaire, observés respectivement chez plus de 90% et 40% des patients. Plus rarement, des atteintes duodéno-pancréatiques peuvent être associées à la maladie de Von Hippel Lindau (10%), la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse de Bourneville et la néoplasie endocrinienne de type 4.

En dehors des formes liées à une prédisposition génétique, l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans avec une incidence augmentant significativement à partir de 40 ans. Le sex-ratio est proche de 1.

Dans ces formes sporadiques, les localisations préférentielles des TNE sont les bronches, le rectum, l'intestin grêle et le pancréas (26).

Les TNE sont diagnostiquées à un stade localisé dans 30% des cas, présentent une extension ganglionnaire dans 20% et une dissémination à distance dans la moitié des cas (27). Le principal site métastatique est le foie, les autres localisations (os, poumon, cerveau) sont plus rares (28, Figure 5).

5/ Présentation clinique :

A l'exclusion d'un diagnostic porté lors de l'exploration d'un incidentalome ou du dépistage des apparentés, par définition asymptomatiques, une TNE peut se révéler selon deux grands modes : le syndrome tumoral et le syndrome fonctionnel, les deux pouvant coexister.

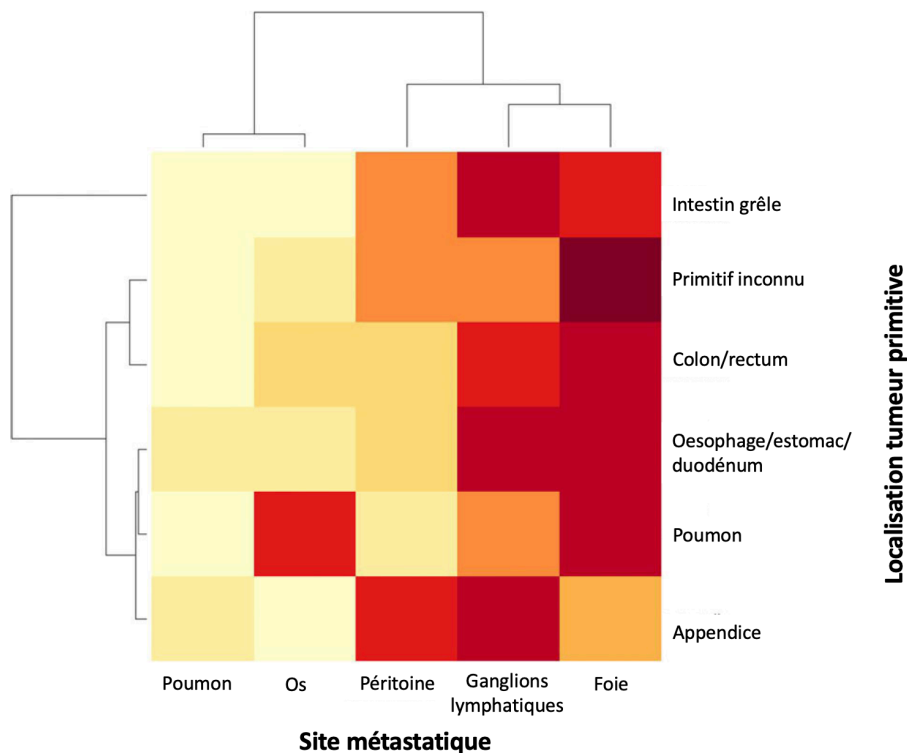


Figure 5 : Fréquence relative des sites métastatiques en fonction de la localisation de la tumeur primitive (Adapté de 28). L'intensité de couleur est corrélée à la fréquence de la localisation.

Le syndrome tumoral est non spécifique et dépend de la localisation de la tumeur primitive et/ ou des sites métastatiques. Il reste la principale porte d'entrée dans la maladie, chez environ 80% des patients symptomatiques (29).

Dans moins de 20% des patients est observé un syndrome fonctionnel, qui représente la traduction clinique de la sécrétion hormonale par le tissu tumoral (30). Il s'agit

essentiellement de l'insuline, la gastrine et la sérotonine, et leur présence oriente la recherche de la tumeur primitive (Tableau 3). Le syndrome fonctionnel constitue la deuxième urgence dans la prise en charge des NEN – la première étant le carcinome neuroendocrine peu différencié- puisque les deux entités mettent rapidement en jeu le pronostic vital.

Sécrétion	Localisation(s) principale(s) de la TNE	Tableau clinico-biologique
Gastrine	Duodénum-pancréas	Ulcères atypiques multiples oeso-duodénaux, compliqués; Muqueuse gastrique à gros plis; Diarrhée volumogène
Insuline	Pancréas	Hypoglycémies
Glucagon	Pancréas	Hyperglycémie; Cachexie; Erythème nécrolytique migrateur
Vaso-Intestinal Peptide (VIP)		Diarrhée sécrétoire; Flush; Hypokaliémie/hypocalcémie
Somatostatine	Duodénum-pancréas	Stéatorrhée; Diabète; Lithiase biliaire
Sérotonine	Poumon-intestin grêle	Diarrhée; Flush; Wheezing; Insuffisance cardiaque valvulaire
ACTH	Poumon-thymus-pancréas	Syndrome de Cushing

Tableau 3 : Présentation clinique des syndromes fonctionnels selon la sécrétion endocrinienne.

6/ Biomarqueurs

Les biomarqueurs d'intérêt dans l'étude des TNE sont divisés en deux catégories selon que leur expression est restreinte à un groupe précis de tumeurs neuroendocrines ou au contraire non spécifique. (31)

Parmi les marqueurs non spécifiques, le principal marqueur utilisé pour l'exploration des TNE est actuellement la chromogranine A. Cette pré-hormone, déjà mentionnée précédemment, est en effet co-sécrétée par la plupart des cellules endocrines lors de l'exocytose de leurs granules de sécrétion. Elle sert donc au diagnostic positif des TNE, quelle que soit la lésion primitive (32). Sa sensibilité est imparfaite (50 et 60%), et son taux peut être normal en présence d'une TNE, notamment lorsque le volume tumoral est faible ou en l'absence de caractère fonctionnel. C'est aussi une protéine commune aux cellules de phénotype neuronal et endocrine de toute nature qui est donc également produite et sécrétée par des tumeurs telles que le neuroblastome, le

phéochromocytome, le paragangliome, l'adénome hypophysaire, le carcinome médullaire de la thyroïde etc... Il existe enfin de nombreuses autres pathologies, tumorales ou non (insuffisance rénale, gastrite atrophique et plus généralement toute cause d'hypergastrinémie, maladies inflammatoires chroniques intestinales etc...) ou des traitements couramment utilisés comme les inhibiteurs de la pompe à protons qui élèvent les taux sériques de CgA sans lien avec une TNE. Il convient donc d'interpréter ce dosage avec précaution.

En présence d'une masse tumorale importante ou de forme métastatique, la CgA a un intérêt pronostique donnant une corrélation inverse entre concentration et survie globale, sans valeur seuil clairement identifiée (33). La diminution des valeurs sous traitement permet de prédire la réponse thérapeutique (34).

Des marqueurs hormonaux plus ciblés dosés en fonction de la localisation de la lésion primitive et/ou du syndrome fonctionnel suspecté sont rapportés dans le Tableau 3.

7/ Imagerie conventionnelle et fonctionnelle :

Les explorations morphologiques initiales reposent sur l'imagerie en coupe. Les TNE sont classiquement de taille modérée, de l'ordre de 2 à 4cm dans le poumon, 1 cm dans l'intestin grêle, la taille est plus variable dans les formes pancréatiques selon leur caractère fonctionnel ou non. Elles prennent habituellement un aspect solide, tissulaire ; les formes kystiques ou calcifiées sont plus rares (<15% et 20% des lésions pancréatiques respectivement) (35). L'élément caractéristique orientant vers la nature neuroendocrine d'une lésion est son réhaussement important après injection de produit de contraste iodé, traduisant son caractère richement vascularisé.

L'extension ganglionnaire et métastatique à distance est mieux évaluée par tomodensitométrie, la référence pour la recherche de lésion secondaire hépatique est

l'IRM en séquence de diffusion (36). Il est à noter qu'il n'existe pas de corrélation entre la taille de la tumeur primitive et le volume métastatique.

Elle sert enfin pour le suivi et l'évaluation de la réponse thérapeutique par l'utilisation des critères RECIST 1.1 (37).

La recherche des tumeurs primitives s'est également améliorée avec le développement des techniques endoscopiques afin de réaliser un prélèvement cytopathologique pour confirmer le diagnostic de TNE, son grade voire de procéder à l'ablation de la tumeur dans des indications sélectionnées.

La médecine nucléaire tient une place complémentaire majeure et grandissante dans la prise en charge des TNE (38) (Figure 6).

L'imagerie historique se base sur l'expression tumorale de récepteurs de la somatostatine. Des traceurs ont été développés en ce sens en couplant initialement des analogues de la somatostatine à un émetteur gamma, l'¹¹¹Indium, puis récemment à un traceur TEP, le ⁶⁸Gallium, ce qui a considérablement amélioré les performances diagnostiques (39).

Il s'agit actuellement de l'imagerie fonctionnelle de référence pour l'étude des TNE à l'exception d'un autre traceur TEP, la ¹⁸F-DOPA, plus performant dans les tumeurs de l'intestin grêle (42).

La TEP-TDM au ¹⁸FDG est également utilisée pour caractériser les TNE. Il s'agit d'une imagerie non spécifique qui est un reflet de l'agressivité tumorale tandis que l'imagerie des récepteurs de la somatostatine et la ¹⁸F-DOPA sont des traceurs liés à la différenciation neuroendocrine tumorale (43, Figure 7). Selon les recommandations françaises en matière de TNE, elle est indiquée lorsque le Ki-67 est supérieur à 10%,

en cas de progression tumorale inhabituelle ou dissociée, et dans toute situation où la positivité en TEP-TDM ^{18}F FDG est susceptible de modifier la stratégie thérapeutique. La positivité de l'examen et l'intensité de fixation des lésions sont un facteur pronostique péjoratif (44).

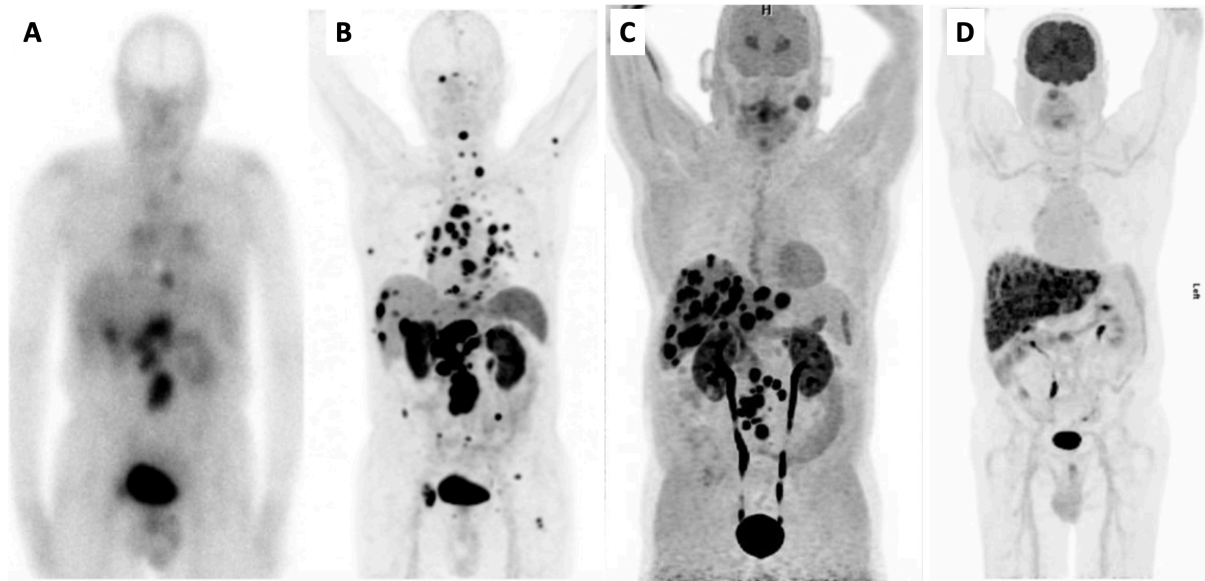


Figure 6 : Exemples d'examen de médecine nucléaires dans la caractérisation des TNE. Scintigraphie à l' ^{111}In -pentetreotide (Octréoscan®) (A), TEP-TDM ^{68}Ga -DOTA-TOC (B), TEP-TDM ^{18}F -DOPA (C), TEP-TDM au ^{18}F FDG (D) (tiré de 40, 41)

L'imagerie fonctionnelle joue un rôle majeur dans la décision de prise en charge thérapeutique, en effet la forte positivité de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine autorise un traitement par radiothérapie interne vectorisée, utilisant un analogue de la somatostatine radiomarqué au ^{177}Lu tétium ou à l' ^{90}Y ttrium.

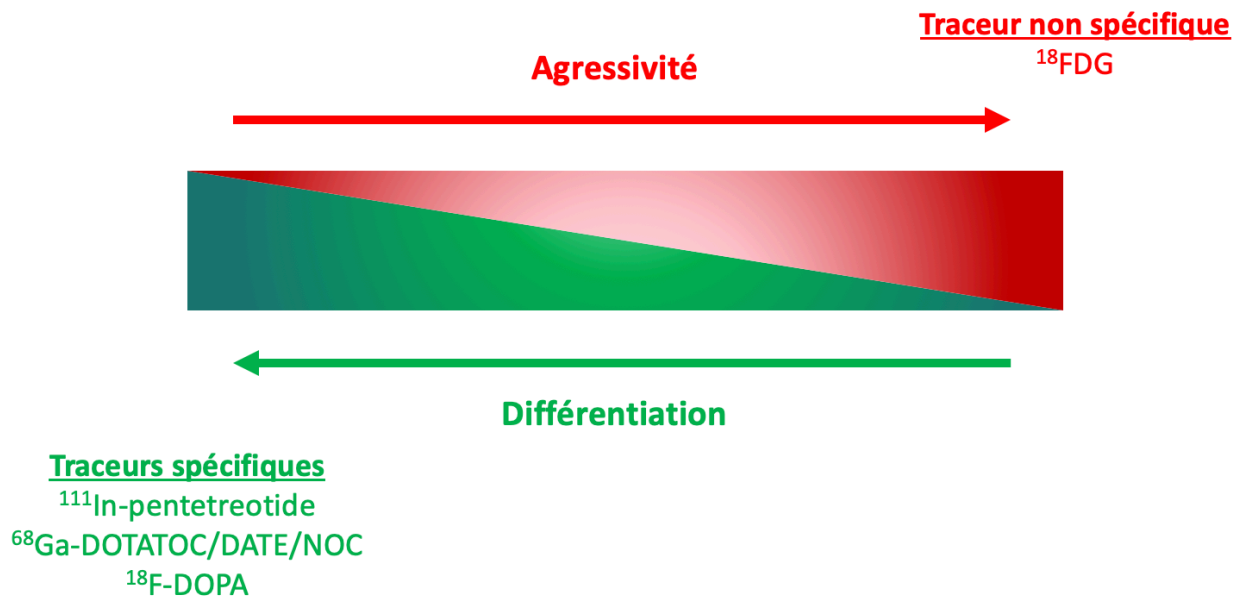


Figure 7 : Profils de différenciation et d'agressivité des TNE et conséquences dans le choix des examens d'imagerie fonctionnelle (adapté de C. Ansquer (communication orale, SFMN) et (45))

8/ Données pronostiques :

Les principaux facteurs pronostiques péjoratifs sont l'âge élevé au diagnostic, certaines localisations du primitif comme l'intestin grêle ou le pancréas, le grade G2 ou G3 de la TNE et le degré de son extension initiale évalué selon le TNM (24). Au stade métastatique, le niveau de production de la chromogranine A et l'intensité de fixation en TEP-¹⁸FDG sont péjoratifs (29, 46). Il est à noter que ces tumeurs évoluent lentement, et des survies prolongées de l'ordre de 5 à 10 ans pour des stades métastatiques sont régulièrement constatées (Figure 8).

9/ Grands principes de prise en charge

De par la rareté de ces tumeurs et la particularité de leur prise en charge qui mobilise la compétence de divers spécialistes, les décisions thérapeutiques doivent être

validées en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), idéalement au sein des centres experts RENATEN. La hiérarchisation des différents traitements est dorénavant bien codifiée dans les consensus nationaux et internationaux (47-50).

Comme mentionné précédemment, les deux principales urgences sont les formes peu différenciées et le syndrome fonctionnel. Ce dernier sera traité pharmacologiquement selon la nature de la sécrétion hormonale (Tableau 4) avant d'envisager un traitement anti-tumoral pour restreindre le volume sécrétoire.

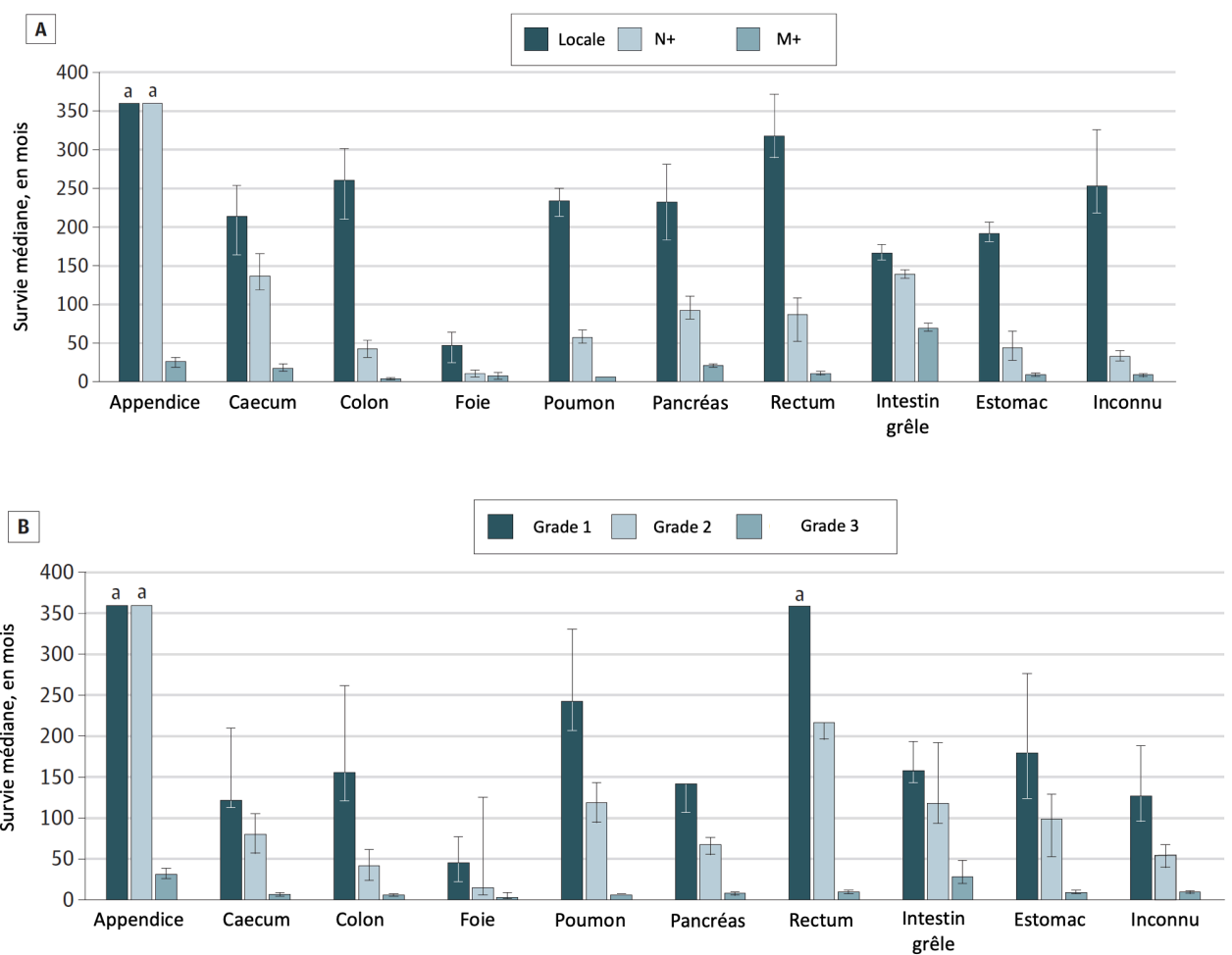


Figure 8 : Données de survie chez les patients pris en charge pour une tumeur neuroendocrine. A : Survie médiane en fonction de la localisation de la tumeur primitive et de l'extension tumorale, B : Survie médiane selon le grade tumoral (adapté de (26))

Sécrétion	Traitements médicaux disponibles
Gastrine	Inhibiteurs de la pompe à proton (hautes doses)
Insuline	Diazoxide, Analogues de la somatostatine, Everolimus
Glucagon	Analogues de la somatostatine
Vaso-Intestinal Peptide (VIP)	Analogues de la somatostatine, Sunitinib
Sérotonine	Analogues de la somatostatine, Inhibiteurs de la tryptophane hydroxylase, Interféron, Everolimus
ACTH	Inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne (kétocoazole, metyrapone, osilodrostat, mitotane)

Tableau 4 : Traitements disponibles du syndrome fonctionnel selon la sécrétion hormonale.

Les formes localisées ou localement avancées des TNE doivent bénéficier d'une exérèse chirurgicale qui reste le seul traitement curatif. Une résection endoscopique est recommandée selon la localisation afin de réduire la morbi-mortalité chirurgicale (51-52)

Dans certains cas particulièrement sélectionnés une surveillance active peut être proposée, essentiellement chez des patients grevés de lourdes co-morbidités ou présentant une TNE localisée, de petite taille, non fonctionnelle, indolente. C'est par exemple le cas des patients porteurs d'une TNE pancréatique < 2cm, non fonctionnelle à priori peu agressive et acceptant une surveillance régulière.

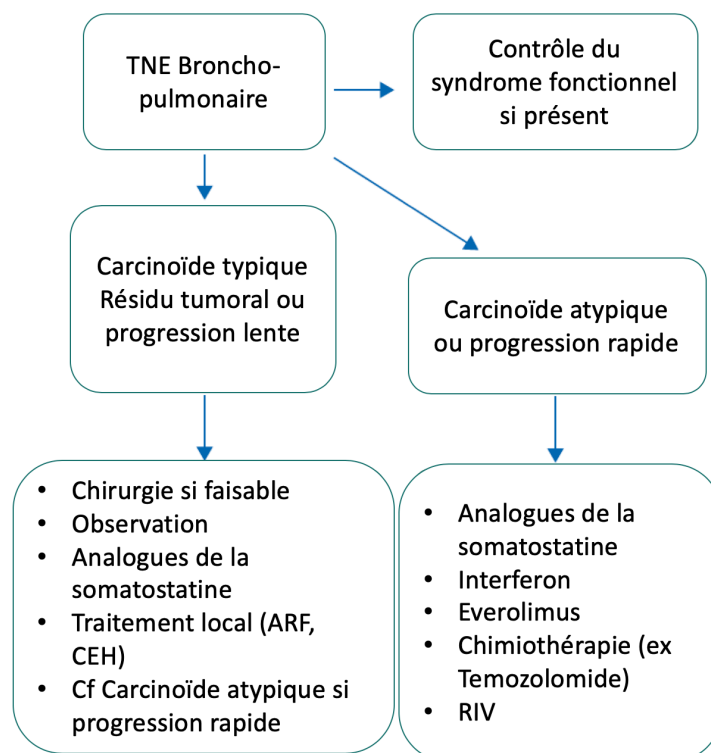
En situation métastatique, les décisions thérapeutiques dépendent de plusieurs facteurs : siège de la tumeur primitive, grade tumoral ou fixation en TEP ¹⁸FDG, volume tumoral et localisations métastatiques notamment en cas de sites osseux, péritonéaux ou d'atteinte cérébrale, pente évolutive, caractère résécable des lésions, symptomatologie, accessibilité des traitements et essais cliniques, et bien évidemment souhaits du patient (Figure 9).

Une résection +/- destruction des métastases et de la tumeur primitive est envisagée lorsque la pente évolutive est faible et la masse tumorale résécable.

Lorsque les lésions secondaires sont essentiellement hépatiques, la prise en charge consiste en des traitements loco-régionaux (métastasectomie, ablation par radio fréquence, micro-ondes, embolisation, chimio- ou radio-embolisation, radiothérapie stéréotaxique) (53), encadrés par des analogues retard de la somatostatine et autres traitements symptomatiques en cas de maladie fonctionnelle.

En cas d'évolution plus marquée, un traitement systémique est généralement indiqué. Les efforts réalisés lors des quinze dernières années ont mené au développement de plusieurs classes thérapeutiques, pour la plupart communes à toutes les localisations tumorales (Figure 10).

A



B

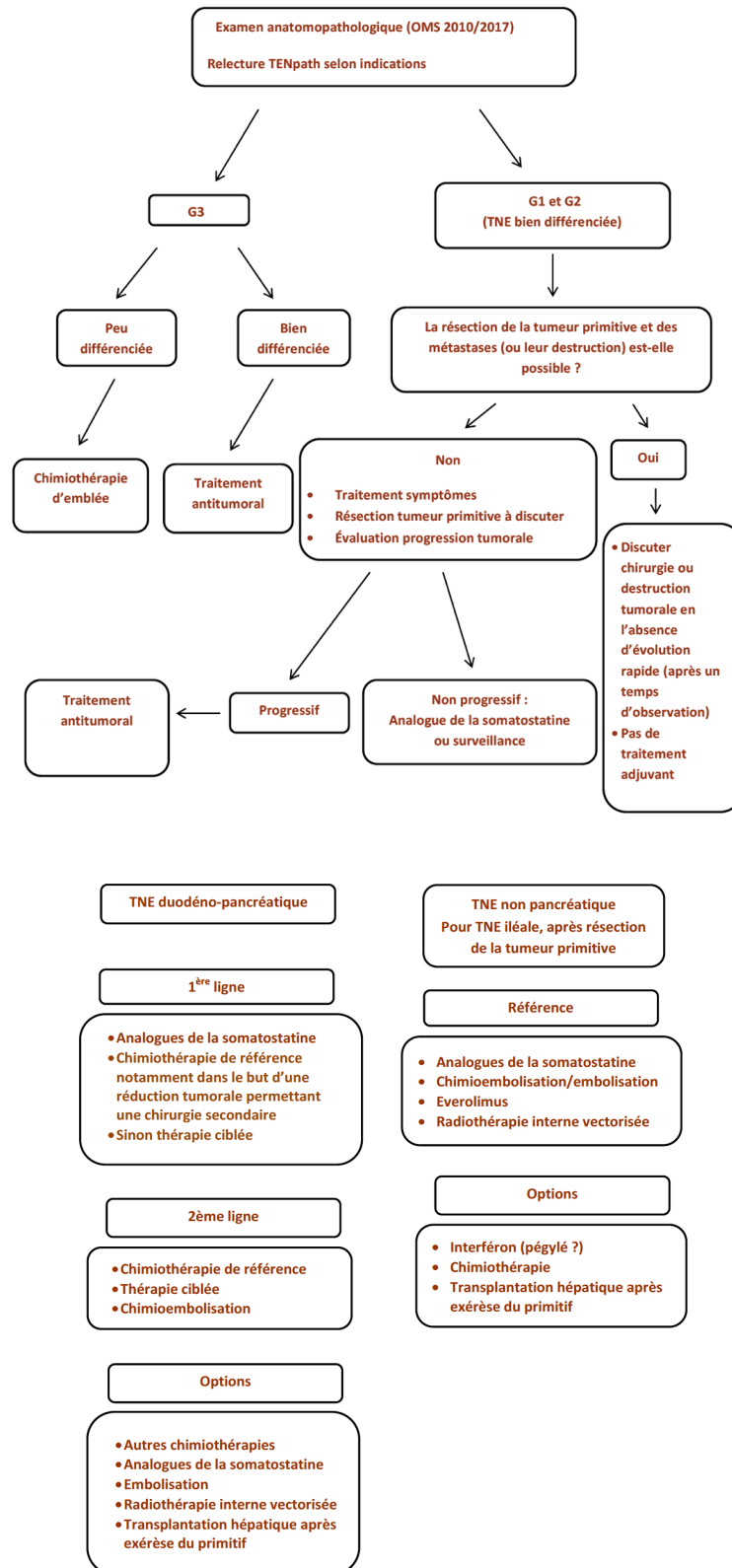


Figure 9 : Algorithmes de prise en charge des formes avancées de TNE thoraciques(A) et digestives (B) (adapté de (48) et tiré de (47))

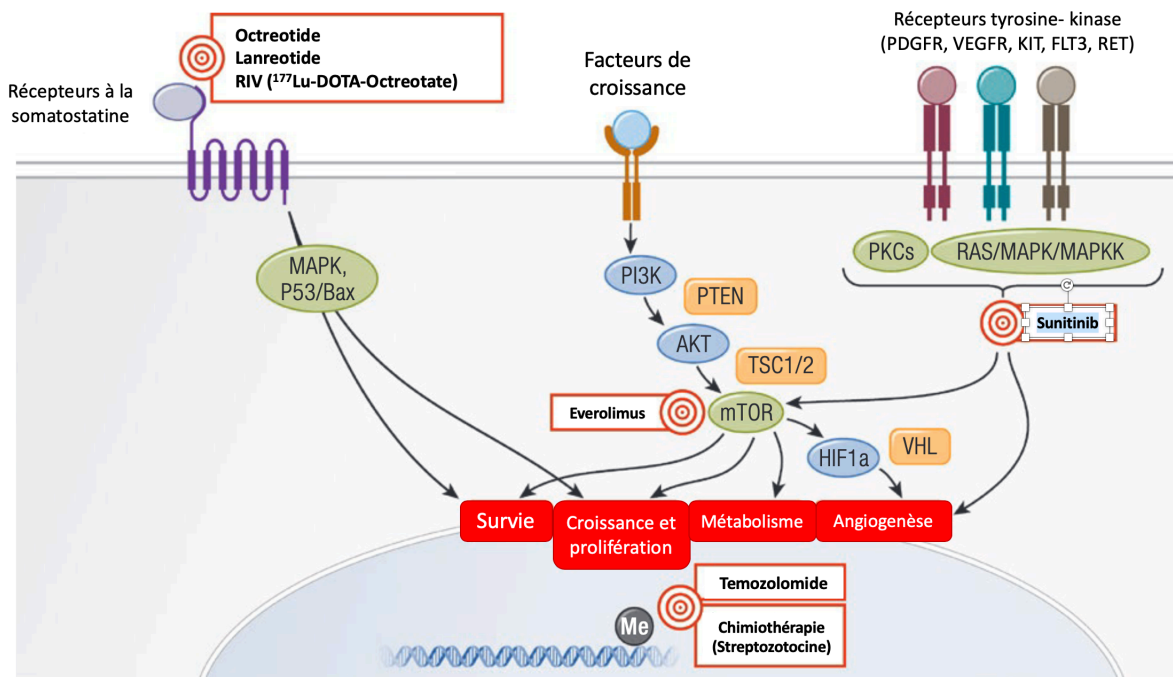


Figure 10 : Principales classes thérapeutiques utilisées dans les formes avancées de TNE (adapté de (54))

La capacité de l'ensemble des TNE à exprimer les récepteurs à la somatostatine a ainsi entraîné le développement d'analogues (octreotide, lanréotide, pasiréotide) ayant une activité à la fois anti tumorale et anti -sécrétoire (55-56-57).

Comme mentionné précédemment, la voie mTOR joue un rôle important dans la tumorigénèse neuroendocrine. L'évérolimus, un des inhibiteurs de cette voie, a fait l'objet d'études d'évaluation dans les TNE : il possède une activité anti tumorale et sécrétoire modérée mais réelle, prouvée à plusieurs reprises dans les essais RADIANT (58-61)

Le caractère très vascularisé des TNE peut les rendre sensibles à des traitements anti-angiogéniques, par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) comme le sunitinib et le pazopanib dans les TNE du pancréas ou le surufatinib dans les TNE extra-pancréatiques, 62-64) ou par anticorps monoclonal anti-VEGF (bevacizumab en association avec la chimiothérapie, 65-66)

Plus récemment des techniques de radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilisant le couplage d'un analogue de la somatostatine à un isotope radioactif, le ¹⁷⁷Lutétium, ont permis un taux de réponse objective de 18 % et une survie sans progression de 28 mois chez des patients porteurs de TNE intestinales métastatiques en progression. Ces derniers résultats sont les meilleurs jamais obtenus jusqu'alors dans les tumeurs neuroendocrines grêliques (essai de phase 3 NETTER-1, 67-68). Une efficacité similaire est observée dans les autres localisations dès le moment où les récepteurs spécifiques au vecteur radiomarqué sont fortement exprimés mais les études prospectives randomisées font encore défaut pour atteindre le niveau de preuve qui autorise leur remboursement (69).

A un stade avancé, le recours à un traitement par chimiothérapie devient nécessaire. Les TNE du pancréas sont plus chimiosensibles que ne le sont les TNE des autres localisations. Actuellement aucune molécule ne se détache par son efficacité ou sa capacité à être active dans toutes les localisations (Tableau 5), en dehors peut être des schémas associant le temozolomide/dacarbazine associée à la capécitabine/5-fluoro uracile (70). Il semble exister de meilleurs résultats lorsque l'on y associe un traitement anti angiogénique (exemple du bevacizumab dans les essais BETTER).

Enfin, les années 2010 ont été marquées par le développement important de l'immunothérapie anti tumorale, notamment par des anticorps monoclonaux modulant l'activité du système immunitaire (83-85). La littérature est encore limitée concernant l'intérêt de ces traitements dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines, les premiers résultats sont mitigés (86).

Traitement	Localisation	Réponse	SSP	Référence
Streptozotocine/ 5-Fluoro Uracile	Pancréas	~30-45%	17 mois	71
	Grêle/Bronches	~15-20%	5 mois	72
Streptozotocine/ Adriamycine	Pancréas	~5-45%	~10-20 mois	73
5-Fluoro Uracile/ Dacarbazine	Pancréas	48%	20 mois	74
Capecitabine/ Temozolomide	Pancréas	70%	18 mois	75
	Grêle	13%	6 mois	76
	Poumon	30	13 mois	77
5-Fluoro Uracile/ Oxaliplatine	Pancréas	30%	9 mois	78
	Bronche	14%	13 mois	79
Gemcitabine/ Oxaliplatine	Pancréas	40%		80
	Bronche	25-65%	10-16 mois	81
5-Fluoro Uracile/ Irinotécane	Pancréas	5%	9 mois	82
Streptozotocine/ 5-Fluoro Uracile/ Bevacizumab	Pancréas	~55%	23 mois	67
Capecitabine/ Bevacizumab	Grêle	18%	23 mois	68

Tableau 5 : Traitements de chimiothérapie disponibles pour la prise en charge des TNE

L'enchaînement correct de ces différentes séquences thérapeutiques est à prendre en considération. Les patients avec TNE ont en effet une espérance de vie prolongée, même à un stade métastatique. Il apparaît alors primordial de ne pas aggraver leur qualité de vie, de base altérée (87), par des toxicités liées au traitement qui peuvent par ailleurs limiter l'accès à l'ensemble de l'éventail pharmacologique disponible (88).

Cette première partie a montré que l'ensemble des connaissances actuelles concernant les tumeurs neuroendocrines, tant au plan de la biologie que de la façon de prendre en charge les patients, dérivent de l'étude des formes thoraciques et digestives.

B/ Translation aux tumeurs neuroendocrines rénales

Il existe également des formes de TNE plus rares, pour lesquelles peu de données sont disponibles (89). Ces tumeurs sont retrouvées au niveau du revêtement cutané, de la sphère ORL, ou encore du système génito-urinaire (90), intéressant par exemple

le testicule, l'ovaire ou la prostate. Dans ce travail nous nous sommes focalisés sur l'étude des tumeurs neuroendocrines bien différenciées d'origine rénale.

Aspects épidémiologiques

Les TNE du système génito-urinaire représentent environ 1% de l'ensemble des TNE (91), dont 20% sont rénales (92). En réalité la prévalence est délicate à appréhender compte tenu de la rareté de ces tumeurs, avec une centaine de cas publiés dans la littérature. Une étude récente a estimé au moyen du registre américain SEER l'incidence annuelle 0,06 cas par million d'habitants par an (93).

Le seul facteur de risque identifié est la présence d'une malformation rénale en fer à cheval retrouvée dans 20 à 30% des cas (risque relatif ~60-120) ou d'un tératome (94). Le lien physiopathologique n'est pas connu, certains auteurs avancent l'hypothèse de cellules neuroendocrines « piégées » durant le développement embryonnaire. Aucune présentation n'a été décrite dans le cadre d'une prédisposition génétique aux tumeurs endocrines.

Il ne semble pas exister d'atteinte préférentielle selon le sexe, la malformation rénale en fer à cheval touche cependant davantage les hommes. Ces lésions sont rencontrées aux mêmes périodes de vie que les autres TNE, avec une incidence maximale entre les 5^{èmes} et 6^{èmes} décennies.

L'extension initiale au diagnostic est mal connue, avec une grande variabilité des formes initialement localisées (8 à 70%). 18 à 100% des patients présenteraient une extension ganglionnaire et des métastases à distance seraient inaugurales dans 25 à 45% (95).

Caractéristiques moléculaires :

Krystina et al. ont étudié 11 TNE rénales au plan moléculaire (96). Un tiers des cas présente une perte d'hétérozygotie en regard du bras court du chromosome 3. Les altérations mises en évidence à plusieurs reprises impliquent les voies PI3K-Akt-mTOR et β -Caténine, déjà répertoriées dans d'autres localisations de TNE comme le pancréas, l'intestin grêle ou le poumon. Il a également été décrit des mutations intéressant des gènes impliqués dans la transition épithélio-mésenchymateuse (*SNAI1*, *CDH1*). Il n'a pas été mis en évidence d'anomalie somatique du gène *VHL*, qui représente la première prédisposition au cancer du rein et qui peut s'accompagner de kystes ou de tumeurs neuroendocrines pancréatiques lorsque cette mutation est présente à l'état germinale.

D'après les observations rapportées, les formes rénales sont révélées dans environ 80% des cas par un syndrome tumoral. Un syndrome fonctionnel est décrit dans moins de 10% des cas, attribué à une possible sécrétion de sérotonine (97). La fréquence de découverte fortuite est estimée à 20%.

Bilan biologique et endocrinien :

En raison d'un diagnostic porté souvent a posteriori, une fois la tumeur rénale retirée, on ignore les performances diagnostiques et pronostiques des biomarqueurs utilisés classiquement dans les autres localisations de TNE, notamment de la CgA. Les TNE rénales n'entraînent pas de dysfonction rénale chronique, sauf par réduction néphronique post-chirurgicale.

Imagerie conventionnelle, imagerie nucléaire et diagnostics différentiels :

Lamb et al. ont rassemblé 85 cas décrits dans la littérature en s'intéressant aux caractéristiques morphologiques au diagnostic (98). Les TNE rénales apparaissent hypodenses dans la moitié des cas et hyperdenses dans 1/3 des cas. Des calcifications sont mises en évidence dans 1/3 des cas. Une composante kystique est décrite dans 30 à 48% des cas selon les séries (92, 97). Contrairement aux autres TNE, les lésions rénales ne se réhaussent après injection de produit de contraste iodé que dans 30% des cas. Les auteurs concluent qu'il n'est pas possible de différencier sur un scanner une TNE d'un carcinome rénal. Il n'existe pas de données concernant l'aspect en IRM de ces lésions.

Il n'existe également pas de donnée claire concernant l'imagerie fonctionnelle des TNE rénales, car elles sont généralement diagnostiquées a posteriori après exérèse tumorale pour suspicion de carcinome du rein. Deux cas ont été rapporté avec une fixation en SRS (99, 100).

Données anatomopathologiques :

A l'examen macroscopique et microscopique, l'aspect morphologique des TNE rénales ne semblent pas différer des TNE bien différenciées d'autres localisations (101). Une forme kystique est présente dans 25 à 45% des cas rapportés, des zones de nécroses dans 15% des cas, sans que l'impact pronostique de ces deux caractères ne soit connu (97, 102). L'étude en IHC indique que la chromogranine A serait un marqueur peu sensible pour le diagnostic positif des TNE en comparaison de la synaptophysine, avec des valeurs de sensibilité respectives estimées à 70-90% et 95-100% (103). Le marqueur de tumeur rénale PAX8, lorsqu'il est recherché, n'est pas exprimé. Dans ces observations, anciennes ou récentes, la prolifération est

systématiquement estimée à partir du compte de mitoses, généralement < 2 pour 10 grands champs, et il existe peu de données concernant l'index Ki-67. Il en ressort que les TNE rénales correspondent en majorité à des tumeurs de bas grade (G1 ou G2 faible selon la classification digestive). La question de savoir quel système de classification doit être utilisé (modèle « bronchique », « digestif » ou autre) est actuellement sans réponse.

Une question récurrente est aussi celle de la reconnaissance de la tumeur primaire lorsque la TNE est diagnostiquée sur un site inhabituel. Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueur immunohistochimique pour différencier une TNE rénale primitive d'une métastase rénale de TNE.

Facteurs pronostiques :

Une seule étude colligeant une cinquantaine de cas de TNE rénales publiés s'est intéressée au pronostic de ces tumeurs (92). L'âge au diagnostic supérieur à 40 ans, le nombre de mitose > 1, la taille du primitif supérieur à 4cm, une extension extra rénale sont associés à un sur-risque d'extension métastatique. Le statut métastatique d'emblée serait péjoratif. Les facteurs péjoratifs de survie sans récurrence sont le compte mitotique supérieur à 1, l'âge supérieur à 40 ans, une extension extra rénale, un statut métastatique au diagnostic et la mise en évidence d'une angio invasion au plan histologique. Seul le compte mitotique est pronostique en ce qui concerne la mortalité. La valeur pronostique d'une TNE développée au sein d'un rein en fer à cheval n'est pas connue. Dans le travail qui vient d'être cité, la survie globale, même en cas de métastases, n'a pu être établie en raison d'un suivi insuffisant de 20-35 mois, s'agissant de tumeurs d'évolution lente.

Prise en charge thérapeutique :

La quasi-totalité des cas rapportés a fait l'objet d'une prise en charge chirurgicale, où les modalités de l'intervention sont rarement décrites. Hansel et al. sont les seuls à avoir détaillé le staging ganglionnaire avec un curage réalisé dans 85% des cas (104). L'intérêt d'un tel curage sur la survie sans progression après chirurgie est inconnu.

De par la rareté de ces tumeurs aucune prise en charge thérapeutique à un stade avancé n'est codifiée dans des recommandations de sociétés savantes, et il n'existe aucun essai thérapeutique dédié. On mentionnera de façon anecdotique une stabilisation du volume tumoral sous analogues de la somatostatine et une réponse partielle après radiothérapie interne vectorisée (¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, 105). Plusieurs protocoles de chimiothérapie utilisant des combinaisons de sels de platines, taxanes, 5-fluoro uracile/capecitabine ou temozolomide ont été administrés, sans réponse franche au décours (103, 104).

Problématique et but de l'étude

Les TNE rénales représentent donc une localisation très rare de TNE, de diagnostic régulièrement fortuit, sans marqueur biologique spécifique identifié, pour lesquelles nous ne connaissons pas le pronostic. De plus les données sont extrêmement maigres concernant les traitements envisageables dans les formes avancées.

Il nous est donc apparu intéressant de regrouper et de confronter dans une même série tous les cas français de TNE rénales dans le but d'en dessiner l'histoire naturelle, de déterminer des facteurs pronostiques clinico-biologiques, et de recenser les différentes prises en charge thérapeutiques pour évaluer leur efficacité relative.

Matériel et méthodes

1/ Type d'étude :

Le projet RENALTEN est une étude translationnelle multicentrique rétrospective. Elle a été validée par les comités scientifiques du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) et du réseau 'Cancers Rares du Rein' (CARARE).

Cette étude a été conduite conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki de 1964 révisée à Edimbourg en 2000, à la loi du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, à la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique et à la loi de Santé Publique. Il s'agit d'un projet ne rentrant pas dans le cadre de la Loi Jardé, pour lequel une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été réalisée compte tenu du caractère multicentrique (n°2208404).

Le consentement des patients encore vivants au moment de l'étude a été recueilli.

Les différents centres RENALTEN participants ont été les suivants : CHU Beaujon, CHU Bordeaux, Centre Oscar Lambret (Lille), CHU Lille, CHU Lyon, CHU Nantes, CHU de Reims, CHU Rennes, CHU de Tours, Institut Gustave Roussy (Villejuif), Institut Paoli Calmettes (Marseille).

2/ Sélection des patients :

Une première liste de patients a été obtenue après interrogation de la base de données du GTE. Des cas additionnels ont été inclus via le réseau CARARE. Les centres ayant pris en charge les patients ont ensuite été contactés afin de participer à l'étude puis après accord ont fourni leurs histoires médicales détaillées. Les patients ont été diagnostiqués entre le 01 janvier 1995 et le 01 mars 2020. Le critère d'inclusion était le suivant : tout patient porteur d'une tumeur neuroendocrine rénale bien différenciée

prise en charge en France, dans un centre labellisé RENATEN. N'étaient pas incluables les patients pris en charge pour une métastase rénale d'une néoplasie neuroendocrine dont le primitif était extra rénal, une néoplasie neuroendocrine rénale peu différenciée ou une tumeur mixte associant un adénocarcinome rénal et contingent neuroendocrine.

3/ Recueil de données :

Les données ont été recueillies au moyen du questionnaire joint en annexe. Les variables relevées ont concerné les antécédents personnels et familiaux, les différents éléments cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques disponibles au diagnostic de la TNE ainsi que la prise charge thérapeutique et l'évolution des patients au cours des différentes visites.

4/ Critères de jugement :

Objectif Principal :

Décrire l'évolution des patients pris en charge pour une TNE rénale, tant sur le plan de la **survie sans progression** après une première ligne de traitement que sur la **survie globale**, et dégager des **facteurs pronostiques** cliniques et histopathologiques.

Objectifs Secondaires :

- **Décrire les caractéristiques tumorales des TNE rénales prises en charge en France** (âge au diagnostic, comorbidités, présentation au diagnostic, extension initiale)

- **Décrire les modalités de la prise en charge thérapeutique initiale**, notamment l'étendue du geste chirurgical lorsque celui-ci est réalisé, **les éléments de suivi et le traitement des formes avancées.**

5/ Analyse anatomopathologique :

Les résultats anatomopathologiques décrits dans ce travail sont basés sur l'étude des comptes rendus rédigés par les pathologistes des centres RENATEN ayant posé le diagnostic de TNE. Il s'agit de caractéristiques descriptives des tumeurs (primitif rénal et/ou lésion métastatique) après coloration standard. Les résultats des marquages en IHC suivants ont été relevés : CgA, synaptophysine NSE, NCAM, ainsi que le marqueur de prolifération Ki-67, quantifié en %.

Les pathologistes ayant conclu au diagnostic de TNE ont par ailleurs été contactés afin d'envoyer le matériel tumoral disponible au CHRU de Lille pour une relecture centralisée systématique et des compléments de marquages en immunohistochimie par le Pr Aubert et A. Tilmant, interne d'anatomopathologie. Ceci fera l'objet d'un travail ultérieur, non repris dans ce manuscrit.

6/ Analyse statistique :

Les variables qualitatives et binaires sont exprimées en fréquence et pourcentage.

La normalité des variables quantitatives a été déterminée par un test de Shapiro-Wilk.

Les variables quantitatives suivant une distribution normale sont exprimées en moyenne et déviation standard, celles ne remplissant cette condition en médiane et intervalle interquartile [25^{ème} percentile-75^{ème} percentile].

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel R version 3.6.0. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les comparaisons des variables qualitatives ont

été réalisées au moyen d'un test de Fisher, celles impliquant des variables quantitatives au moyen d'un test U de Mann-Whitney (si comparaison entre deux groupes) ou de Kruskal-Wallis (si comparaison entre trois groupes ou plus).

Les données censurées de survie globale et de survie sans progression ont été décrites par des courbes de survie de Kaplan Meier. La survie globale correspond au délai écoulé entre la date du diagnostic et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients en vie ont été censurés à la date de la dernière visite. La survie sans récurrence correspond au délai écoulé entre la date du diagnostic et la date de la récurrence tumorale ou du décès. Les patients vivants sans récurrence ont été censurés à la date de la dernière visite.

Résultats

1/ Population de l'étude

a. Présentation clinique

Vingt-sept patients ont été inclus dans notre étude (Tableau 6). Deux patients ont été diagnostiqués entre 1995 et 2000, 9 entre 2000 et 2010, 16 entre 2010 et 2020. La population était composée de 11 hommes pour 16 femmes, soit un sex-ratio H/F de 0,69. L'âge médian au diagnostic était de 52 ans, mais avec une distribution bimodale. Les patients se répartissent ainsi en deux groupes de taille similaire : pour le premier, le diagnostic est précoce entre 35 et 45 ans ; pour le deuxième, l'âge au diagnostic est plus élevé, après 55 ans avec un pic dans la 6^e décennie (Figure 11A). L'âge médian au diagnostic chez les patients présentant une malformation rénale en fer à cheval et/ou une lésion rénale kystique était de 45 ans, contre 60 ans pour le reste des patients (Figure 11B). Il n'a pas été noté de surreprésentation des facteurs de risques usuels de carcinome rénal, ni de cas semblant s'inscrire dans une prédisposition

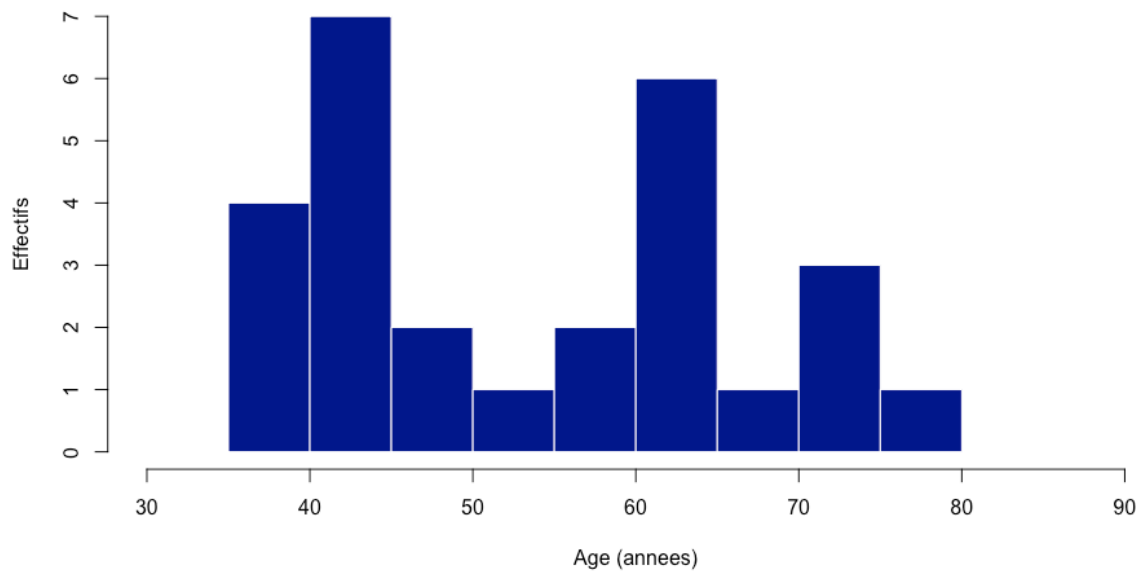
familiale aux tumeurs neuroendocrine en l'absence de contexte de néoplasie endocrinienne multiple de type 1, de maladie de Von Hippel Lindau, de neurofibromatose de type 1, de sclérose tubéreuse de Bourneville. Six patients (22%) présentaient une malformation rénale en fer à cheval. Deux patients présentaient des pathologies génétiques associées : un cas de syndrome de Turner en mosaïque, un cas de maladie de Crouzon (mutation du gène *FGFR2*).

Concernant le mode de révélation de la TNE, il s'agissait d'une découverte fortuite dans 58% des cas, tandis que 42% des patients présentaient un syndrome tumoral, essentiellement des douleurs abdominales ou lombaires. Deux patients présentaient une hématurie macroscopique. Aucun cas de syndrome fonctionnel n'a été relevé, même au stade métastatique et dans le suivi des patients non guéris.

Caractéristiques des patients (n = 27)	
Sexe (H:F)	11:16 (40%-60%)
Age au diagnostic (années) (médiane) [EIQ]	52 [20,5]
Antécédent personnel	
HTA	3 (11%)
Tabac	8 (30%)
Insuffisance rénale chronique	1 (4%)
Obésité	3 (11%)
Tératome	1 (4%)
Maladie génétique	2 (7%)
Cancer rénal	0
TNE	0
Prédisposition tumeurs endocrines	0
Rein en fer à cheval	6 (22%)
Antécédent familial	
Néoplasie rénale	0
TNE	0
Prédisposition tumeurs endocrines	0
Présentation au diagnostic (n = 24)	
Incidentalome	14 (58%)
Syndrome tumoral	10 (42%)
Syndrome fonctionnel	0

Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus, mode de découverte de la TNE.

A



B

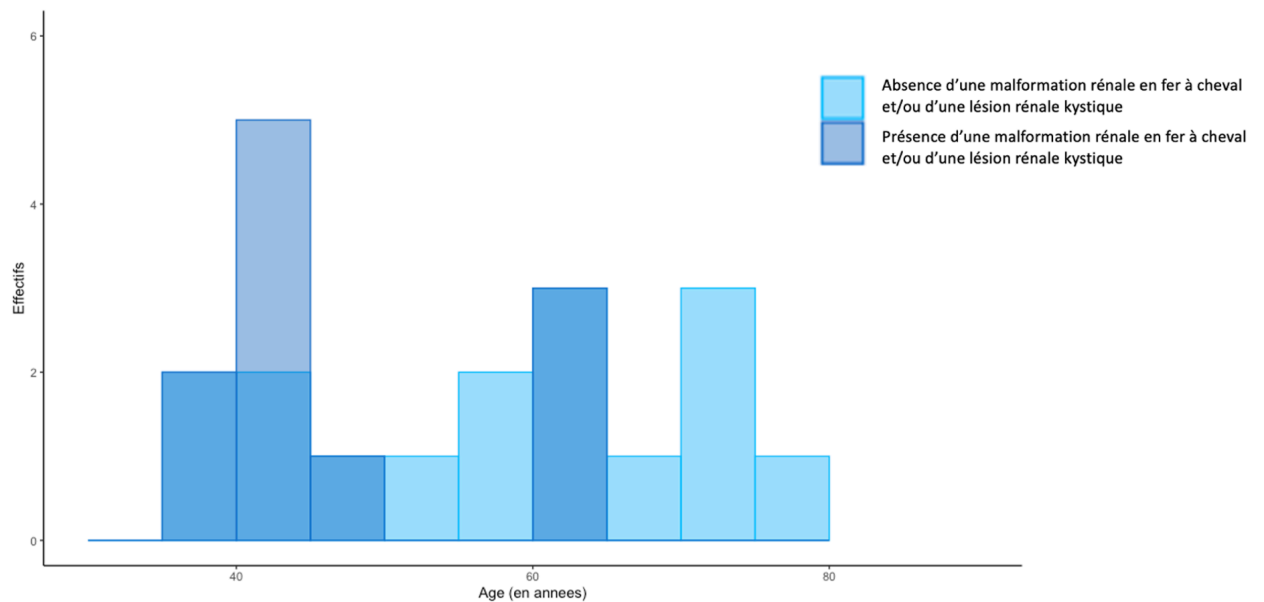


Figure 11 : Distribution de l'âge des patients au diagnostic de la TNE. Distribution de l'ensemble des patients (A), distribution selon la présence ou non d'une malformation rénale en fer à cheval et/ou d'une lésion rénale kystique (B).

b. Bilan biologique endocrinien

Les explorations biologiques endocriniennes ne sont disponibles que pour 13 patients (Figure 12). La CgA a été mesurée chez 13 patients. Le dosage était normal chez les deux patients ayant bénéficié d'un dosage pré opératoire. En post opératoire, en présence de maladie, la CgA était élevée dans 2/5 cas et normale dans 3/5 cas. En l'absence de maladie résiduelle, la CgA était toujours normale.

Les valeurs de NSE étaient jugées pathologiques dans trois des onze dosages réalisés en période post opératoire, à de faibles concentrations. Il s'agissait de patients avec une tumeur classée G2, le Ki-67 médian était de 5% contre 6% chez les patients avec dosage négatif. La NSE était élevée en présence de maladie dans 2/5 cas et normale dans 3/5 cas. En l'absence de récurrence détectable au cours du suivi le dosage était positif chez un patient sur 6.

Il n'a pas été retrouvé d'élévation des 5 HIAA urinaires chez sept patients, comportant un cas en pré opératoire. Un patient était suivi pour une insuffisance rénale chronique préexistante à la prise en charge oncologique, vraisemblablement d'origine multifactorielle (surcharge pondérale, hypertension artérielle) et sans lien avec l'histoire oncologique, il présentait également une malformation rénale en fer à cheval. Il n'a pas été mentionné de cas d'hypercalcémie.

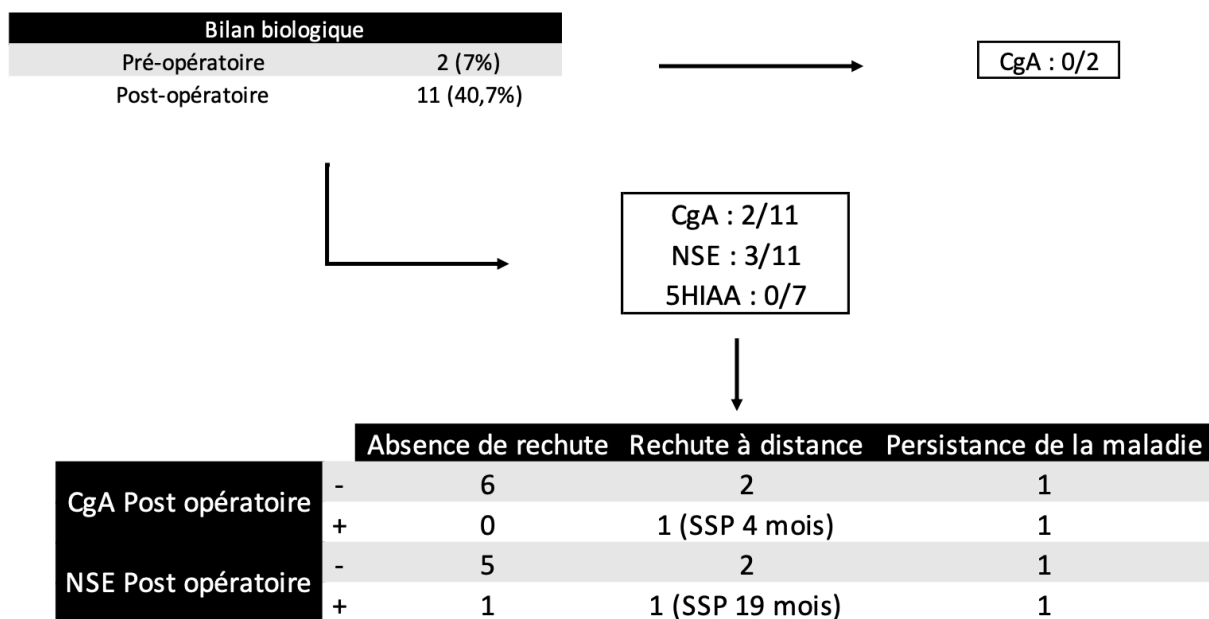


Figure 12 : Résultats du bilan endocrinien.

c. Bilan d'imagerie

Explorations morphologiques

Les patients ont tous bénéficié d'un premier examen d'imagerie par TDM (Tableau 7A). La taille médiane de la lésion rénale était de 60mm, latéralisée à droite dans 59% des cas. Des calcifications et un aspect kystique ont été mis en évidence chez 22% et 26% des patients respectivement. Des adénopathies ont été décrites chez 18% des patients, une extension métastatique à distance dans 11% des cas.

Explorations morpho-métaboliques :

Dans 5 cas, des examens de médecine nucléaire ont été réalisés avant le premier temps thérapeutique (Tableau 7B). Il s'agissait de patients pour lesquels une biopsie avait posé le diagnostic de TNE. Dans cette situation, une hyperfixation de la tumeur primitive lors d'examens utilisant les analogues de la somatostatine radiomarqués était systématique (3 fois en SRS, 2 fois en TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTA-TOC). Un TEP-TDM au

¹⁸FDG a également été réalisé dans 2 cas, présentant des tumeurs G1 : les lésions présentaient à chaque fois un hypermétabolisme. Ces examens ont objectivé des atteintes ganglionnaires et métastatiques à distance.

La plupart des explorations fonctionnelles ont été réalisées à l'issue de l'intervention chirurgicale, une fois la nature neuroendocrine de la lésion rénale établie. Ce bilan d'extension a mis en évidence des localisations ganglionnaires isolées et métastatiques initialement non décrites dans 2 et 4 cas.

Trois cas d'extension ganglionnaire étaient hypermétaboliques en période post opératoire en TEP-TDM ¹⁸FDG, parmi lesquelles deux étaient également hyperfixantes en SRS. Chez un patient l'examen était positif en à la fois en TEP-TDM ¹⁸FDG, ¹⁸FDOPA et SRS. Parmi les 6 examens négatifs en TEP-TDM ¹⁸FDG en période post opératoire, aucun ne présentait de résultat positif en imagerie des récepteurs de la somatostatine, un cas a présenté une récurrence à 19 mois de suivi.

La SRS a révélé des lésions en période post-opératoire chez 6 patients : 2 cas d'adénopathies isolées, 3 cas d'extension métastatiques isolée, un cas avec adénopathies et métastases. Ce dernier patient avait également bénéficié d'une TEP-TDM ¹⁸FDG qui avait objectivé les adénopathies hyper métaboliques sans que soient décrite l'extension métastatique. Aucun des 8 cas dont la SRS était négatif n'avait d'hypermétabolisme visible en TEP TDM ¹⁸FDG, cependant 4 patients ont récidivé par la suite avec une médiane de survie sans récurrence de 30 mois.

Comme mentionné précédemment une extension ganglionnaire isolée a été mise en évidence en TEP-TDM ¹⁸FDOPA. Un examen était négatif chez un cas qui n'a pas présenté de récurrence au cours du suivi.

A

Bilan morphologique initial (TDM)	
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	60 [31,5]
Latéralisation (Droite:Gauche)	16:11
Calcifications	6 (22%)
Nécrose	2 (7%)
Kyste	7 (26%)
Extension ganglionnaire	5 (18%)
Extension métastatique à distance	3 (11%)

B

Bilan morpho-métabolique initial		
111In-Octréoscan	n = 3	Hyperfixation lésion primitive : n = 3 Hyperfixation lésions ganglionnaires : n = 1 Hyperfixation lésions métastatiques : n = 2
68Ga-DOTATOC	n = 2	Hyperfixation lésion primitive : n = 2 Hyperfixation lésions ganglionnaires : n = 1 Hyperfixation lésions métastatiques : n = 1
18F-DOPA	n = 0	
18FDG	n = 2	Lésion primitive hypermétabolique : n = 2 Adénopathies hypermétaboliques : n = 1
Bilan morpho-métabolique complémentaire		
111In-Octréoscan	n = 14	Examen négatif : n = 8 Hyperfixation lésions ganglionnaires : n = 3 Hyperfixation lésions métastatiques : n = 4
68Ga-DOTATOC	n = 1	Examen négatif
18F-DOPA	n = 2	Hyperfixation lésions ganglionnaires : n = 1
18FDG	n = 9	Adénopathies hypermétaboliques : n = 3

Tableaux 7 : Résultats des bilans d'imagerie conventionnelle (A) et morpho-métabolique (B).

Au total, il a été mis en évidence lors de la période péri-opératoire (pré- et post-opératoire) une extension ganglionnaire isolée chez 5 patients (20%), des localisations métastatiques à distance dans 7 cas (29%). Trois des 7 patients métastatiques présentaient également des adénopathies. Le bilan d'imagerie complémentaire a reclassé 6 patients (25%) d'un stade localisé à une forme plus étendue (Tableau 8).

	Bilan initial	Bilan complémentaire	Total
Stade localisé	18		12 (50%)
Extension ganglionnaire isolée	3	2	5 (20,8%)
Extension métastatique à distance	3	4	7 (29,1%)

Tableau 8 : Extension tumorale au diagnostic

Il n'a pas été mis en évidence de relation statistiquement significative entre la taille de la TNE rénale et le degré d'extension tumoral initial ou l'âge au diagnostic ($p = 0,5$ et $0,8$ respectivement) (Figure 13).

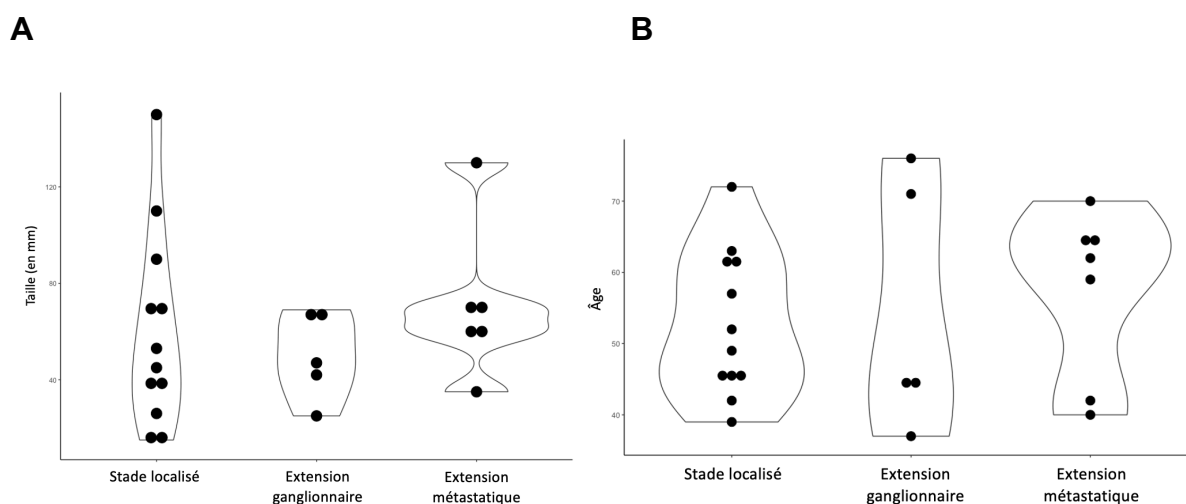


Figure 13 : Relation entre l'extension tumorale et la taille de la lésion primitive (A), et l'âge au diagnostic (B).

d. Intervention chirurgicale

Vingt-deux patients ont bénéficié d'une résection du primitif rénal. Chez 5 patients la nature neuroendocrine de la lésion a été mise en évidence sur des biopsies du primitif et/ou d'une lésion secondaire hépatique (Tableau 9). La néphrectomie totale élargie a été le principal geste réalisé (55% des patients). Lorsque la néphrectomie partielle a été réalisée, la taille lésionnelle médiane était de 41mm contre 69mm pour une chirurgie radicale. Un curage ganglionnaire a été réalisé chez 32% des patients.

Geste sur la tumeur primitive	
Tumorectomie	1 (3,7%)
Néphrectomie partielle	6 (22,2%)
Néphrectomie totale élargie	15 (55,5%)
Biopsie (rein +/- foie)	5 (18,5%)
Geste ganglionnaire	
Absence de geste dédié	15 (68%)
Curage ganglionnaire	5 (23%)
lors du 1er temps opératoire	
Curage ganglionnaire au cours d'une reprise opératoire	2 (9%)

Tableau 9 : Description du geste chirurgical.

e. Caractéristiques anatomopathologiques

Les résultats sont retranscrits dans le tableau 10A. La taille lésionnelle médiane était de 60mm (min : 11mm, max : 200mm, EIQ : 35mm) Les tumeurs étaient bien différenciées avec une architecture ayant été décrite en travées, rubanée, insulaire. Les lésions sont généralement encapsulées, le franchissement de la capsule et l'invasion de la graisse péri-rénale n'a été que rarement retrouvé dans les comptes rendus anatomopathologiques. Il est décrit de la nécrose et des embolies vasculaires respectivement dans 24% et 40% des cas.

En l'absence de recommandations spécifiques pour la description pathologique des TNE rénales, on dispose de deux systèmes de classification de TNE selon un modèle « digestif » ou « bronchique », en sachant qu'il n'y pas de correspondance parfaite entre ces 2 systèmes (Tableau 10B). Dans cette série, en adoptant les 2 systèmes, il y a une proportion globalement équivalente de tumeur G1 et G2, ainsi que de formes « carcinoïde typique » et « carcinoïde atypique ». L'ensemble des TNE G2 présentaient un Ki-67 supérieur à 5% (Figure 14A).

Concernant les marquages immunohistochimiques, la CgA n'était exprimée que dans 65% des cas contre 92% pour la synaptophysine.

Il n'existe pas d'association entre la taille du primitif et son grade, quelle que soit la classification utilisée, ni de relation entre les marqueurs de prolifération (mitose, Ki67) et l'extension tumorale initiale (Figures 14 B et C).

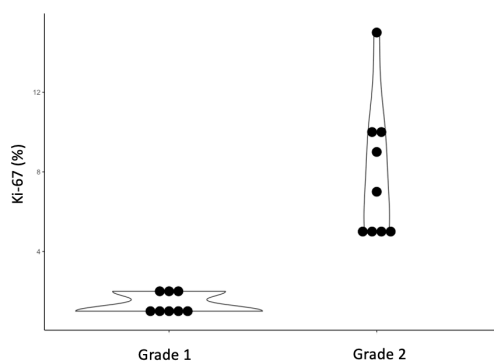
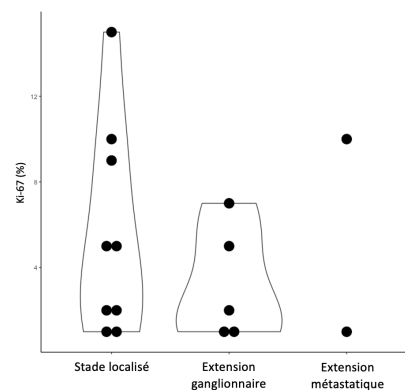
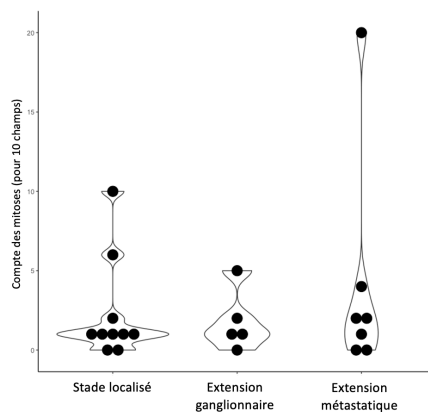
A

Taille (mm) (médiane) [EIQ]	60 [35]
Emboles	6 (24%)
Nécrose	10 (40%)
Calcifications	5 (20%)
Mitoses (pour 10 champs) (médiane) [EIQ]	1 [1,25]
Ki-67 (%) (médiane) [EIQ]	5 [6]
Grade selon classification digestive	
G1	13 (50%)
G2	13 (50%)
G3	0
Grade selon classification thoracique	
Carcinoïde typique	13 (54%)
Carcinoïde atypique	11 (46%)
Marquages immunohistochimiques	
CgA (n = 26)	17 (65%)
NSE (n = 3)	3 (100%)
Synaptophysine (n = 25)	23 (92%)
NCAM (n = 14)	9 (64%)

B

	Carcinoïde typique	Carcinoïde atypique
G1	9	2
G2	4	8

Tableaux 10 : Caractéristiques pathologiques (A), et correspondance entre les classifications tumorales « digestives » et « thoraciques » (B).

A**B****C**

Figures 14 : Évaluation des marqueurs de prolifération selon le grade (A), l'extension tumorale (Ki-67, B, p = 0,75) (Compte des mitoses, C, p = 0,39).

f. Évolution des patients

Deux tiers des patients opérés ne présentaient pas d'argument en faveur d'une maladie persistante (Tableau 11). Dans le tiers restant, 7 patients présentaient une extension métastatique et 2 patients avaient des adénopathies persistantes sans métastases à distance. Ces derniers ont été réopérés et n'ont pas présenté de récurrence par la suite.

Absence d'évidence de maladie	18 (66,7%)
Persistance de la maladie	9 (33,3%)
Formes métastatiques à distance	7
Adénopathie isolées	2

Tableau 11 : Bilan de réévaluation après intervention chirurgicale.

Avec un suivi médian de 74,5 mois (min : 14 mois, max : 194 mois, EIQ : 67,5 mois), 9 patients (33%) ont présenté une récurrence, symptomatique chez trois patients (altération de l'état générale, douleurs abdominales). La survie médiane sans récurrence était de 102 mois. La proportion de patients sans récurrence à 2 et 5 ans était respectivement de 95 et 78% (Figure 15). Les caractéristiques des récurrences et des lésions métastatiques sont décrites dans le tableau 12. Les principales lésions identifiées étaient hépatiques dans 75% des cas, puis ganglionnaires et osseuses respectivement dans 56% et 43% des cas. Il n'a pas été observé de lésion secondaire surrénalienne ni sur le rein controlatéral.

Un tiers des patients opérés par néphrectomie partielle ont récidivé, contre 53% des patients opérés par néphrectomie totale élargie. 33% des patients ayant bénéficié d'un

curage ganglionnaire (à cause de la présence d'adénopathies) ont présenté une récurrence, contre 53% des patients n'en ayant pas bénéficié.

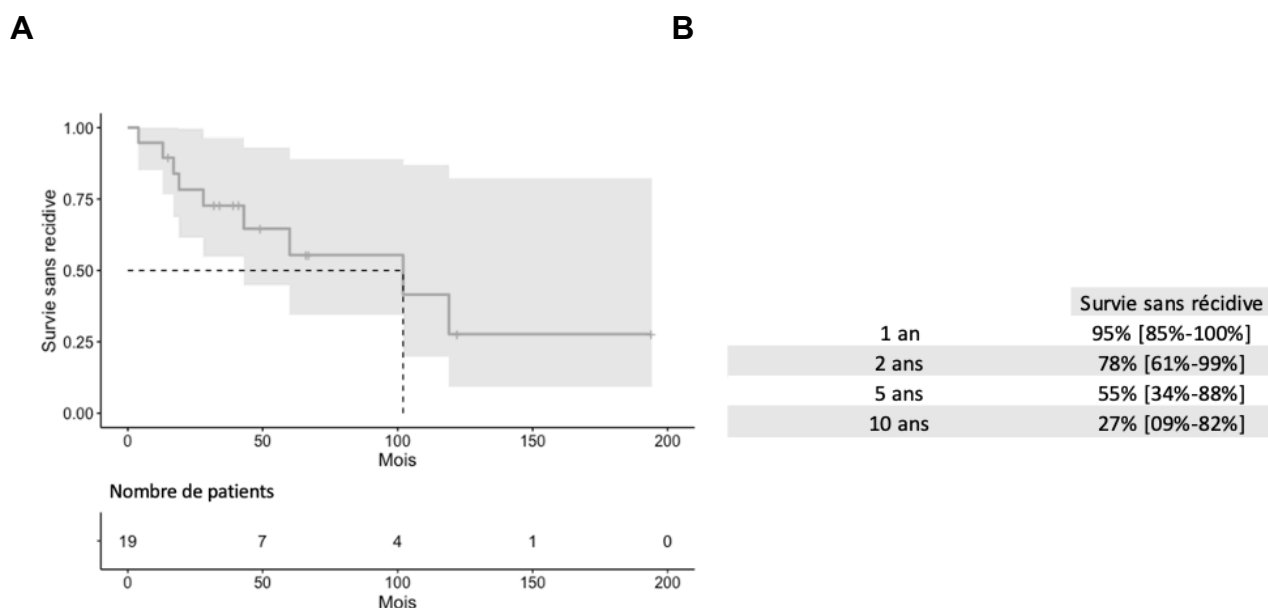


Figure 15 : Survie sans récurrence après intervention chirurgicale (A) et proportion de patients sans récurrence selon le suivi (B).

Evolution	
Durée de suivi (mois) (médiane) [EIQ]	74,5 [67,5]
Absence de récurrence	11 (41%)
Récurrence	9 (33,3%)
Maladie persistante	7 (26%)
Mode de découverte récurrence	
Symptômes	3 (33,3%)
Surveillance	6 (66,7%)
Survie sans récurrence (mois) (médiane) [IC 95%]	102 [43-NA]
Localisation récurrences et lésions secondaires	
Récurrence locale	1 (6%)
Ganglions	9 (56%)
Foie	12 (75%)
Poumon	2 (12%)
Os	7 (43%)
Péritoine	1 (6%)
Pancréas	1 (6%)
Thyroïde	1 (6%)

Tableau 12 : Évolution tumorale après traitement chirurgical de la TNE rénale et distribution de la maladie persistante ou en rechute

g. Traitements des formes avancées

L'ensemble des traitements des formes avancées sont décrits dans le tableau 13. Tous les patients ont bénéficié de traitement à visée antitumorale étant donné qu'aucun n'a présenté de syndrome fonctionnel. On soulignera une SSP médiane de 19,5 mois après traitement chirurgical. La SSP médiane sous analogues de la somatostatine est de 13 mois, sans réponse morphologique objective. La meilleure réponse thérapeutique a été observée chez 4 patients traités par radiothérapie interne vectorisée en 2^e, 3^{ème} et 6^{ème} ligne, où 3 réponses partielles ont été objectivées. La SSP médiane est à ce jour de 9 mois, avec un recul limité chez 2 patients en cours de surveillance avec une maladie contrôlée. Il n'a pas été fait mention de toxicité rénale imputable à la RIV.

Concernant les traitements par chimiothérapie, les réponses tumorales ont été observées sous agent alkylant, avec une réponse partielle obtenue avec le schéma associant streptozotocine et 5-fluoro uracile en 2^{ème} ligne, pour une tumeur de type carcinoïde atypique, avec une durée de réponse de 9 mois. Un deuxième cas de réponse partielle a été obtenu sous dacarbazine en 2^{ème} ligne, pour une tumeur de grade 1, avec une durée de réponse de 12 mois.

La survie sans progression médiane sous traitement comprenant du bevacizumab était de 10 mois, elle était de 8 mois sous everolimus.

Les traitements par sels de platine, cyclophosphamide, 5-Fluoro Uracile, doxorubicine n'ont pas montré d'efficacité.

Au total, le nombre médian de ligne thérapeutique était de 3,5 (min : 1, max : 7).

A

Traitements de 2ème ligne et ultérieurs		Analogues de la somatostatine n = 11	
Chirurgie	n = 5	Réponse thérapeutique	0 réponse
Ganglions	n = 5	SSP (mois) (médiane) [EIQ]	13 [19,25]
Foie	n = 1	Sunitinib	n = 2
Thyroïde	n = 1	Réponse thérapeutique	0 réponse
SSP (mois)(médiane) [EIQ]	19, 5 [36,5]	Everolimus	n = 4
Radiothérapie	n = 3	Réponse thérapeutique	0 réponse
Os	n = 3	SSP (mois) (médiane) [EIQ]	8 [4,75]
Traitements loco-régionaux		Interferon	n = 2
Chimio-embolisation intra artérielle hépatique	n = 3	Réponse thérapeutique	0 réponse
Embolisation intra artérielle hépatique	n = 1	RIV	n = 4
Ablation par radiofréquence	n = 1	Réponse thérapeutique	3RP, 1P
		SSP (mois) (médiane) [EIQ]	9 [8]

B

Chimiothérapies		Autres schémas	
Schémas à base de dèticène/temozolomide		SSP (mois)	
Deticène	1	Alternance Streptozotocine/Doxorubicine-5 Fluoro-Uracile/Deticène	4
Temozolomide	1	Capecitabine	3
Temozolomide/Capécitabine	1	Cisplatine/Etoposide	29
Réponse thérapeutique	1	FEC50	6
SSP (mois, médiane)	7	Cyclophosphamide	3
Schémas à base de streptozotocine		Doxorubicine	2
Streptozotocine/5 Fluoro-Uracile	4		
Réponse thérapeutique	1		
SSP (mois, médiane)	8		
Schémas à base de platine			
Gemcitabine/Oxaliplatine	1		
5-Fluoro Uracile/Oxaliplatine	1		
Réponse thérapeutique	0		
SSP (mois, médiane)	3		
Schémas comprenant du bevacizumab			
Capécitabine/Bevacizumab	1		
Folfox puis 5 FU-Bevacizumab puis Bevacizumab seul	1		
Bevacizumab	1		
Réponse thérapeutique	0		
SSP (mois, médiane)	10		

Tableaux 13 : Traitements des formes avancées de TNE rénale (A). Détails des schémas de chimiothérapie utilisés (B)

h. Statut lors de la dernière visite

Au cours du suivi, 33% des patients sont décédés des suites de l'évolution tumorale (Tableau 14). Deux patients sont décédés de cause non liée à la TNE, et n'avaient pas présenté de récurrence. La moitié des patients en vie aux dernières nouvelles présentait une maladie résiduelle. La survie globale médiane était de 119 mois, la proportion de patients en vie à 2 et 5 ans était de 100% et 91% respectivement (Figure 16).

Durée de suivi (mois) (médiane) [EIQ]	74,5 [67,5]
Décès	9 (33%)
Evolution tumorale	7 (78%)
Autre cancer	1 (11%)
Cause inconnue	1 (11%)
Survie médiane (mois)	119 [89-NA]
En vie avec maladie persistante	9 (33%)
En vie sans rechute	9 (33%)

Tableau 14 : Devenir des patients à la dernière visite.

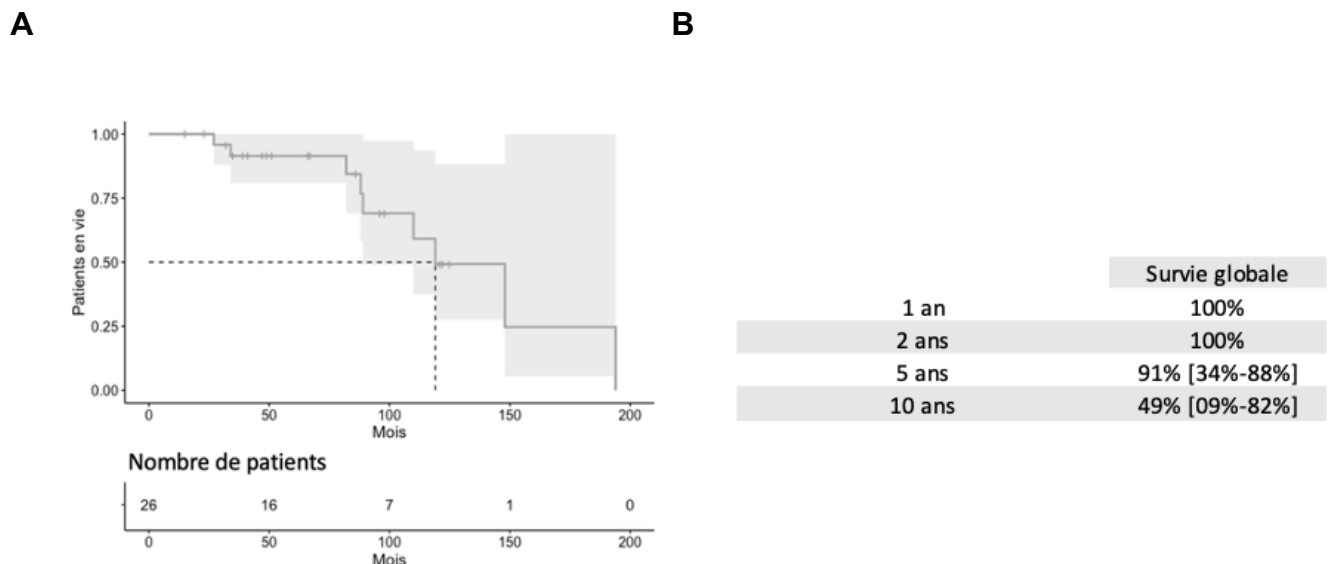


Figure 16 : Survie globale (A) et proportion de patients en vie selon le suivi (B).

2/ Recherche de facteurs pronostiques :

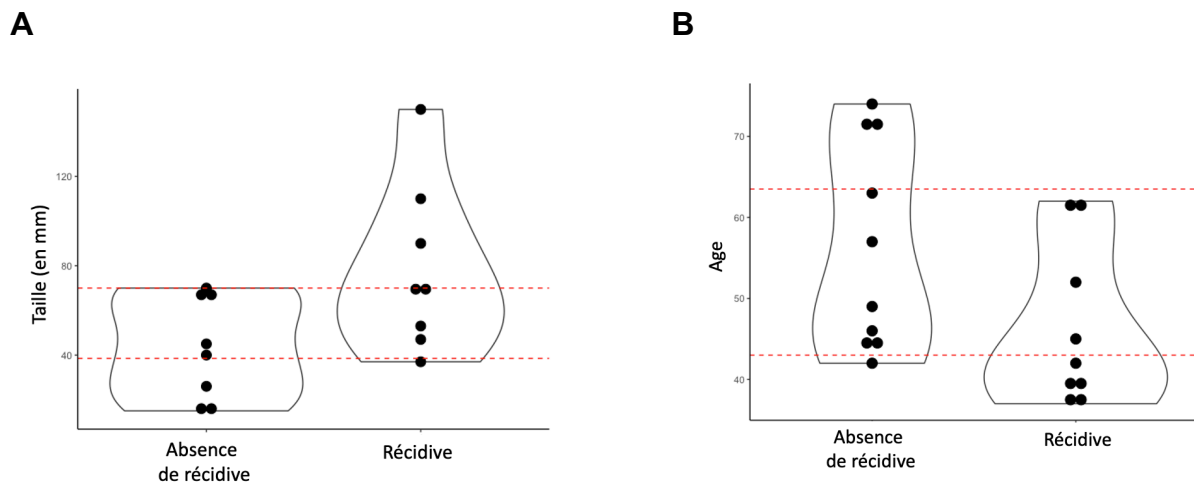
a. Facteurs influençant la survie sans rechute

Les caractéristiques descriptives des patients présentant une récurrence ou non après intervention chirurgicale sont détaillées dans le tableau 15. Les patients avec maladie évolutive présentaient une taille lésionnelle en scanner statistiquement plus grande. L'âge au diagnostic et la présence de nécrose sont à la limite de la significativité statistique. La réalisation ou non d'un curage ganglionnaire ne paraît pas avoir modulé le risque de récurrence.

En plaçant des seuils correspondants au 25^{ème} et 75^{ème} percentiles des variables quantitatives, (respectivement 38,5mm et 70mm pour la taille lésionnelle, 43 ans et 63,5 ans pour l'âge au diagnostic, ainsi que 1% et 7% pour la valeur de Ki-67), des sous-groupes de patients associés à un risque plus ou moins important et rapide de récurrence ont été individualisés, malgré un chevauchement important (Figure 17). De même les patients de sexe masculin, présentant une TNE de grade 2 ou de type 'carcinoïde atypique' présentent une survie sans récurrence plus courte (Tableau 16 et Figures 18). Cependant, les comparaisons statistiques des périodes de survie n'ont pas été réalisables au moyen du test de log-rank, car les conditions de validité (effectifs attendus) n'étaient pas remplies. D'autre part, la survie sans rechute établie chez les patients de plus de 63 ans, présentant une tumeur de taille inférieure à 38mm ou classés en carcinoïde typique peut être prise en défaut par un suivi médian < 45 mois dans ces trois sous-groupes de patients (Tableau 16).

	Récidive - n = 11	Récidive + n = 9	p-value
Sexe (H:F)	02:09	05:04	0,15
Age au diagnostic (années) (médiane) [EIQ]	49 [22]	42 [13]	0,052
Rein en fer à cheval	1 (9%)	2 (28%)	0,56
Présentation au diagnostic			
Incidentalome	9 (90%)	4 (50%)	0,11
Syndrome tumoral	1 (10%)	4 (50%)	0,11
Bilan d'extension			
Taille (mm) (médiane +/- EIQ)	42 [39]	69,5 [43,50]	0,03
Latéralisation (Droite:Gauche)	08:03	06:03	1
Examen anatomopathologique			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	45 [40]	60 [20]	0,53
Mitoses (pour 10 champs)(médiane) [EIQ]	1	2 [6,5]	0,17
Ki-67 (%) (médiane) [EIQ]	5 [4]	7 [7]	0,27
Emboles	3 (33%)	2 (25%)	1
Nécrose	2 (22%)	6 (75%)	0,053
Calcifications	3 (33%)	2 (25%)	1
G1/G2	6 (54%)/5 (46%)	4 (50%)/4 (50%)	1
Carcinoïde typique/atypique	7 (70%)/3 (30%)	2 (25%)/6 (75%)	0,15
Survie sans récidive (médiane) [IC95%]		28 [17-NA]	
Curage ganglionnaire réalisé	4 (40%)	2 (22%)	0,62

Tableau 15 : Caractéristiques des patients selon qu'ils aient présenté ou non une récidive au cours du suivi.



C

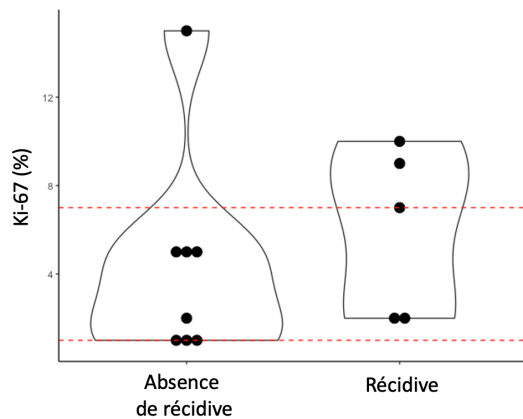
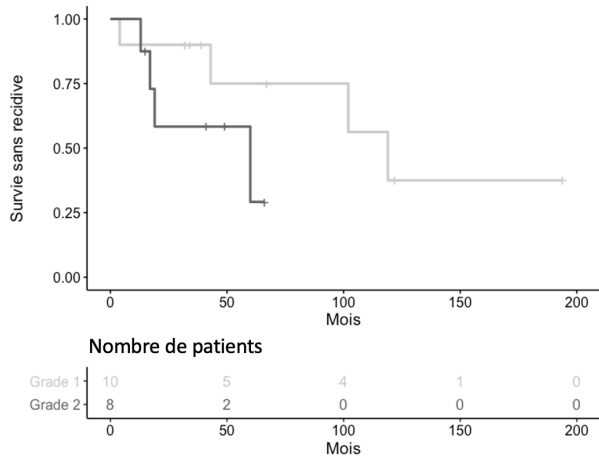
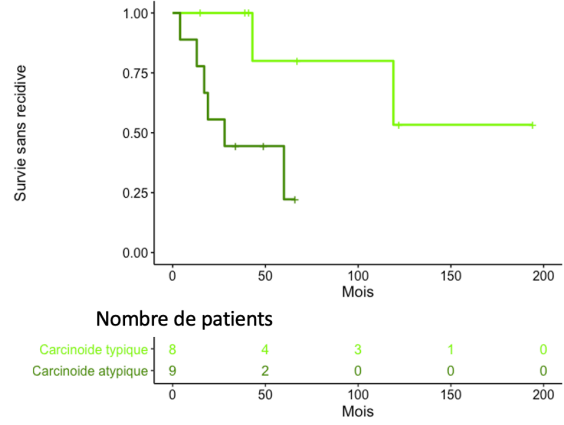
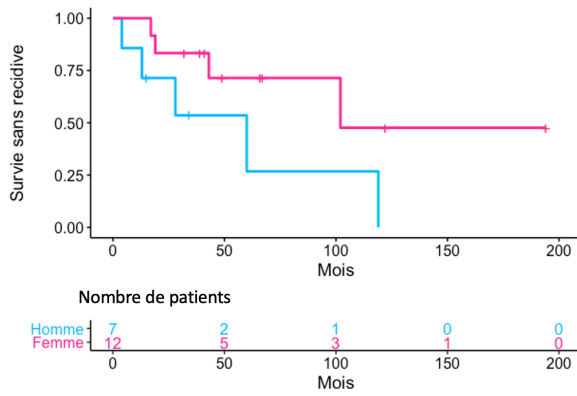
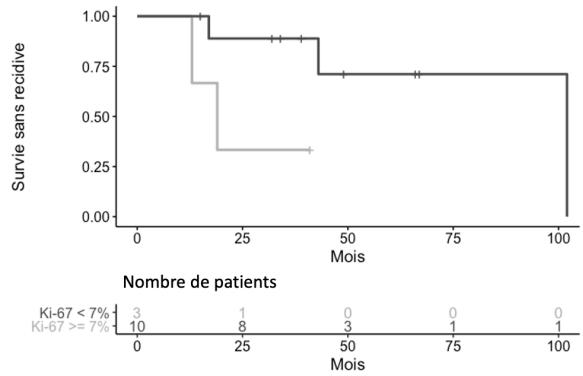
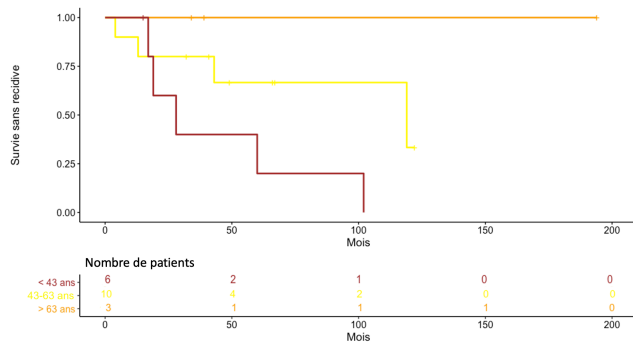
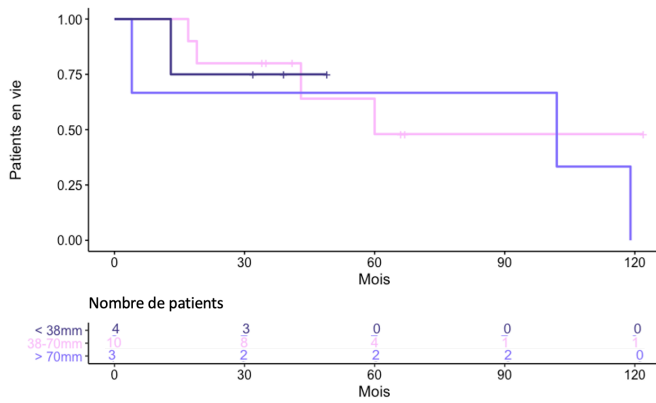
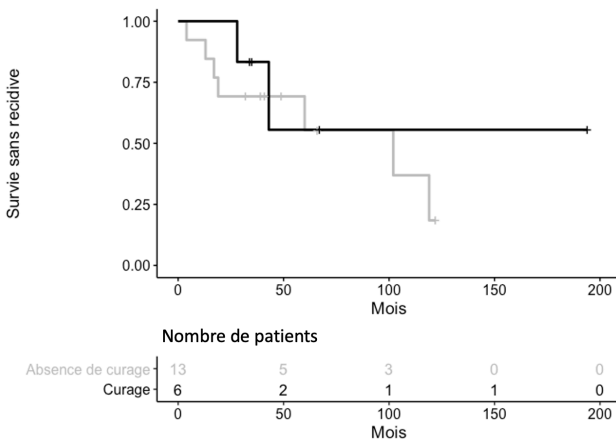


Figure 17 : Relation entre taille de la lésion rénale (A), âge au diagnostic (B), l'index de prolifération Ki-67 (C) et la présence ou non d'une récurrence après intervention chirurgicale. Les seuils représentés en rouge correspondent aux 25^{ème} et 75^{ème} percentiles de chaque variable.

	Survie sans récurrence (mois) (médiane) [IC 95%]	Durée de suivi (médiane) [EIQ]
Sexe		
Homme	60 [13-NA]	82 [84]
Femme	102 [43-NA]	66 [56]
Age au diagnostic		
Age < 43 ans	23,5 [17-NA]	96 [26]
43 ans < Age < 63 ans	102 [43-NA]	67.0 [61]
Age > 63 ans	NA	34.0 [18]
Taille initiale		
Taille < 38 mm	NA [13-NA]	44 [16,75]
38mm < Taille < 70mm	60[43-NA]	67 [55]
Taille > 70 mm	102 [4-NA]	115 [32, 75]
Grade tumoral		
G1	119[43-NA]	67[89]
G2	60[17-NA]	66[49]
Carcinoïde typique	NA	41 [61]
Carcinoïde atypique	28 [17-NA]	89 [45,5]
Ki-67		
Ki-67 < 7%	102 [43-NA]	39 [35]
Ki-67 > 7%	19 [13-NA]	69,5 [41,5]
Curage ganglionnaire		
Réalisé	NA [43-NA]	86 [53]
Non réalisé	102 [19-NA]	82 [70,5]

Tableau 16 : Survie sans récurrence et durée de suivi.

A**B****C****D****E**

F**G**

Figures 18 : Courbes de survie sans récurrence selon le grade digestif (A), le grade thoracique (B), le sexe (C), l'index Ki-67 (D), l'âge au diagnostic (E), la taille (F), la réalisation ou non d'un curage ganglionnaire (G).

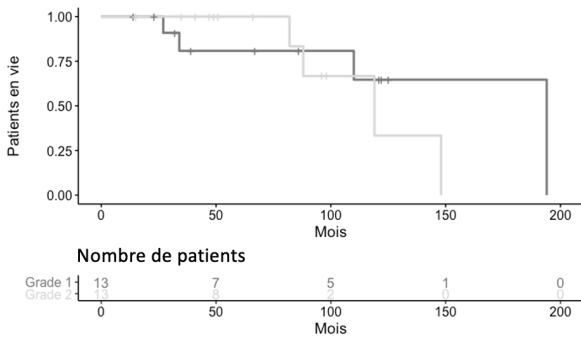
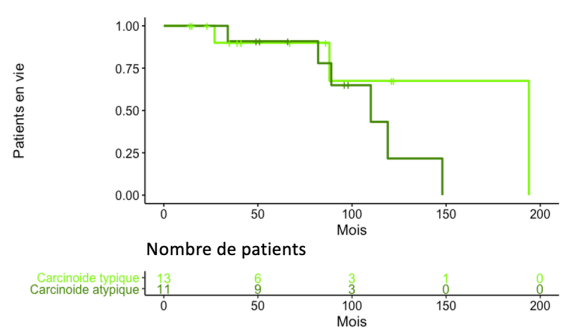
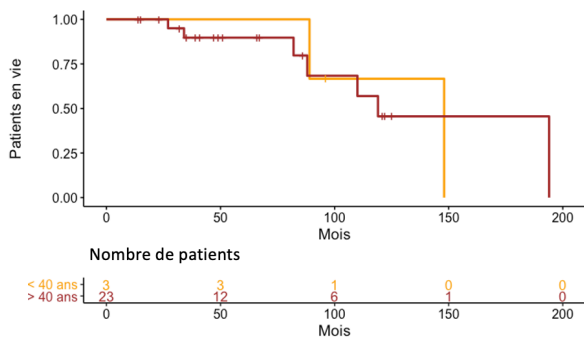
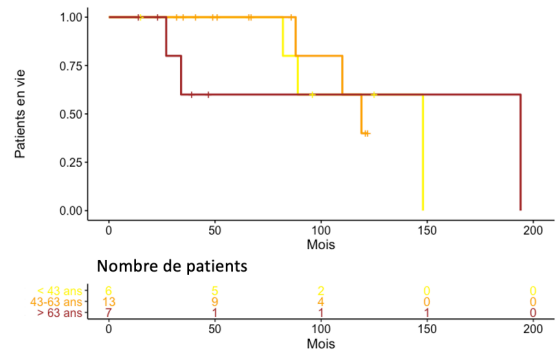
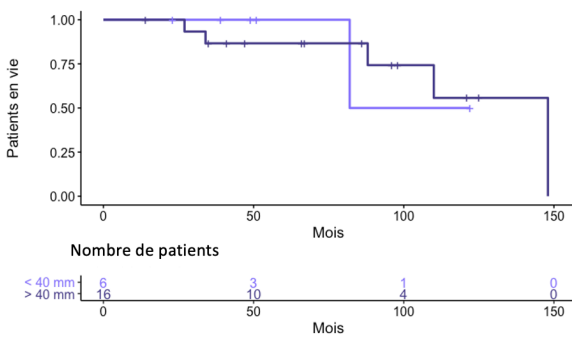
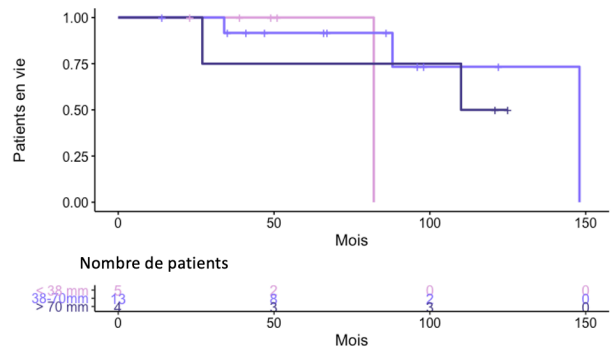
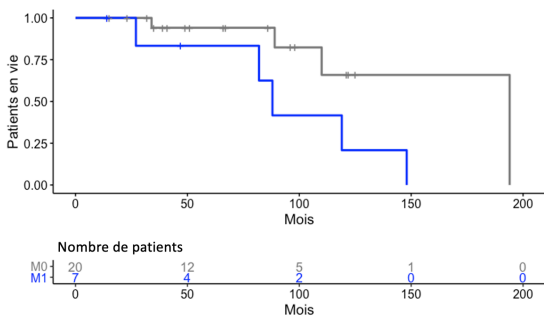
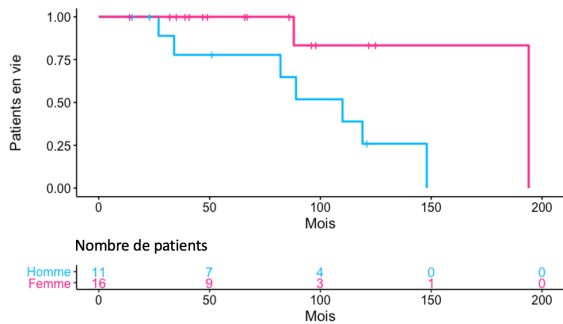
b. Facteurs influençant la survie globale

Les caractéristiques des patients en vie et décédés à la fin du suivi sont repris dans le Tableau 17. La distribution du sexe des patients est significativement différente selon que les patients sont décédés ou non, avec plus de femmes en vie. Il a également été retrouvé significativement plus de patients décédés dont la pathologie s'était déclarée par des symptômes, et qui présentaient une extension métastatique au diagnostic.

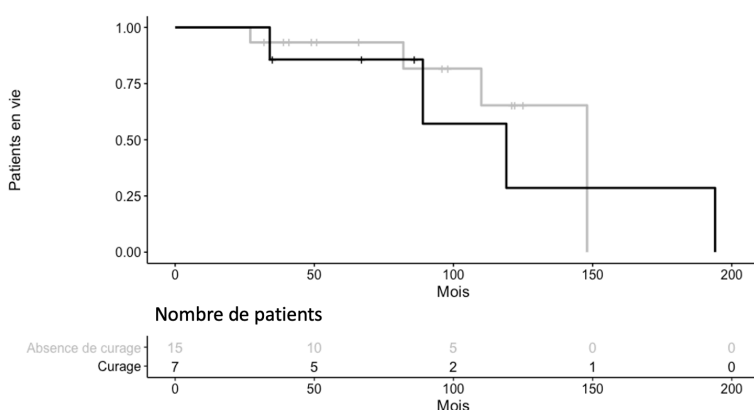
Le grade tumoral plus élevé, exprimé selon les nomenclatures digestives ou thoraciques, n'est pas associé à une survie plus courte, tout comme l'âge au diagnostic, la taille tumorale ou la réalisation d'un curage ganglionnaire. (Figure 18 et Tableau 22). Le statut métastatique et le sexe masculin semblent associés à une survie plus courte. Il n'est pas possible de tester statistiquement ces hypothèses, les conditions de validité (effectifs attendus) du test de log-rank n'étant pas remplies.

	En vie n = 18	Décès n = 9	p-value
Sexe (H:F)	04:14	07:02	0,01
Age au diagnostic (années) (médiane) [EIQ]	47,5 [18,5]	59 [22]	0,79
Rein en fer à cheval	3 (17%)	3 (33%)	0,36
Présentation au diagnostic			
Incidentalome	13	1	0,008
Syndrome tumoral	4	6	0,008
Bilan d'extension initiale			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	47 [32]	69,5 [52,75]	0,09
Latéralisation (Droite:Gauche)	11:07	05:04	1
Extension ganglionnaire isolée	4 (22%)	1 (11%)	0,65
Extension métastatique à distance (bilan péri-opératoire)	2 (11%)	5 (55%)	0,02
Examen anatomopathologique			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	55 [30]	72,5 [50]	0,09
Mitoses (pour 10 champs) (médiane) [EIQ]	1 [1,25]	1,5 [1,75]	0,63
Ki-67 (%) (médiane) [EIQ]	5 [5]	6 [4]	0,54
Emboles	3 (19%)	3 (33%)	0,63
Nécrose	4 (25%)	6 (67%)	0,08
Calcifications	4 (25%)	1 (11%)	0,62
G1/G2	8 (44%)/10 (56%)	3 (37,5%)/5 (62,5%)	1
Carcinoïde typique/atypique	10 (67%)/5 (33%)	3 (33%)/6 (67%)	0,2
Curage ganglionnaire réalisé	3 (16%)	4 (44%)	0,09

Tableau 17 : Caractéristiques des patients selon qu'ils sont en vie ou non en fin d'étude.

A**B****C****D****E****F****G****H**

I



Figures 19 : Courbes de survie globale selon la classification en grade digestif (A), la classification en grade thoracique (B), l'âge selon les seuils établis dans (92) et dans notre étude (C et D respectivement), la taille lésionnelle selon les seuils établis dans (92) et dans notre étude (E et F respectivement), le statut métastatique au diagnostic (F), le sexe (H), la réalisation ou non d'un curage ganglionnaire (I).

	Médiane de survie (mois)	Durée de suivi (médiane) [EIQ]
Survie globale	119 [89-NA]	67 [67]
Sexe		
Homme	110 [82-NA]	82 [84]
Femme	194 [NA-NA]	66 [56]
Grade tumoral		
G1	194 [110-NA]	67[89]
G2	119 [88-NA]	66[49]
Carcinoïde typique	194 [88-NA]	41 [61]
Carcinoïde atypique	110 [89-NA]	89 [45,5]
Extension tumorale initiale		
Absence de métastase	194 [110-NA]	66,5 [63]
Extension métastatique à distance	88 [82-NA]	82 [66,5]
Curage ganglionnaire		
Réalisé	119 [89-NA]	86 [53]
Non réalisé	148 [110-NA]	82 [70,5]

Tableau 18 : Détail des durées médianes de survie globale selon le sexe, le grade tumoral et l'extension tumorale initiale.

3/ Étude des sous populations avec malformation rénale en fer à cheval et lésion kystique :

a. Malformation rénale en fer à cheval

Six patients (3 hommes et 3 femmes) avaient une TNE rénale développée sur un rein en fer à cheval. Les patients présentant une malformation rénale en fer à cheval ont eu un diagnostic de TNE rénale porté plus tôt que le reste des patients, sans que la différence ne soit significative (Tableau 19). Cinquante pour cent des cas présentaient une extension métastatique au diagnostic. Trois patients ont bénéficié d'une néphrectomie partielle, une tumorectomie a été réalisée, une hémi-néphrectomie a été réalisée chez deux patients. Les proportions de TNE G1 et G2 étaient équivalentes. Sur les 26 données anatomopathologiques disponibles la nécrose était plus fréquemment présente chez les patients avec malformation rénale en fer à cheval. En ce qui concerne l'évolution de ces patients deux des trois cas opérés ont présenté une récurrence au cours du suivi, avec une survie sans récurrence médiane de 102 mois (Figure 20). La moitié des patients sont décédés en raison de l'évolution tumorale. La médiane de survie était de 119 mois, inférieure à la survie de 148 mois dans le reste de la population de l'étude. La comparaison de ces deux groupes n'était pas possible, les conditions de validité (effectifs attendus) du test du Log-rank n'étant pas remplies.

b. Patients avec lésion rénale kystique

Sept patients présentaient une TNE rénale à composante kystique. Six (85%) étaient des femmes (Tableau 20). Deux cas cumulaient un aspect tumoral kystique et une malformation rénale en fer à cheval. La taille tumorale médiane était de 45mm, deux cas étaient associés à une extension ganglionnaire isolée au diagnostic, un cas présentait une extension métastatique à distance. Ils ne présentaient pas de

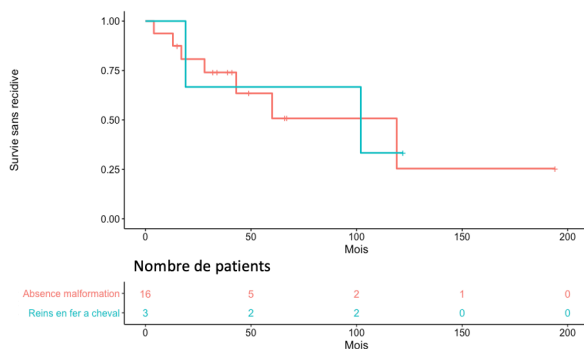
malformation rénale en fer à cheval associée. En se basant sur les données anatomopathologiques disponibles, 80% des patients avec aspect kystique présentaient une tumeur carcinoïde typique. Au cours du suivi, deux des six patients sans évidence de maladie après l'intervention chirurgicale ont présenté une récurrence après 60 et 102 mois. Un des deux présentait également une malformation rénale en fer à cheval (Figure 21A). Un patient, métastatique au diagnostic, est décédé au cours du suivi après 148 mois d'évolution (Figure 21B).

La figure 22 reprend les données de survie globale selon la présence d'une atypie à l'imagerie ou non, et suggère la présence de trois sous-groupes de population. En effet le sous-groupe de patients avec TNE rénale à composante kystique possède un excellent pronostic. Les patients avec TNE rénale développée sur un rein en fer à cheval ont un pronostic moins bon que les patients avec TNE rénale survenant en l'absence de malformation rénale. Deux patients présentaient une tumeur kystique sur rein en fer à cheval, ils ont été classés dans le groupe « kyste » au vu de leur excellent pronostic. La survie sans récurrence dans ces deux sous-groupes ne peut être établie car les effectifs sont trop faibles (n = 1 dans le sous-groupe « rein en fer à cheval »).

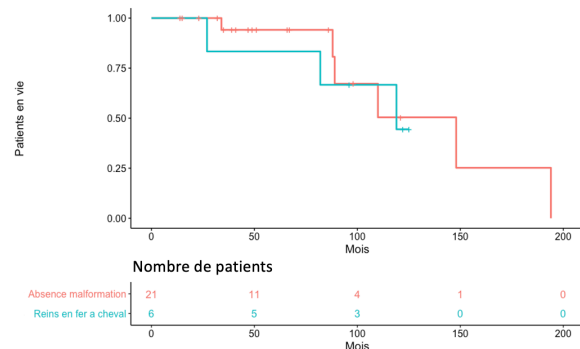
	Fer à cheval - n = 21	Fer à cheval + n=6	p-value
Sexe (H:F)	08:13	03:03	0,66
Age au diagnostic (années) (médiane) [EIQ]	57 [20]	43,5 [15,75]	0,26
Présentation au diagnostic			
Incidentalome	11 (58%)	3 (60%)	1
Syndrome tumoral	8 (42%)	2 (40%)	1
Bilan d'extension			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	60 [31]	53 [47,5]	0,68
Latéralisation (Droite:Gauche)	14:07	02:04	0,18
Extension ganglionnaire isolée	5 (23%)	0	0,12
Extension métastatique à distance (bilan péri-opératoire)	4 (22%)	3 (50%)	0,28
Examen anatomopathologique			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	60 [58,75]	47,5 [30]	0,83
Mitoses (pour 10 champs) (médiane) [EIQ]	1 [1,5]	2 [3]	0,37
Ki-67 (%) (médiane) [EIQ]	5 [5]	6 [4]	0,54
Emboles	4 (20%)	2 (40%)	0,56
Nécrose	7 (35%)	3 (60%)	0,35
Calcifications	5 (25%)	0	0,54
G1/G2	8 (40%) / 12 (60%)	3 (50%) / 3 (50%)	1
Carcinoïde typique/atypique	11 (58%) / 8 (42%)	2 (40%) / 3 (60%)	0,62
Evolution après premier temps thérapeutique			
Durée de suivi (mois) (médiane) [EIQ]	58 [53]	107 [35]	0,15
Récidive/ Absence de récidive	7 (33%) / 9 (43%)	2 (33,3%) / 1 (16,7%)	0,56
Persistance de la maladie	5 (24%)	3 (50%)	0,29
Survie sans récidive (médiane) [IC 95%]	119 [43-NA]	102 [19-NA]	
Statut dernière visite			
En vie/ Décès	15 (71%) / 6 (29%)	3 (50%) / 3 (50%)	0,36
Survie médiane (médiane) [IC 95%]	148 [89-NA]	119 [82-NA]	

Tableau 19 : Caractéristiques et évolution des patients selon la présence ou non d'une malformation rénale en fer à cheval.

A



B

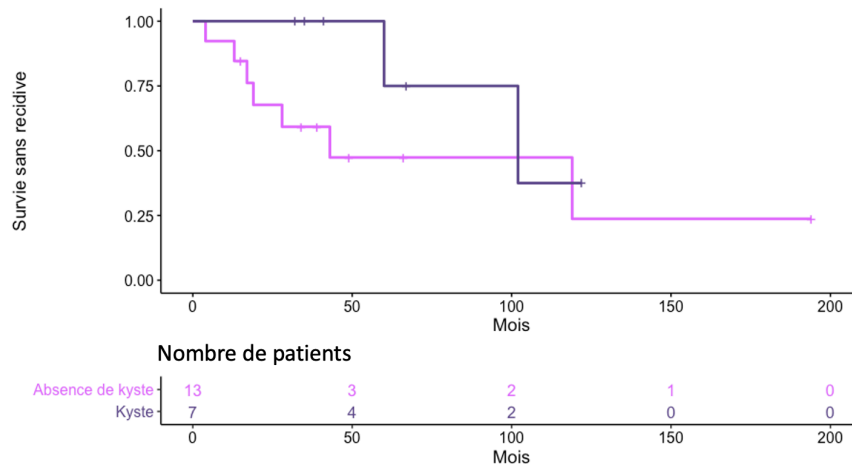


Figures 20 : Courbes de survie sans récidence (A) et survie globale (B) des patients selon la présence ou non d'une malformation rénale en fer à cheval.

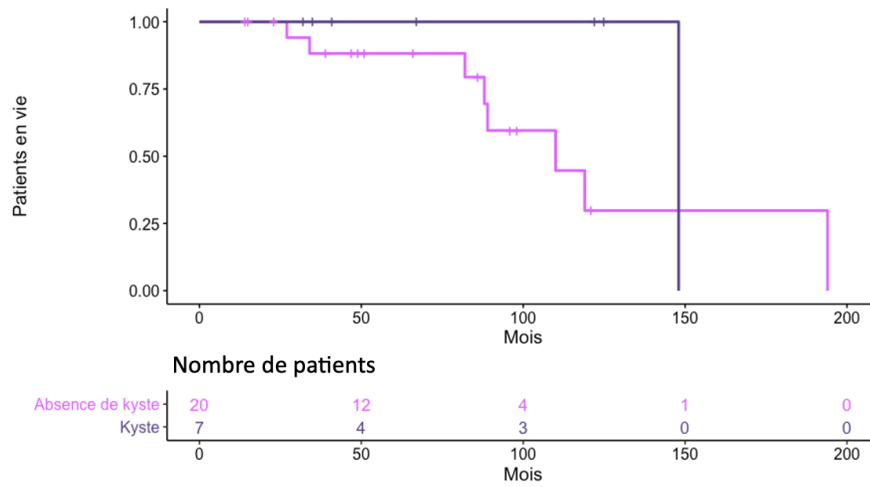
	Kyste - n = 20	Kyste + n = 7	p-value
Sexe (H:F)	10:10	01:06	0,18
Age au diagnostic (années) (médiane) [EIQ]	60 [22]	45 [4]	0,14
Présentation au diagnostic			
Incidentalome	9 (53%)	5 (71%)	0,65
Syndrome tumoral	8 (47%)	2 (29%)	0,65
Bilan d'extension			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	60 [33,5]	45 [26,5]	0,71
Latéralisation (Droite:Gauche)	12:08	04:03	1
Extension ganglionnaire isolée	3 (15%)	2 (29%)	0,62
Extension métastatique à distance (bilan péri-opératoire)	6 (30%)	1 (15%)	0,63
Examen anatomopathologique			
Taille (mm) (médiane) [EIQ]	55 [27,5]	47,5 [35,5]	0,1
Mitoses (pour 10 champs) (médiane) [EIQ]	1[1,5]	1 [0]	0,91
Ki-67 (%) (médiane) [EIQ]	5 [5,75]	2 [4]	0,66
Emboles	5 (25%)	1 (20%)	1
Nécrose	9 (45%)	1 (20%)	0,62
Calcifications	3 (15%)	2 (40%)	0,25
G1/G2	9 (47%)/10 (53%)	4 (57%) / 3 (43%)	1
Carcinoïde typique/atypique	9 (47%) / 10 (53%)	4 (80%) / 1 (20%)	0,32
Evolution après premier temps thérapeutique			
Durée de suivi (mois) (médiane) [EIQ]	74 [58,75]	67 [85,5]	0,53
Récidive/ Absence de récidive	7 (35%) / 6 (30%)	2 (29%) / 4 (57%)	0,37
Persistance de la maladie	7 (35%)	1 (14%)	0,63
Survie sans récidive (médiane) [IC 95%]	43 [19-NA]	102 [60-NA]	
Statut dernière visite			
En vie/ Décès	12 (60%) / 8 (40%)	6 (86%) / 1 (14%)	0,36
Survie médiane (médiane) [IC 95%]	110 [88-NA]	148 [NA-NA]	

Tableau 20 : Caractéristiques et évolution des patients selon la présence ou non d'un aspect kystique de la lésion rénale.

A



B



Figures 21 : Courbes de survie sans récurrence (A) et survie globale (B) des patients selon la présence ou non d'un aspect kystique de la lésion rénale.

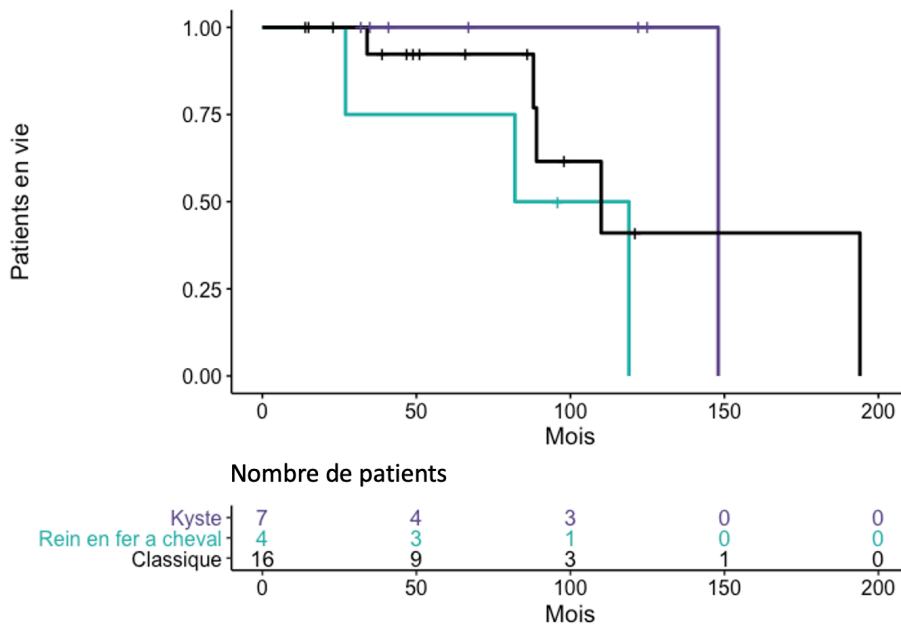


Figure 22 : Courbes de survie globale des patients selon la présence d'un aspect kystique de la lésion rénale, d'une malformation rénale en fer à cheval, ou de l'absence d'un aspect atypique en imagerie.

Discussion

Comme mentionné les travaux traitant des TNE rénales sont limités, en lien avec la rareté de la pathologie. Nous nous appuyons sur les séries de cas colligés dans ces quelques publications (92, 95, 97, 102 et 103), ainsi sur que trois études rétrospectives mono- et multicentriques américaines (93, 104 et 106). Les principales données de ces travaux sont reprises dans la figure 23.

1/ Caractéristiques descriptives de la population d'étude

Conformément à la littérature, nous n'avons pas identifié de forme familiale évocatrice d'une prédisposition génétique aux tumeurs endocrines. Il est vraisemblable que la patiente avec syndrome de Turner en mosaïque avait une prédisposition à développer une malformation rénale en fer à cheval (107).

L'âge au diagnostic objectivé dans notre travail est similaire aux données déjà publiées, qui décrivent une période diagnostique médiane autour des 5èmes-6èmes décennies. Ces données sont également cohérentes avec l'ensemble des localisations connues de TNE. Nos résultats suggèrent de plus que deux sous-groupes de patients se détachent : d'une part les patients dont la tumeur a été mise en évidence avant 45 ans et chez qui il est plus régulièrement retrouvé un aspect kystique et/ou une malformation rénale en fer à cheval. Le deuxième sous-groupe de patient est diagnostiqué à partir de l'âge de 50 ans et comporte en proportion moins d'aspect atypique en imagerie. Cette distribution bimodale de l'âge au diagnostic pourrait être un artefact lié au faible effectif, elle pourrait également refléter une tumorigénèse plus précoce lorsque les TNE sont kystiques ou associées à une malformation rénale.

Le mode de révélation de la TNE diffère entre nos résultats et ceux de la littérature. Ainsi 58% des patients décrits dans ce travail se sont vu découvrir une TNE de façon fortuite. Cette proportion est bien supérieure à celle décrite dans d'autres études où la part des patients asymptomatiques au diagnostic est généralement comprise entre 20 et 30%. Cette discordance est en partie expliquée par des différences de période diagnostique : en effet une proportion comprise entre 40 et 50% des cas décrits ont été publiés entre 1970 et 2000, alors que la quasi-totalité des patients inclus dans notre étude ont été ou sont pris en charge depuis le début du 21^{ème} siècle. Les performances diagnostiques des examens d'imagerie étaient donc différentes et la détection de lésions plus petites chez des patients asymptomatiques probablement plus faible. Un argument en faveur de cette hypothèse est la taille lésionnelle médiane qui était sensiblement inférieure dans notre étude en comparaison avec les données de la littérature (60mm contre 65 à 80mm dans la littérature).

Les résultats de l'étude monocentrique récente publiée par la Mayo clinic (93) qui a repris 17 patients pris en charge entre 1997 et 2017, viennent pondérer cette conjecture, puisque dans leur série la proportion de patients asymptomatiques au diagnostic était de 12%. Les principaux symptômes retrouvés étaient des douleurs chez 59% des patients, une hématurie dans 12% et enfin un syndrome fonctionnel dans 18% des cas (flushs, diarrhée). Cependant la taille tumorale n'était pas décrite ce qui rend délicate toute comparaison.

Il n'a pas été mis en évidence de patient présentant un syndrome fonctionnel, ce qui est cohérent avec les données disponibles. Ces cas de figure sont très rarement décrits, et presque systématiquement discutables quant au caractère fonctionnel de la tumeur. Il a ainsi été rapporté un patient avec sécrétion de glucagon sans bilan d'imagerie

associé (108). Il a également été décrit des cas de syndrome carcinoïde sans certitude diagnostique puisque celui-ci a été posé par les auteurs devant la présence de symptômes non spécifiques (diarrhées, flushs) ou d'une élévation des 5 HIAA urinaires, jamais sur la combinaison de deux paramètres (93, 106). Finalement un seul cas d'hypoglycémie lié à une sécrétion ectopique d'insuline par une TNE rénale paraît avoir été correctement décrit, avec la mise en évidence de granule de sécrétion d'insuline intratumorale au plan histologique, et l'absence d'argument pour une autre localisation de TNE en TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTANOC (109).

Les résultats des explorations biologiques sont trop peu nombreux pour permettre une analyse détaillée. Un dosage de CgA devrait être systématiquement réalisé au cours de la période diagnostique, par analogie avec les autres localisations de TNE. L'interprétation du résultat doit en revanche rester prudente. Les dosages de 5HIAA étaient négatifs chez les patients métastatiques. Il est donc probable que les patients porteurs de TNE rénale ne soient pas affectés par le syndrome carcinoïde.

Dans cette recherche d'analogie avec les autres localisations de TNE au plan biologique et fonctionnel, on pourrait rapprocher les TNE rénales des formes rectales, pour lesquelles le syndrome fonctionnel reste rare et les performances de la CgA plasmatique imparfaites (110).

Comme mentionné précédemment le bilan morphologique a révélé dans notre étude des lésions rénales sensiblement plus petites que dans la littérature. La proportion de lésions kystiques, décrite dans 22% des patients dont les comptes rendus d'imagerie était disponible, est similaire à celles observées dans les travaux antérieurs, à pondérer par le faible nombre d'études disponibles. Pour le radiologue en charge de l'interprétation de ces formes kystiques, les principaux diagnostics différentiels incluent

la variante kystique du carcinome rénal à cellules claires, le néphrome kystique, le carcinome rénal multiloculaire kystique.

Nous n'avons pas mis en évidence de franche latéralisation droite ou gauche dans la répartition des lésions, ni de position préférentielle intra rénale. Également, il n'a pas été retrouvé de localisation prépondérante isthmique en cas de malformation rénale en fer à cheval comme il a pu être suggéré dans la littérature.

Les caractéristiques scannographiques des lésions rénales n'ont pas orienté sur leur nature neuroendocrine, comme le suggéraient d'ailleurs les principales revues radiologiques sur cette question (98, 111). En dehors de la description de quelques cas isolés, il n'existe pas de données concernant les performances diagnostiques de l'IRM (98, 112).

A l'instar des cas rapportés dans notre série, la fixation tumorale à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est en général intense (score 3-4 sur l'échelle de Krenning, 113). Dans notre série 5 patients ont bénéficié d'examen de TEP-TDM ¹⁸FDG et d'une imagerie des récepteurs de la somatostatine : dans 3 cas (TNE G1 comme G2) il a été mis en évidence une discordance entre les examens (¹⁸FDG+/SRS- et ¹⁸FDG-/SRS+), ce qui traduit bien l'hétérogénéité tumorale et la complémentarité de ces examens dans le bilan d'extension. De façon intéressante, un examen était positif en TEP-TDM ¹⁸F-DOPA avec des lésions ganglionnaires hyperfixantes, ce qui n'avait jusqu'à présent pas été objectivé dans les TNE rénales (114).

Ainsi, les examens de médecine nucléaire, essentiellement l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, ont été d'une grande importance pour la prise en charge thérapeutique des patients puisque dans 25% des cas ils ont permis un reclassement d'un stade localisé à une forme plus étendue. A noter que tous les patients n'ont pas

bénéficié d'une imagerie par IRM, dont les performances diagnostiques sont meilleures que le TDM pour la détection des lésions hépatiques. Le caractère hyperfixant, en SRS ou TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, est un argument en faveur de l'intérêt des analogues de la somatostatine et de la RIV dans le cadre de la prise en charge des formes avancées. Ceci est cohérent avec le caractère bien différencié de ces tumeurs (lésion G1 ou G2, valeur médiane de Ki-67 peu élevée).

Il est impossible de diagnostiquer l'ensemble des TNE rénale avant biopsie et/ou exérèse chirurgicale, même si l'imagerie des récepteurs de la somatostatine est performante pour orienter vers la nature neuroendocrine de la lésion. En effet il est évident que l'examen ne doit pas être réalisé devant chaque lésion rénale tissulaire et/ou kystique dont la fréquence est bien plus importante que les TNE rénales, avec plus de 10% de kystes rénaux observés dans la population générale (115) contre une fréquence estimée à 6.10^{-8} pour les TNE rénales (0,2% de l'ensemble des TNE dont l'incidence est de ~ 3 cas pour 100000 habitants).

En revanche la prévalence de la malformation rénale en fer à cheval est plus rare, de l'ordre de 0,02% de la population générale. Compte tenu du sur-risque connu du développement de TNE dans cette population (risque relatif 60-120) nous recommandons une imagerie des récepteurs de la somatostatine systématique dans le cadre de l'exploration de lésion rénale chez ces patients.

Aucune récurrence n'a été mise en évidence pour des tailles tumorales inférieures à 38mm. A l'inverse les patients présentant une taille supérieure à 70mm ont tous récidivé au cours du suivi. Il n'existe pas de donnée spécifique sur le sujet dans la littérature. De façon indirecte il a été rapporté une tendance, non statistiquement

significative, selon laquelle la taille tumorale supérieure à 40mm serait associée à la présence de maladie à la fin du suivi.

Les tumeurs kystiques et/ou se développant sur une malformation rénale en fer à cheval étaient sensiblement plus petites que le reste de la population (respectivement 45 et 47,5mm contre 60mm), ce qui pourrait expliquer la part plus importante des découvertes fortuites chez les patients avec tumeurs kystiques. Dans une série rapportant 12 cas de TNE avec malformation rénale en fer à cheval, la taille médiane était estimée à 60mm, avec une population un plus âgée que dans notre série (médiane 51,25 ans contre 43,5 ans) et une présentation symptomatique plus fréquente (75% contre 50% dans notre travail) (116).

Les valeurs minimales de taille tumorale pour lesquelles nous avons objectivé une extension ganglionnaire isolée et métastatique au diagnostic étaient de 25 et 35mm. Selon Romero et al. (92), le seuil de 40mm est associé à un sur risque d'extension tumorale à distance (59% contre 45% dans l'ensemble de la série).

Des adénopathies ont été mises en évidence initialement chez 34% des patients. Ce résultat est difficilement comparable avec les données de la littérature. En effet, si les séries ayant colligé des cas rapportés isolément la proportion d'extension ganglionnaire est estimée à ~35% (101), elle est beaucoup plus importante dans les trois études rétrospectives disponibles (93, 104, 106), où les fréquences oscillent entre 90 et 100%. Cette différence est explicable par un biais de centre. Les institutions ayant rapportés de façon mono- ou multicentrique leurs expériences sont des centres de références, il est donc possible que les patients à un stade avancé leur soient adressés de façon préférentielle. En ce qui concerne notre série, la majeure partie des patients n'a pas été opéré dans un CHU ou un centre de lutte contre le cancer, et n'a

été adressée dans un centre RENATEN qu'en période post opératoire, une fois que le diagnostic de TNE a été posé. De plus un curage ganglionnaire de principe n'a été réalisé que chez un tiers des patients, ce qui a fait potentiellement méconnaître un envahissement ganglionnaire à minima. On peut également critiquer la valeur de 100% obtenue dans la série du MD Anderson qui ne comportait trois patients (106). Enfin un travail énonce une fréquence d'extension ganglionnaire de 92%, correspondant à une stadification N1 chez 11 des 12 patients où le statut ganglionnaire était connu avec certitude, alors que la série entière était constituée de 21 cas colligés à partir de 5 centres : rapporté à un dénominateur égal à 21, le taux d'envahissement ganglionnaire pourrait être de 52% (103).

Dans notre étude 3 patients ont présenté une rechute ganglionnaire au cours de la surveillance, dans un délai médian de 43 mois. L'ensemble donne une fréquence d'atteinte ganglionnaire de 40% au terme d'un suivi médian de 67 mois. Il s'agissait d'adénopathies sous-diaphragmatiques, localisées au niveau du hile rénal et dans le territoire lombo-aortique.

La proportion d'extension métastatique au diagnostic, mise en évidence chez 29% des patients est cohérente avec les résultats de la littérature (Tableau 23C). Les organes concernés par la diffusion métastatique ne diffèrent pas des autres localisations de TNE, essentiellement le foie, les ganglions lymphatiques et le tissu osseux. Ce résultat est cependant étonnant, puisque le drainage rénal se fait par la veine cave et non par le système porte. On attendrait ainsi une fréquence plus élevée de localisation secondaire pulmonaire qu'hépatique à l'instar des résultats observés dans les métastases de cancer rénal à cellules claires (117). Une hypothèse est que les cellules tumorales neuroendocrines ont un tropisme particulier pour le tissu hépatique. On ne peut également exclure l'hypothèse d'un primitif digestif occulte (grêlique ?) donnant

des métastases rénales et hépatiques, cependant l'imagerie des récepteurs de la somatostatine aurait potentiellement redressé le diagnostic. Et puis, comme mentionné précédemment, l'absence de sécrétion de 5HIAA et de syndrome carcinoïde, le caractère exceptionnel des métastases rénales dans les TNE du grêle vont à l'encontre de cette hypothèse de travail.

L'étude des caractéristiques anatomopathologiques de ces tumeurs a mis en lumière une dichotomie entre les tumeurs G1 d'une part, et G2 avec un Ki-67 systématiquement supérieur à 5% lorsqu'il est réalisé. Il s'agit d'une information intéressante puisque ce résultat n'était pas disponible dans les études précédentes, si ce n'est que de façon très partielle dans (93) avec une valeur disponible dans 30% des cas, sans valeur absolue disponible : 2 cas présentaient une valeur de Ki-67 inférieure à 5%, 3 cas avaient une valeur entre 4 et 8%, un seul cas a été rapporté avec un Ki-67 supérieur à 8%. Il n'a pas été décrit de TNE bien différenciée de grade 3. Dans un second travail récemment publié le Ki-67 a été étudié chez 6 patients avec TNE rénales, avec des résultats cohérents avec notre série (118) : la valeur médiane était de 0,95% (min : 0,51%, max : 13,51%). 4 patients présentaient une valeur inférieure à 2%, les valeurs pour les deux derniers cas étaient de 8,27 et 13,51%.

De la nécrose a été décrite en proportion un peu plus fréquente que dans la littérature (40% contre ~15-25%), sans que nous puissions avancer une explication. Cet élément pourrait avoir un impact pronostique puisqu'il est retrouvé en proportion plus importante chez les patients ayant récidivé et/ou décédé, à la limite de la significativité statistique toutefois. L'impact pronostique de la nécrose est également bien documenté dans les TNE pulmonaires et pancréatiques (119, 120), son influence péjorative n'a pas été rapportés dans les formes grêliques et rectales (121). Enfin

concernant les marquages immunohistochimiques les performances imparfaites de la chromogranine A sont retrouvées, avec un marquage positif dans 65% des cas dans notre étude, cette valeur est cohérente avec les données de la littérature retrouvant une positivité de la CgA dans 65 à 97% (Tableau 23B). Les résultats concernant la synaptophysine sont également en accord avec les résultats précédemment publiés, avec 92% des marquages positifs contre 90 à 100% dans de précédents travaux.

2/ Prise en charge thérapeutique

Concernant l'intervention chirurgicale, dans notre série, la réalisation d'une néphrectomie partielle n'est pas associée à un risque supérieur de récurrence en comparaison à une néphrectomie totale, les indications de chirurgie d'épargne ou d'exérèse radicale devant bien entendu être adaptées au cas par cas. Il est difficile de définir un seuil de taille tumorale en fonction de laquelle on pourrait choisir l'étendue du geste chirurgical, comme mentionné précédemment nous n'avons pas mis en évidence de récurrence lorsque la taille tumorale était inférieure à 38mm cette valeur reste à pondérer par le faible effectif de patients.

Un geste à visée ganglionnaire a été réalisé chez 7 des 22 patients opérés, dont deux au cours d'une reprise chirurgicale, probablement en lien avec le fait que les patients ont été opérés en milieu urologique. En effet les référentiels de chirurgie oncologique rénale (122, 123) ne recommandent un curage ganglionnaire uniquement qu'en cas d'adénopathie identifiée, contrairement aux recommandations concernant les TNE pour lesquelles ce geste doit être systématique (47, 48). Cela explique aussi la prévalence élevée dans la littérature des patients avec extension ganglionnaire à 92-100% car le curage a été réalisé lorsque des adénopathies étaient mises en évidence

au bilan morphologique radiologique. En adoptant un raisonnement analogue dans notre série nous obtiendrions une fréquence d'extension ganglionnaire de 100% puisque 5 curages ont été réalisés après objectivation d'adénopathies, tous étaient positifs à l'examen anatomopathologique (les deux autres cas d'extension ganglionnaire ont été révélés par l'imagerie fonctionnelle en période post opératoire). Romero et al. (92) suggèrent la nécessité d'un geste ganglionnaire systématique, en se basant sur une série hétérogène de 56 cas. 36% des patients présentaient un envahissement ganglionnaire, parmi lesquels 43% n'ont pas rechuté près de 4 ans après intervention chirurgicale qui comportait un curage ganglionnaire. Cette pratique peut être discutée puisque dans notre étude la survie sans récurrence à 5 ans était de 55%, alors qu'une minorité de patients ont bénéficié d'un geste ganglionnaire. De plus 4 des 7 patients avec une extension métastatique au diagnostic ne présentaient pas d'évidence pour une atteinte ganglionnaire, à pondérer par l'hétérogénéité du bilan d'imagerie réalisé. Enfin les courbes de survie sans récurrence et globale ne diffèrent pas selon la réalisation ou non d'un curage ganglionnaire. Lorsque le diagnostic de TNE rénale est porté après une exérèse limitée à la loge rénale, et que le bilan d'extension, particulièrement l'imagerie fonctionnelle, évoque la présence d'adénopathies résiduelles, une reprise chirurgicale à visée ganglionnaire doit être envisagée. Dans notre série, des adénopathies résiduelles isolées en post opératoire ont été détectées chez deux patientes, elles ont bénéficié d'une deuxième intervention et n'ont pas récidivé après un suivi respectif de 35 et 67 mois.

Un curage doit donc être réalisé systématiquement en cas de cible ganglionnaire, l'intérêt d'un geste systématique, afin d'obtenir un staging précis, reste sans réponse.

Même si les données concernant les traitements des formes avancées sont éparses et concernent des effectifs faibles, des pistes thérapeutiques se dégagent. Il est à noter qu'une chirurgie des localisations secondaires, lorsqu'elle est possible, est associée à une bonne survie sans progression, en accord avec des résultats obtenus dans les TNE pancréatiques (124).

Les données concernant l'efficacité des traitements locorégionaux (chimio embolisation/radiothérapie externe) sont trop peu nombreuses pour permettre une analyse détaillée.

Le traitement par analogues de la somatostatine a été utilisé dans plus de la moitié des cas, avec une survie sans progression médiane de 13 mois équivalente à celle objectivée dans l'essai PROMID (55). Il n'a cependant pas été mis en évidence de réponse morphologique, ce qui est conforme aux données de la littérature où le taux de réponse objective sous analogues est inférieur à 5%, (125)

Une attention toute particulière doit être portée au traitement par RIV. En effet 3 des 4 patients traités en 2010 2016 et 2019 ont présenté une réponse tumorale partielle. A ce jour, deux patients ont une maladie contrôlée avec un recul de 3 mois et 37 mois, un patient a progressé après 8 mois post-RIV. Ceci laisse entrevoir un bénéfice de ce traitement, dont l'efficacité ne paraît pas liée à l'origine de la TNE (69). Le principal problème reste l'accessibilité actuelle en France du Lutathéra, actuellement remboursé uniquement aux patients pris en charge pour une TNE de l'intestin grêle.

Concernant les schémas de chimiothérapie utilisés, il ne se détache pas d'association plus efficace. On peut néanmoins noter que les deux patients ayant présenté une réponse tumorale ont bénéficié de traitement comprenant un agent alkylant (streptozotocine, dacarbazine). Ces résultats sont cohérents avec les

recommandations actuelles qui placent ces molécules dans les premières lignes de traitement de chimiothérapie (Tableau 5, 47, 48). Il est possible que l'ajout du bevacizumab améliore la survie sans progression des patients en comparaison avec les autres schémas de traitement systémique utilisés dans notre étude. Les valeurs de SSP restent néanmoins franchement inférieures à celles obtenus dans les essais thérapeutiques (10 mois contre 23 mois dans les essais BETTER (67) et (68)).

Sans attendre une réponse thérapeutique (~5% de réponse objectivée dans les essais thérapeutiques), la survie sans progression médiane obtenue sous everolimus était légèrement inférieure à celle mise en évidence dans les essais RADIANT (~12 mois, 59-61).

La « survie sans progression » prolongée obtenue chez le patient traité par cisplatine-etoposide est à interpréter comme une absence d'effet thérapeutique sur une tumeur différenciée, dont le génie évolutif n'a pas été modifié par l'administration des 6 cures de chimiothérapie et qui est restée indolente à l'arrêt de la chimiothérapie en l'absence d'autre thérapeutique antitumorale. (93 et 126). Il est bien admis par ailleurs que cette association n'a d'effet bénéfique que sur les carcinomes neuroendocrines peu différenciés et doit être évitée dans les TNE (127).

3/ Données de survie et facteurs pronostiques :

L'étude des facteurs modulant la survie sans récurrence et la survie globale est limitée par les faibles effectifs qui ne permettent pas de remplir les conditions de validité des tests statistiques. Il ne s'agit donc que de conjectures.

Il n'existe pas de données concernant les facteurs associés à une récurrence après intervention chirurgicale chez les patients pris en charge pour TNE rénale. Des rechutes à distance de la prise en charge ont été décrites à plusieurs reprises jusqu'à

7 ans après une résection jugée complète (92, 94, 128), rendant nécessaire un suivi prolongé même après exérèse complète d'une maladie en apparence localisée. Cependant dans notre expérience chez les patients ayant présenté une récurrence, la survie sans récurrence médiane était de 28 mois [17-NA].

Nos résultats suggèrent un risque de rechute plus précoce avec une SSR médiane de 60 mois et 28 mois en présence d'une tumeur classée G2 ou « carcinoïde atypique » respectivement. Ce qui est concordant avec les résultats observés dans les TNE digestives ou thoraciques où la SSR est évaluée respectivement à 45 et 22 mois. (128, 119, 129). En revanche, alors que la présence d'une extension ganglionnaire initiale augmente le risque de récurrence dans les TNE pancréatiques, grêliques et pulmonaires (130, 131, 132), dans notre population d'étude cet élément ne semble pas associé à un sur risque de récurrence, dans la limite du faible effectif. Le sexe féminin est associé à une survie sans récurrence plus longue comparée à celle des patients de sexe masculin. Ainsi 5 des 7 patients opérés ont présenté une récurrence par la suite contre 4 des 13 patients ayant également bénéficié d'une intervention chirurgicale. Ce résultat pourrait être potentiellement biaisé par l'aspect kystique de la lésion rénale, présent chez 6 des 16 patientes de la population d'étude, et qui est également associé à une meilleure survie sans récurrence. L'influence de ces deux paramètres ne peut cependant pas être vérifiée par un test statistique multivarié, les conditions de validité n'étant pas remplies.

L'âge au diagnostic n'est pas un facteur systématiquement associé à une modulation du risque de récurrence. Il est ainsi suggéré qu'un âge inférieur à 55 ans majore le risque de récurrence dans les TNE de l'intestin grêle, à l'inverse certains avancent que ce facteur n'est pas déterminant (29, 130) Les résultats de notre étude suggèrent que l'âge au diagnostic inférieur à 43 ans est associé à un risque plus important de rechute ou de

maladie résiduelle tandis que l'âge au diagnostic supérieur à 63 ans est au contraire associé à un moindre risque de récurrence. Cependant le suivi n'était pas homogène et peut biaiser cette hypothèse. Ainsi la durée médiane de suivi des patients de plus de 63 ans était de 34 mois contre 96 et 67 mois pour les patients de moins de 43 ans et ceux entre 43 et 63 ans respectivement.

Les données de survie globale de notre population ne peuvent être comparées qu'à un seul travail rétrospectif (93) dans lequel les informations sur le devenir des patients sont disponibles et le suivi suffisamment prolongé, contrairement aux séries de cas et aux deux autres études rétrospectives. Cette étude menée à la Mayo Clinic a rapporté 17 cas diagnostiqués entre 1997 et 2017 avec une durée médiane de suivi de 62 mois. La mortalité liée à l'évolution tumorale est cohérente avec celle retrouvée dans notre étude, quoique légèrement supérieure (33% contre 26% des patients de notre étude), tout comme la médiane de survie globale (143 mois contre 119). La durée de suivi était comparable (62 mois contre 74 mois dans notre étude). Ces données soulignent donc un pronostic des patients prise en charge pour TNE rénale assez proche de celui des patients suivis pour TNE du grêle (Cf Figure 8), y compris à un stade avancé, avec des valeurs de survie globale dans notre travail estimées à 3 ans, 5 ans et 10 ans à 100%, 91% et 49%. Entre l'étude de la Mayo Clinic et la nôtre, les proportions de patient n'ayant pas présenté de récurrence étaient globalement équivalentes (29% vs 33%).

Selon nos résultats tous les facteurs pronostiques avancés par Romero et al. (compte mitotique supérieur à 1, âge au diagnostic supérieur à 40 ans, extension extra rénale, statut métastatique au diagnostic, angio-invasion 92) n'ont pas eu d'influence sur la survie globale. Bien que le statut métastatique au diagnostic paraisse de moins bon

pronostic, dans notre série l'âge au diagnostic supérieur à 40 ans, le nombre de mitose supérieur à 1 et la taille de la lésion rénale supérieure à 4cm ne paraissent pas affecter péjorativement la survie globale. Le sexe féminin est associé à une meilleure survie globale dans notre série de TNE rénale, ce qui a déjà été décrit dans les études épidémiologiques issues de la base de données du SEER dans la population des 64971 patients pris en charge pour tumeur neuroendocrine entre 1973 et 2012 (26). Cependant, il est possible que dans notre série l'aspect kystique de la lésion - un critère associé également à un meilleur pronostic- soit un facteur confondant, puisqu'en effet six femmes présentaient aussi une TNE kystique et aucune d'entre elle n'est pas décédée au cours du suivi. Sur le plan histologique, les patients avec des tumeurs de grade G2 ou classées en carcinoïde atypique ont une survie médiane d'environ ~110-120 mois, inférieure à la survie médiane de 194 mois constatée en cas de tumeurs de type G1 ou classées carcinoïde typique. Ce constat est cohérent avec les données connues pour les formes digestives et thoraciques, même s'il reste à pondérer par les effectifs très faibles. A titre de comparaison, les durées de survie globale sont estimées à 160 et 120 mois dans les TNE G1 et G2 grêlique, à 140 et 60 mois dans les TNE G1 et G2 pancréatiques, à 350 et 220 mois dans les TNE G1 et G2 rectales et à 230 et 112 mois dans les TNE pulmonaires classées carcinoïdes typiques et atypiques (26). Il faut bien sûr pondérer ces données brutes par le statut TNM.

4/ Sous population avec lésions rénales kystiques et/ou malformation en fer à cheval

De façon intrigante, 25% de l'ensemble des patients présentaient une lésion rénale comportant un aspect kystique. En effet, les formes kystiques de TNE sont rares si l'on se concentre sur les localisations classiques de TNE. Elles sont ainsi essentiellement

retrouvées dans le pancréas, dans environ 10% des cas (133, 134). Il n'y a pas de lien systématique avec la maladie de Von Hippel Lindau. Ces TNE kystiques, comparés avec les formes solides, ont un meilleur pronostic en termes de survie globale.

En ce qui concerne les TNE rénales, une composante kystique a déjà été décrite dans deux séries de cas (92 et 96), avec des fréquences non négligeables de 30 et 48% respectivement. Romero et al. observent une extension métastatique dans 4 des 15 cas décrits dans la littérature (26,7%), sans mortalité liée à l'évolution tumorale. Ces tumeurs sont en effet d'excellent pronostic, puisque 6 des 7 patients de notre série sont toujours en vie, le seul patient décédé étant l'unique homme ayant présenté un contingent kystique. De plus 5 des 6 patientes n'ont pas présenté de récurrence après intervention chirurgicale. Ces résultats sont concordants avec le fait que les tumeurs étaient principalement de bas grade (G1 dans 57%).

Nous avons observé une fréquence de patients porteur de malformation rénale en fer à cheval similaire à celle observée dans la littérature.

Sur le plan pronostique les données disponibles sont peu nombreuses. Une première étude suggère que ces patients auraient un meilleur pronostic oncologique, ce résultat est à pondérer par le faible nombre de cas et le manque de recul (94). Ce travail a en partie été actualisé avec un recul médian de 36 mois obtenu chez 11 patients (116) : 8 patients n'ont pas récidivé, 3 ont présenté une rechute à une durée médiane de 48 mois, aucun n'est décédé. Romero et al. (92) considèrent que l'association est neutre en termes de survie globale. Dans notre expérience, l'âge au diagnostic est plus jeune chez ces patients en comparaison avec le reste de la population d'étude, sans modification de la présentation diagnostique, ni d'argument franc pour des différences de taille lésionnelle ou de caractéristique pathologiques. Il est à noter que trois des six

patients de notre étude présentaient une extension métastatique initiale. De plus deux des trois patients opérés ont présenté une rechute, ce qui suggère une maladie tumorale plus agressive comparée aux patients n'ayant pas de malformation rénale. Ainsi 50% des patients sont décédés (durée médiane de suivi 107 mois) contre 29% chez les patients n'ayant pas de malformation (durée médiane de suivi 58 mois), la durée médiane de survie globale reste élevée et atteint presque 10 ans.

Au total nous décrivons dans notre série trois sous-groupes de patients, définis respectivement par la présence d'une tumeur kystique, d'une malformation rénale en fer à cheval, ou de l'absence de ces atypies radiologiques.

Les patients avec tumeurs kystiques ont le meilleur pronostic, les patients avec malformation en fer à cheval ont la moins bonne survie, le dernier groupe de patient présente une survie intermédiaire qui tend à se rapprocher du groupe 'malformation rénale en fer à cheval'.

5/ Intérêt et limites de notre étude :

Le principal apport de notre travail est d'avoir rassemblé la plus grande série mondiale de patients pris en charge pour une tumeur neuroendocrine rénale, fruit de la collaboration entre les centres experts français RENATEN. Nous confirmons ainsi à une plus grande échelle une grande partie des résultats décrits dans la littérature, dans un groupe de patients plus homogène que les principales séries ayant colligés des cas publiés séparément.

Il s'agit également du premier travail ayant décrit les caractéristiques anatomopathologiques détaillées de ces tumeurs, notamment l'étude du Ki-67 et des classifications pronostiques. Nous sommes également les premiers à avoir recherché des facteurs influençant la récurrence après intervention chirurgicale.

La principale limite de l'étude reste malgré tout le faible nombre de patients inclus, qui ne permet pas une analyse statistique comparative des durées de survie et ne nous autorise qu'à formuler des hypothèses sans pouvoir les tester.

La nature rétrospective est également une limite de notre étude. Il existe en effet de nombreuses données manquantes qui limitent l'homogénéité de la population. De plus il subsiste un biais de suivi manifeste puisque la prise en charge des patients s'est étalée sur deux décennies, avec des modalités diagnostiques (dosages biologiques, examens de médecine nucléaire) et thérapeutiques qui ont évolué de façon notable depuis la fin des années 2000.

6/ Perspectives :

Après cette première étape de recueil des observations médicales, l'étude se prolonge sur le versant anatomopathologique et moléculaire. En effet, pour approfondir nos connaissances sur ces tumeurs rares, nous souhaitons analyser le matériel tumoral disponible à la recherche de biomarqueurs pouvant caractériser ces tumeurs et d'altérations génétiques somatiques qui pourraient constituer des cibles thérapeutiques.

Ainsi une relecture centralisée du matériel tumoral disponible est en cours, réalisée par le Pr Aubert et Aurélie Tilmant, interne d'anatomopathologie qui réalisera sa thèse de Médecine sur le sujet. Un complément d'exploration au moyen de la technique de Tissue Micro-Array (TMA) sera également réalisé. La recherche d'altération moléculaire sera réalisée sur le matériel tumoral disponible par la plateforme de biologie moléculaire des tumeurs solides du CHRU de Lille (Drs Descarpentries et Farchi), au moyen d'un panel OCA explorant plus de 150 gènes. Un financement dédié a été obtenu en ce sens (Bourse Fondation Santélyls 2020, 14k€).

Parmi les axes étudiés, il sera intéressant de rechercher s'il existe des marqueurs dont l'expression est différente selon la présence d'une tumeur kystique, une malformation rénale en fer à cheval, ou l'absence de ces atypiques radiologiques. De façon plus générale la mise en évidence de marqueurs corrélés à l'indolence ou l'agressivité tumorale permettra de moduler le suivi des patients.

Il sera également intéressant de rechercher l'expression tumorale de marqueurs spécifiques d'un des trois feuilletts embryonnaires endodermiques connus pour générer des cellules neuroendocrines (intestin antérieur, moyen et postérieur). En effet les grands principes de traitement des formes avancées de TNE varient selon l'origine embryonnaire des cellules neuroendocrines, de laquelle découle la localisation de la TNE. Selon les résultats l'enchaînement des séquences thérapeutiques dans les formes avancées pourraient être ainsi optimisées.

L'étude de marqueurs théranostiques, permettant de prédire l'efficacité du traitement anti tumoral, serait également d'intérêt. Dans notre travail la proportion de patients ayant vu leur volume tumoral diminuer après chimiothérapie a été quasi-nulle, avec une seule réponse observée sous streptozotocine/5-fluoro uracile. Des travaux initialement réalisés dans le contexte du glioblastome suggèrent que l'efficacité d'une chimiothérapie par agents alkylants (streptozotocine, dacarbazine ou temozolomide) serait corrélée au degré d'activité de l'enzyme MGMT. L'applicabilité aux TNE est en cours d'investigation (135, 136). Quantifier l'activité de MGMT en IHC pourrait ainsi permettre d'affiner le choix du schéma de chimiothérapie à utiliser dans les formes avancées.

Enfin la recherche de mutations sur des gènes accessibles à des thérapies ciblées au moyen de panels de séquençage nouvelle génération est une stratégie de plus en plus

utilisée (137), qui pourra être réalisé au laboratoire de biologie moléculaire du CHRU de Lille.

L'étude de la biologie de ces tumeurs serait également intéressante étant donné qu'il persiste des interrogations concernant leur origine. Les TNE digestives et thoraciques se développent à partir de cellules physiologiquement présentes au sein des différents organes, et répondant à une fonction précise. En revanche il n'a jamais été mis en évidence de cellules neuroendocrines au sein du parenchyme rénal (138). Les cellules à rénine de l'appareil juxta glomérulaire ne rentrent pas dans cette catégorie de population cellulaire.

Les hypothèses avancées pour expliquer la présence de tumeur neuroendocrine dans le rein sont multiples.

Les TNE pourraient se développer à partir d'une métaplasie digestive en lien avec une inflammation chronique, une différenciation neuroendocrine à partir de cellules souches rénales. Cette dernière hypothèse est toutefois à pondérer, puisque le rein et les cellules neuroendocrines ne partagent pas la même origine embryologique, provenant respectivement du mésoderme et de l'endoderme.

Une autre explication physiopathologique potentielle est que les TNE se développent à partir de structures tératomateuses kystiques qui se différencient en épithélium digestif et/ou respiratoire.

En ce qui concerne le sur risque majeur de TNE lié à la malformation rénale en fer à cheval, certains auteurs émettent l'hypothèse que des cellules neuroendocrines se retrouveraient « piégées » au sein du parenchyme rénal lors du développement de la malformation. D'autres avancent l'idée que la malformation en fer à cheval pourrait entraîner le développement de tératomes, desquels découleraient les TNE. Ces hypothèses, qui ne concerneraient que 30 à 40% des patients, pourraient être

explorées en recherchant l'expression de marqueurs spécifiques aux tératomes, notamment en IHC.

Une des pistes pour expliquer le développement de TNE chez le reste des patients pourrait être liées aux TNE rectales, dérivées embryologiquement du hindgut. En effet il a été mis à plusieurs reprises en évidence dans des cas de TNE rénale l'expression de la phosphatase acide prostatique (PAP), un marqueur trouvé de façon préférentielle dans les TNE rectale (139). Nous avons décrit dans notre étude des similitudes cliniques et biologique entre ces deux entités, avec l'absence de syndrome fonctionnel, les faibles performances de la CgA tant en dosage plasmatique qu'en IHC, un comportement relativement indolent. Certains auteurs avancent donc l'hypothèse qu'une anomalie au cours du développement embryonnaire entrainerait la présence de cellules neuroendocrines rectales au sein du parenchyme rénal, faisant le lit d'une TNE ultérieurement. A travers notre travail nous apportons cependant un contre argument important à cette hypothèse, puisque la proportion de TNE localisée était de 50% dans notre série, alors qu'elle est habituellement de plus de 90% dans les formes rectales.

Nous prévoyons également de collaborer avec l'équipe du Pr Lefebvre de l'unité Inserm U1239/Université de Rouen, afin de réaliser des marquages explorant la voie Sonic hedgehog. Cette voie de signalisation est régulièrement dérégulée dans les malformations rénales en fer à cheval (140), et des travaux suggèrent également des anomalies dans les TNE (141).

Enfin l'étude moléculaire permettra d'évaluer la présence ou non de mutations récurrentes et de comparer les résultats avec l'étude de Krystina et al. dédiée aux formes rénales ainsi qu'au reste de la littérature concernant les autres localisations (95).

A

Reference	Année de publication	n	Nombre de cas originaux et repris	Âge moyen au diagnostic	Fer à cheval/Téatome (en %)	Symptômes/Incidentalome (en %)	Syndrôme carcinoïde n (%)	Autre Sd fonctionnel n (%)	5 HIAA positifs n (%)	Imagerie récepteurs de la somatostatine positive
97	2005	43	1 + 42	50 (23-79)	25/9,1	79,5/20,5	6 (13,5)	X	X	X
92	2006	56	0 + 56	49 (12-68)	17,8/14,3	71,4/28,6	4 (7,1)	4 (7,1)	3/21 (14,3)	X
104	2007	21	21	52 (27-78)	19/X	43/57	0	X	X	X
103	2013	26	1 + 25	48 (29-75)	34/7,6	70/30	0	X	X	X
95	2013	29	0 + 29	50 (29-75)	28,5/7	75,9/24,6	0	X	X	X
106	2014	3	3	53 (43-56)	1 cas/X	100/0	0	X	1 cas	1 cas (octroscanner)
102	2017	90	1 + 89	51 (12-76)	21/13	77/23	0	1 Syndrome de Cushing	X	X
93	2019	17	17	47 (21-82)	24/X	88/12	3(18)	X	X	8 cas (octroscanner + TEP-TDM Ga68 DOTATOC)

B

Reference	Année de publication	n	Nombre de cas originaux et repris	Téatome/Kyste/Calcification (en %)	Nécrose (en %)	Mitoses/Ki-67 (pour 10 champs)/(en %)	CgA/Synapto/NSE (en %)
97	2005	43	1 + 42	9,1/48,8/30,2	25,6	X/X	X/X/X
92	2006	56	0 + 56	14,3/30,8/26,5	12,2	83% 0 mitose ou "rare"	97,2/100/93,5
104	2007	21	21	X/X/24	0	90% entre 0 et 2 mitoses/X	65/90/X
103	2013	26	1 + 25	7,6/X/33	15	96% entre 0 et 2 mitoses/X	68/96/90 (Données connues pour 11 patients)
95	2013	29	0 + 29	7/X/39	17	96% entre 0 et 2 mitoses/X	X/X/X
106	2014	3	3	X/X/X	0	X/X	100/100/100
102	2017	90	1 + 89	13/23,6/9,7	16	X/X	X/X/X
93	2019	17	17	X/X/X	X	X/ < 5% : n = 2 4-8% : n = 3, > 8 : n = 1 (Données connues pour 6 patients)	X/X/X

C

Reference	Année de publication	n	Nombre de cas originaux et repris	Taille lésion rénale (cm)	Stade localisé au diagnostic (en %)	N+/M+ (en %)	Chirurgie (Primitif/Curage) (en %)	Suivi (en mois)
97	2005	43	1 + 42	7,2 (1,5-21)	77,3	18,2/18,2	100/X	27,6 (3-48)
92	2006	56	0 + 56	8,4 (1,5-30)	54,4	36,4/34,5	100/X	34 (2-168)
104	2007	21	21	6,4 (2,6-17)	8	92/58	90,8/85,7	37 (3-180)
103	2013	26	1 + 25	6,5 (2-16)	53	34/27	88/X	19,1 (1-74)
95	2013	29	0 + 29	6,76 (2,2-14,5)	?	34/24	93/X	20 (3-74)
106	2014	3	3	4,3 (4-5)	0	100/33	100/X	66 (52-139)
102	2017	90	1 + 89	7,39 (1-21)	55	27/33	X	18 (0,4-168)
93	2019	17	17	X	8	92/29	94/82	62

D

Reference	Année de publication	n	Nombre de cas originaux et repris	Evolution (en %)	Traitements additionnels Réponse tumorale identifiée	Décès liés à l'évolutivité tumorale (en %)
97	2005	43	1 + 42	4 cas de récurrence (9,1)	X	4 (7%), survie moyenne : 27,6 mois
92	2006	56	0 + 56	15 cas (55) de progression métastatique	X	4 (7,4), survie moyenne inconnue
104	2007	21	21	5 cas de progression métastatique	0	1 cas, survie 8 mois
103	2013	26	1 + 25	1 cas de progression hépatique	0	1 cas, survie 11 mois
95	2013	29	0 + 29	1 cas de progression hépatique	0	2 (7,6%) : survie médiane 19,5 mois
106	2014	3	3	2 cas de progression métastatique	0	0
102	2017	90	1 + 89	5 cas de récurrence (5,5)	0	3 (3%), survie médiane : 28 mois
93	2019	17	17	10 cas de récurrences sur 14 patients opérés	Une réponse sous analogues de la somatostatine-everolimus	35%, survie médiane : 143 mois

Figures 23 : Synthèse des principales études réalisant des séries de cas de TNE rénales ou colligeant le ou les nouveaux cas du centre confrontés aux cas déjà publiés. A : Caractéristiques initiales des patients. B : Résultats anatomopathologiques. C : Extension tumorale et intervention chirurgicale. D : Évolution au cours du suivi et réponse tumorale aux traitements systémiques.

N+ : extension ganglionnaire, M+ : extension métastatique.

Conclusion

Au travers de ces 27 cas, nous avons colligé la plus grande série mondiale de patients pris en charge pour une TNE rénale, grâce aux réseaux RENATEN et CARARE. Ceci autorise une analyse homogène des observations rassemblées sur une période de 25 années, pour permettre une vision actualisée de ces tumeurs, avec une description sémiologique adaptée à la terminologie moderne (classification OMS 2017/ENETS). Il en ressort que ces tumeurs sont sporadiques et non fonctionnelles, G1 ou G2, en majorité asymptomatique et découvertes sur un syndrome de masse en cas de symptômes. Il existe deux pics de survenue : dès la quatrième décennie dans des formes kystiques et/ou associées à une malformation rénale en fer à cheval, à partir de la 6^{ème} décennie pour les formes sans atypie radiologique. Le bilan d'extension doit comporter une imagerie des récepteurs de la somatostatine (TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTATOC de préférence). Les formes localisées au diagnostic représentent 50% des patients. Il existe une extension ganglionnaire isolée et métastatique à distance dans 21% et 29% des cas.

Ces TNE présentent un potentiel de croissance lentement évolutif et un bon pronostic à long terme avec des durées médianes de survie sans récurrence et survie globale estimées à 102 mois et 119 mois. Nous formulons l'hypothèse que les facteurs pronostiques ayant un impact péjoratif sur la survie sans récurrence sont l'âge, le sexe masculin, le grade tumoral (selon la classification digestive ou thoracique) et le caractère kystique de la TNE. Les facteurs ayant un impact bénéfique sur la survie globale sont le sexe féminin et le caractère kystique de la TNE ; sans surprise, l'extension métastatique initiale a, quant à elle, un rôle péjoratif.

L'aspect kystique et la présence d'une malformation rénale en fer à cheval modulent l'histoire clinique des patients : les formes kystiques sont les moins agressives, les

tumeurs développées sur rein en fer à cheval sont au moins aussi agressives que les tumeurs ne présentant pas d'atypie radiologique.

A un stade avancé, la possibilité d'un traitement par RIV est intéressante. Une caractérisation anatomopathologique et moléculaire plus fine permettra de dégager des facteurs pronostiques complémentaires et de nouvelles cibles thérapeutiques.

Bibliographie

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology*. 2008 Jan 1;9(1):61–72.
2. Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, Bakhti M. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*. 2017 Aug 15;144(16):2873–88.
3. Noguchi M, Sumiyama K, Morimoto M. Directed Migration of Pulmonary Neuroendocrine Cells toward Airway Branches Organizes the Stereotypic Location of Neuroepithelial Bodies. *Cell Reports*. 2015 Dec;13(12):2679–86.
4. Gehart H, van Es JH, Hamer K, Beumer J, Kretzschmar K, Dekkers JF, et al. Identification of Enteroendocrine Regulators by Real-Time Single-Cell Differentiation Mapping. *Cell*. 2019 Feb;176(5):1158-1173.e16.
5. Cuny T, de Herder W, Barlier A, Hofland LJ. Role of the tumor microenvironment in digestive neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2018 Nov;25(11):R519–44.
6. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol*. 1907;1:425–432.
7. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):707–12.
8. Alexandraki K, Angelousi A, Boutzios G, Kyriakopoulos G, Rontogianni D, Kaltsas G. Management of neuroendocrine tumors of unknown primary. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Dec;18(4):423–31.
9. Klimstra DS, Kloppell G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.16
10. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Sep;10(9):1243–60.

11. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2007 Sep 25;451(4):757–62.
12. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010 Jun;456(6):595–7.
13. Travis WD, Giroux DJ, Chansky K, Crowley J, Asamura H, Brambilla E, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Inclusion of Broncho-Pulmonary Carcinoid Tumors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2008 Nov;3(11):1213–23.
14. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, ICGC Breast Cancer Consortium, ICGC MMML-Seq Consortium, ICGC PedBrain, Alexandrov LB, Nik-Zainal S, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013 Aug;500(7463):415–21.
15. Mafficini A, Scarpa A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Reviews.* 2019 Apr 1;40(2):506–36.
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011 Mar;144(5):646–74.
17. Walenkamp A, Crespo G, Fierro Maya F, Fossmark R, Igaz P, Rinke A, et al. Hallmarks of gastrointestinal neuroendocrine tumours: implications for treatment. *Endocrine-Related Cancer.* 2014 Dec;21(6):R445–60.
18. Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, Boora GK, Metge F, Kipp BR, et al. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest.* 2013 Jun 3;123(6):2502–8.
19. Mitsuhashi K, Yamamoto I, Kurihara H, Kanno S, Ito M, Igarashi H, et al. Analysis of the molecular features of rectal carcinoid tumors to identify new biomarkers that predict biological malignancy. *Oncotarget [Internet].* 2015 Sep 8 [cited 2020 Mar 22];6(26). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/4294>
20. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretić L, Seidel D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun.* 2014 May;5(1):3518.

21. Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative, Scarpa A, Chang DK, Nones K, Corbo V, Patch A-M, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017 Mar;543(7643):65–71.
22. Simbolo M, Mafficini A, Sikora KO, Fassan M, Barbi S, Corbo V, et al. Lung neuroendocrine tumours: deep sequencing of the four World Health Organization histotypes reveals chromatin-remodelling genes as major players and a prognostic role for *TERT*, *RB1*, *MEN1* and *KMT2D*: Molecular landscape of lung neuroendocrine tumours. *J Pathol*. 2017 Mar;241(4):488–500.
23. Lepage C. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. 2004 Apr 1;53(4):549–53.
24. 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. *JCO*. 2008 Jun 20;26(18):3063–72.
25. Crona J, Skogseid B. GEP- NETS UPDATE: Genetics of neuroendocrine tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016 Jun;174(6):R275–90.
26. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335.
27. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. 2013;20:7.
28. Bhosale P, Shah A, Wei W, Varadhachary G, Johnson V, Shah V, et al. Carcinoid tumours: predicting the location of the primary neoplasm based on the sites of metastases. *Eur Radiol*. 2013 Feb;23(2):400–7.
29. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocrine-Related Cancer*. 2013 Apr;20(2):187–96.
30. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016 Feb;30(1):21–48.
31. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201–11.
32. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic

Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2011 Mar;40(1):111–34.

33. d'Herbomez M, Coppin L, Bauters C, Rouaix-Emery N, Carnaille B, Do Cao C. Biomarkers of neuroendocrine tumors. *Annales de biologie clinique*. 2016 Nov;74(6):669–79.

34. Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, St. Peter J, et al. Chromogranin A and Neuron-Specific Enolase as Prognostic Markers in Patients with Advanced pNET Treated with Everolimus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Dec;96(12):3741–9.

35. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):38–61.

36. 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.

37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.

38. Sundin A. Novel Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018 Sep;47(3):505–23.

39. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Sep 20;34(10):1617–26.

40. Deroose CM, Hindie E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taieb D, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016 Dec 1;57(12):1949–56.

41. Lussey-Lepoutre C, Hindié E, Montravers F, Detour J, Ribeiro M-JS, Taïeb D, et al. The current role of 18F-FDOPA PET for neuroendocrine tumor imaging. *Médecine Nucléaire*. 2016 Feb;40(1):20–30.

42. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*. 2017 Mar 13;189(10):E398–404.

43. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsniwski P, Beco V de, Aide N, et al. Can Fluorodihydroxyphenylalanine PET Replace Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Digestive Endocrine Tumors? *J Nucl Med*. 2006 Jan 9;47(9):1455–62.
44. Ezziddin S, Adler L, Sabet A, Poppel TD, Grabellus F, Yuce A, et al. Prognostic Stratification of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms by 18F-FDG PET: Feasibility of a Metabolic Grading System. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Aug 1;55(8):1260–6.
45. Hofman MS, Hicks RJ. Changing Paradigms with Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Discovery Medicine*. 2012 Jul 26;14(74):71–81.
46. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, et al. High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation. *Journal of Nuclear Medicine*. 2014 Nov 1;55(11):1786–90.
47. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Digestive and Liver Disease*. 2020 Mar;S1590865820300797.
48. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*. 2015 Aug;26(8):1604–20.
49. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125–38.
50. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71.
51. Fine C, Roquin G, Terrebbonne E, Lecomte T, Coriat R, Do Cao C, et al. Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). *United European Gastroenterology Journal*. 2019 Oct;7(8):1102–12.

52. Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, Scoazec J-Y, Guillaud O, Saurin J-C, et al. Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2016 Aug 5;48(11):979–86.
53. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172–85.
54. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Reviews*. 2020 Apr 1;41(2):bnz004.
55. Rinke A, Müller 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. *JCO*. 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
56. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224–33.
57. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, Mansoor W, Mazieres J, Do Cao C, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017 Dec;18(12):1652–64.
58. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low- to Intermediate-Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a Phase II Study. *JCO*. 2008 Sep 10;26(26):4311–8.
59. Yao JC, Bohas CL, Cutsem EV, Capdevila J, Tomassetti P, Haas T, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011;10.
60. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch 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. *The Lancet*. 2011 Dec;378(9808):2005–12.

61. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2016 Mar;387(10022):968–77.
62. 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. *New England Journal of Medicine*. 2011 Feb 10;364(6):501–13.
63. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, Fogelman DR, Hess KR, Malinowski P, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015 Jun;16(6):695–703.
64. Xu J, Shen L, Zhou Z, Li J, Bai C, Chi Y, et al. Efficacy and safety of surufatinib in patients with well-differentiated advanced extrapancreatic neuroendocrine tumors (NETs): Results from the randomized phase III study (SANET-ep). *Annals of Oncology*. 2019 Oct 1;30:v911.
65. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère 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. *European Journal of Cancer*. 2014 Dec;50(18):3098–106.
66. Mityr E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruzsniowski 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. *European Journal of Cancer*. 2014 Dec;50(18):3107–15.
67. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125–35.
68. Strosberg JR, Wolin EM, Chasen BA, Kulke MH, Bushnell DL, Caplin ME, et al. First update on overall survival, progression-free survival, and health-related time-to-deterioration quality of life from the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. *JCO*. 2018 May 20;36(15_suppl):4099–4099.
69. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³

Octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 15;23(16):4617–24.

70. Roquin G, Baudin E, Lombard-Bohas C, Cadiot G, Dominguez S, Guimbaud R, et al. Chemotherapy for Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours with a Ki-67 Index $\geq 10\%$: Is There a More Effective Antitumour Regimen? A Retrospective Multicentre Study of the French Group of Endocrine Tumours (GTE). *Neuroendocrinology*. 2018;106(1):38–46.

71. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–Doxorubicin, Streptozocin–Fluorouracil, or Chlorozotocin in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1992 Feb 20;326(8):519–23.

72. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III Study of Doxorubicin With Fluorouracil Compared With Streptozocin With Fluorouracil or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *JCO*. 2005 Aug 1;23(22):4897–904.

73. Delaunoy Th, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin J-C, Duvillard P, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2004 Mar;40(4):515–20.

74. de Mestier L, Walter T, Brixi H, Evrard C, Legoux J-L, de Boissieu P, et al. Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracil-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses. *Neuroendocrinology*. 2019;108(4):343–53.

75. 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.

76. Chatzellis E, Angelousi A, Daskalakis K, Tsoli M, Alexandraki KI, Wachuła E, et al. Activity and Safety of Standard and Prolonged Capecitabine/Temozolomide Administration in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2019;109(4):333–45.

77. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. *The Oncol [Internet]*. 2020 Jan [cited

78. Girot P, Baudin E, Senellart H, Bouarioua N, Hentic O, Guimbaud R, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in advanced well-differentiated digestive neuroendocrine tumors: A multicenter national retrospective study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). *JCO*. 2019 May 20;37(15_suppl):4104–4104.
79. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, Scoazec JY, Souquet PJ, Dussol AS, et al. Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*. 2016 Jun;96:68–73.
80. 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.
81. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice: GEMOX or Alkylating Agents for NETs? *Cancer*. 2015 Oct 1;121(19):3428–34.
82. 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. *Digestive and Liver Disease*. 2011 Nov;43(11):912–6.
83. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–23.
84. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2443–54.
85. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018 Mar 23;359(6382):1350–5.
86. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, Grande E, Delord J-P, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res*. 2020 Jan 24;1078-0432.CCR-19–3014.

87. Berdelou A, Boige V, Arfi-Rouche J, Malka D, Ederhy S, Izzedine H, et al. Not All Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumour Will Benefit from All Approved or Recommended Therapeutic Options: A Real-Life Retrospective Study. *Neuroendocrinology*. 2017;105(1):26–34.
88. Adams JR, Ray D, Willmon R, Pulgar S, Dasari A. Living With Neuroendocrine Tumors: Assessment of Quality of Life Through a Mobile Application. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 2019 Nov;(3):1–10.
89. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *European Journal of Cancer*. 2013 Jul;49(11):2565–78.
90. Cheymol C, Abramovici O, Do Cao C, Dumont A, Robin Y-M, El Hajbi F, et al. Tumeurs neuroendocrines primitives du sein : mythe ou réalité ? Une revue de la littérature. *Bulletin du Cancer*. 2018 Apr;105(4):431–9.
91. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):934–59.
92. Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarrett TW. Primary Carcinoid Tumors of the Kidney. *Journal of Urology*. 2006 Dec;176(6):2359–66.
93. McGarrah PW, Westin GFM, Hobday TJ, Scales JA, Ingimarsson JP, Leibovich BC, et al. Renal Neuroendocrine Neoplasms: A Single-center Experience. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2019 Dec;S1558767319303544.
94. Krishnan B, Truong D, Saleh G, Sirbasku D, Slawin KM.. Horseshoe Kidney is Associated With an Increased Relative Risk of Primary Renal Carcinoid Tumor. *Journal of Urology*. 1997 Jun 1;157(6):2059–66.
95. Omiyale AO, Venyo AK-G. Primary Carcinoid Tumour of the Kidney: A Review of the Literature. *Advances in Urology*. 2013;2013:1–11.
96. Pivovarcikova K, Agaimy A, Martinek P, Alaghebandan R, Perez-Montiel D, Alvarado-Cabrero I, et al. Primary renal well-differentiated neuroendocrine tumour (carcinoid): next-generation sequencing study of 11 cases. *Histopathology*. 2019 Jul;75(1):104–17.
97. Shurtleff BT, Shvarts O, Rajfer J. Carcinoid Tumor of the Kidney: Case Report and Review of the Literature. :5.

98. Lamb L, Shaban W. Primary renal carcinoid tumor: A radiologic review. *Radiology Case Reports*. 2014;9(2):923.
99. Mufarrij P, Varkarakis IM, Studeman KD, Jarrett TW. Primary renal carcinoid tumor with liver metastases detected with somatostatin receptor imaging. *Urology*. 2005 May;65(5):1002.
100. McCaffrey JA, Macapinlac HA. Carcinoid tumor of the kidney The use of somatostatin receptor scintigraphy in diagnosis and management. *Urologic Oncology*. 2000;4.
101. Aung PP, Killian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. *Human Pathology*. 2013 May;44(5):873–80.
102. Kuba MG, Wasserman A, Vnencak-Jones CL, Bridge JA, Gellert L, Hameed O, et al. Primary Carcinoid Tumor of the Renal Pelvis Arising From Intestinal Metaplasia: An Unusual Histogenetic Pathway? 2017;9.
103. Korkmaz T, Seber S, Yavuzer D, Gumus M, Turhal NS. Primary renal carcinoid: Treatment and prognosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013 Sep;87(3):256–64.
104. Hansel DE, Epstein JI, Berbescu E, Fine SW, Young RH, Chevillie JC. Renal Carcinoid Tumor: A Clinicopathologic Study of 21 Cases: *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007 Oct;31(10):1539–44.
105. Yordanova A, Mayer K, Essler M, Ahmadzadehfar H. Successful Repeated Peptide Receptor Radionuclide Therapies in Renal Neuroendocrine Tumor With Osseous Metastasis: *Clinical Nuclear Medicine*. 2016 Dec;41(12):977–9.
106. Teegavarapu PS, Rao P, Matrana M, Cauley DH, Wood CG, Tannir NM. Neuroendocrine Tumors of the Kidney: A Single Institution Experience. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2014 Dec;12(6):422–7.
107. Flynn MT, Ekstrom L, Arce MD, Costigan C, Hoey HM. Prevalence of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatric Nephrology*. 1996 Aug 5;10(4):498–500.
108. Gleeson MH, Bloom SR, Polak JM, Henry K, Dowling RH. Endocrine tumour in kidney affecting small bowel structure, motility, and absorptive function. *Gut*. 1971 Oct;12(10):773–82.

109. Ramkumar S, Dhingra A, Jyotsna V, Ganie MA, Das CJ, Seth A, et al. Ectopic insulin secreting neuroendocrine tumor of kidney with recurrent hypoglycemia: a diagnostic dilemma. *BMC Endocr Disord*. 2014 Dec;14(1):36.
110. Koenig A, Krug S, Mueller D, Barth PJ, Koenig U, Scharf M, et al. Clinicopathological hallmarks and biomarkers of colorectal neuroendocrine neoplasms. Ahmad A, editor. *PLoS ONE*. 2017 Dec 12;12(12):e0188876.
111. McKeown D, Nguyen G, Rudrick B, Johnson M. Carcinoid of the kidney: radiologic findings. *American Journal of Roentgenology*. 1988 Jan;150(1):143–4.
112. Bernabé Durán M, Molinero MM, Briceño-García E, Vicente-Romo J. Tumor carcinoide renal primario. *Radiologia*. 2010 Mar 1;52(2):167–70.
113. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2002 Apr;32(2):84–91.
114. Gauthé M, Lièvre A, Alberini J-L. Primary Neuroendocrine Tumor in a Horseshoe Kidney With Positive ¹¹¹In-Pentetreotide Somatostatin Receptor Scintigraphy and Negative ¹⁸F-DOPA PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015 Nov;40(11):e516.
115. Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y. The Natural History Of Simple Renal Cysts. *The Journal of Urology*. 2002 Jan; 167: 21-23.
116. Motta L, Candiano G, Pepe P, Panella P, Galia A, Aragona F. Neuroendocrine Tumor in a Horseshoe Kidney. *Urol Int*. 2004;73(4):361–4.
117. Gong J, Maia MC, Dizman N, Govindarajan A, Pal SK. Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian Journal of Urology*. 2016 Oct;3(4):286–92.
118. Kim B, Kim H-S, Moon KC. Primary renal well-differentiated neuroendocrine tumors: report of six cases with an emphasis on the Ki-67 index and mitosis. *Diagn Pathol*. 2019 Dec;14(1):12.
119. Demir R, Pohl J, Agaimy A, Peros G, Perrakis A, Merkel S, et al. Necrosis and Angioinvasion Predict Adverse Outcome in Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Curative Surgical Resection: Results of a Single-Center Series. *World J Surg*. 2011 Dec;35(12):2764–72.

120. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, et al. Recurrence of Pulmonary Carcinoid Tumors After Resection: Implications for Postoperative Surveillance. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Oct;96(4):1156–62.
121. Mestier L de, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. *Endoscopy*. 2013 Dec;45(12):1039–46.
122. Bensalah K, Albiges L, Bernhard J-C, Bigot P, Bodin T, Boissier R, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en Urologie*. 2018 Nov;28(12):S3–31.
123. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology*. 2019 May;75(5):799–810.
124. Yuan C, Wang J, Xiu D, Tao M, Ma Z, Jiang B, et al. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):244–9.
125. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *IJMS*. 2019 Jun 22;20(12):3049.
126. Rodríguez-Covarrubias F, Gómez X, Valerio JC, Lome-Maldonado C, Gabilondo F. Carcinoid tumor arising in a horseshoe kidney. *Int Urol Nephrol*. 2007 Jun 14;39(2):373–6.
127. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Annals of Oncology*. 2013 Jan;24(1):152–60.
128. Pape U, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, et al. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):256–65.
129. Genç CG, Falconi M, Partelli S, Muffatti F, van Eeden S, Doglioni C, et al. Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2467–74.
130. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Fave GD, Bettini R, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: Lymph node ratio and Ki67 are

predictors of recurrence after curative resections. *European Journal of Cancer*. 2012 Jul;48(11):1608–15.

131. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, Dominguez-Tinajero S, Ruszniewski P, Samalin E, et al. Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: A retrospective French multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. 2011 Oct;43(10):828–33.

132. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, et al. Recurrence of Pulmonary Carcinoid Tumors After Resection: Implications for Postoperative Surveillance. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Oct;96(4):1156–62.

133. Gaujoux S, Tang L, Klimstra D, Gonen M, Brennan MF, D'Angelica M, et al. The outcome of resected cystic pancreatic endocrine neoplasms: A case-matched analysis. *Surgery*. 2012 Apr;151(4):518–25.

134. Koh Y-X, Chok A-Y, Zheng H-L, Tan C-S, Goh BKP. A systematic review and meta-analysis of the clinicopathologic characteristics of cystic versus solid pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery*. 2014 Jul;156(1):83-96.e2.

135. Hegi ME, Hamou M-F, de Tribolet N, Kros JM, Mariani L, Mirimanoff RO, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005;7.

136. Lemelin A, Barritault M, Hervieu V, Payen L, Péron J, Couvelard A, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) status in neuroendocrine tumors: a randomized phase II study (MGMT-NET). *Digestive and Liver Disease*. 2019 Apr;51(4):595–9.

137. Trédan O, Wang Q, Pissaloux D, Cassier P, de la Fouchardière A, Fayette J, et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfilER trial. *Annals of Oncology*. 2019 May;30(5):757–65.

138. Guy L, R. Bégin L, L. Oligny L, B. Brock G, Chevalier S, G. Aprikian A. Searching for an intrinsic neuroendocrine cell in the kidney. *Pathology - Research and Practice*. 1999 Jan;195(1):25–30.

139. Murali R, Kneale K, Lalak N, Delprado W. Carcinoid Tumors of the Urinary Tract and Prostate. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:14.

140. Tripathi P, Guo Q, Wang Y, Coussens M, Liapis H, Jain S, et al. Midline signaling regulates kidney positioning but not nephrogenesis through Shh. *Developmental Biology*. 2010 Apr;340(2):518–27.

141. Fendrich V, Waldmann J, Esni F, Ramaswamy A, Mullendore M, Buchholz M, et al. Snail and Sonic Hedgehog activation in neuroendocrine tumors of the ileum. *Endocrine-Related Cancer*. 2007 Sep;14(3):865–74.

AUTEUR : Nom : Chevalier

Prénom : Benjamin

Date de soutenance : 05/06/2020

Titre de la thèse : Tumeurs neuroendocrines rénales : caractérisation clinique et anatomopathologique d'une série rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : *Endocrinologie*

DES + spécialité : *Endocrinologie, Diabète, Maladies Métaboliques*

Mots-clés : tumeurs neuroendocrines, rein, malformation fer à cheval, kyste

Résumé :

Contexte

Les tumeurs neuroendocrines de localisation rénale sont des formes rares de TNE, pour lesquelles peu de données sont disponibles. Leur prise en charge n'est pas codifiée et se calque sur celles des formes digestives.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'évolution des patients pris en charge pour une TNE rénale bien différenciée. Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques tumorales des TNE rénales ainsi que les modalités de leur prise en charge.

Méthode

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, multicentrique, colligeant les cas pris en charge dans les centres experts français des réseaux RENATEN et CARARE entre 1995 et 2019.

Résultats

27 patients ont été inclus, l'âge médiane était de 52 ans, le sex ratio H :F de 0,69. 22% présentaient une malformation du rein en fer à cheval, un aspect kystique de la lésion rénale a été décrit dans 26% des cas. 58% des patients étaient asymptomatiques au diagnostic, 42% présentaient un syndrome tumoral, aucun cas de syndrome fonctionnel n'a été rapporté. La taille tumorale médiane était de 60mm. Une extension ganglionnaire isolée a été mise en évidence chez 5 patients (20%), des localisations métastatiques à distance dans 7 cas (29%) dont 4 cas sans atteinte ganglionnaire. La proportion de TNE G1 et G2 était équivalente, aucun cas de TNE G3 bien différencié. 33% des patients ont présenté une récurrence après intervention chirurgicale. Un tiers des patients est décédé, un tiers est en vie avec maladie persistante, un tiers n'a pas présenté de récurrence au cours du suivi. Les durées médianes de survie sans récurrence et de survie globale étaient respectivement de 102 mois et 119 mois. Le statut métastatique au diagnostic est péjoratif, à l'inverse des formes kystiques qui sont plus indolentes.

Conclusion

Les TNE rénales sont sporadiques et non fonctionnelles. Elles présentent un potentiel de croissance lentement évolutif et un bon pronostic à long terme, tout en ayant une extension extra rénale dans 50% des cas. L'aspect kystique et la présence d'une malformation rénale en fer à cheval modulent l'histoire clinique des patients de façons bénéfiques et péjoratives respectivement. A un stade avancé la possibilité d'un traitement par RIV est intéressante. Une caractérisation anatomopathologique et moléculaire plus fine pourrait permettre de dégager de nouveaux facteurs pronostiques et cibles thérapeutiques.

Composition du Jury :

Président : Pr Vantighem

Assesseurs : Pr Carnaille, Pr Aubert, Dr Cardot-Bauters

Directeur de thèse : Dr Do Cao