

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Performances de l'échoendoscopie bronchique dans le
diagnostic des tumeurs neuroendocrines pulmonaires**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2020 à 14 heures
Au Pôle Formation
Par Emmanuel FARDEAU

JURY

- **Président :**
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
 - **Assesseurs :**
Monsieur le Professeur Alexis CORTOT
Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC
Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN
 - **Directeur de thèse :**
Monsieur le Docteur Clément FOURNIER
-

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Performances de l'échoendoscopie bronchique dans le
diagnostic des tumeurs neuroendocrines pulmonaires**

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2020 à 14 heures
Au Pôle Formation
Par Emmanuel FARDEAU

JURY

- **Président :**
Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL
 - **Assesseurs :**
Monsieur le Professeur Alexis CORTOT
Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC
Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN
 - **Directeur de thèse :**
Monsieur le Docteur Clément FOURNIER
-

PLAN

INTRODUCTION	p. 5
I- <u>GÉNÉRALITÉS</u>	p. 7
1) Les tumeurs carcinoïdes	p. 7
2) Les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules	p. 9
3) Echo-endoscopie bronchique	p. 11
II- <u>MATÉRIELS ET MÉTHODES</u>	p. 15
III- <u>RÉSULTATS</u>	p. 17
1) Caractéristiques cliniques	p. 17
2) Diagnostics EBUS-PTBA	p. 18
3) Diagnostics ultérieurs	p. 19
4) Contextes diagnostiques	p. 22
IV- <u>DISCUSSION</u>	p. 25
CONCLUSION	p. 33
BIBLIOGRAPHIE	p. 35
INDEX DES ABREVIATIONS	p. 41

INTRODUCTION

Les tumeurs neuro-endocrines sont un ensemble hétérogène de cancers pouvant se développer aux dépens de n'importe quel organe. Elles partagent toutefois des caractéristiques communes à savoir qu'elles dérivent de cellules de phénotype neuro-endocrine et qu'elles partagent l'expression de marqueurs de celles-ci, à savoir la synaptophysine et la chromogranine A.

Elles diffèrent toutefois par leurs caractéristiques histologiques, leur agressivité, leur production hormonale et leur profil génomique.

Dans le système respiratoire, les tumeurs neuro-endocrines représentent 20% de l'ensemble des cancers pulmonaires (1). Elles sont divisées en 4 catégories : les tumeurs carcinoïdes typiques (faible grade de malignité), les tumeurs carcinoïdes atypiques (grade de malignité intermédiaire), les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules et les carcinomes neuro-endocrines à petites cellules (haut grade de malignité). Moins de 10% d'entre elles sont responsables de syndrome paranéoplasiques tels que le syndrome de Cushing (sécrétion d'ACTH) ou le syndrome carcinoïde (sécrétion de sérotonine) (2).

Le cancer bronchique à petites cellules est la forme la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs neuro-endocrines bronchiques. Il est fortement corrélé au tabagisme. Par sa présentation initiale souvent métastatique et son pronostic très sombre, sa prise en charge diagnostique et thérapeutique est particulière et ne sera pas traitée ici.

Pour les autres types tumoraux, et en particulier les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques, l'apparition d'adénopathie hilare et/ou médiastinale est relativement fréquente tout en représentant un tournant défavorable dans la maladie (3)(4).

Un diagnostic histologique de certitude est donc indispensable, notamment en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale. Historiquement, l'examen de référence était la médiastinoscopie, qui reste le « gold-standard » (5).

La ponction transbronchique à l'aiguille guidée par echoendoscopie linéaire (EBUS-PTBA) représente une alternative intéressante dans ce contexte.

I- GÉNÉRALITÉS

1) Les tumeurs carcinoïdes

Epidémiologie

Les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques sont des tumeurs rares représentant 1 à 2% des tumeurs bronchiques primitives. Leur incidence est comprise entre 0,2 à 2/100000/an (6). Leur prévalence est en augmentation depuis 30 ans probablement du fait de leur meilleure connaissance et de l'amélioration des performances diagnostiques (7). Ce sont les tumeurs bronchiques les plus fréquentes chez les enfants et les adolescents (8) mais elles peuvent survenir à tous les âges de la vie avec un âge moyen de découverte entre 40 et 60 ans (9).

Les carcinoïdes typiques sont en moyenne 9 fois plus fréquentes que les carcinoïdes atypiques (4). Il n'y a pas de facteurs favorisants réellement identifiés.

5% des patients présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 présentent des tumeurs carcinoïdes bronchiques (principalement des carcinoïdes typiques). Cette pathologie génétique à transmission autosomique dominante entraîne des néoplasies au niveau des organes à sécrétion exocrine (10). Du fait de la fréquence élevée d'atteinte des parathyroïdes, la recherche d'une hyperparathyroïdie doit être systématique en cas de découverte d'une tumeur carcinoïde..

Clinique

La dyspnée, la toux chronique, les pneumopathies post-obstructives récurrentes ou l'hémoptysie sont les principales manifestations cliniques des tumeurs carcinoïdes

(11). Toutefois si elles présentent une localisation plus périphérique, elles peuvent se révéler pauci ou asymptomatique (30 à 50% des cas).

Imagerie

Le scanner thoracique injecté est la pierre angulaire de l'imagerie des tumeurs carcinoïdes. L'aspect typique est un nodule aux contours bien défini. On observe fréquemment un rehaussement à l'injection de produit de contraste iodé (12). En cas de localisation proximale, s'y associe souvent une atélectasie. Les techniques de médecine nucléaire jouent aussi un rôle important. La scintigraphie aux analogues de la somatostatine a été l'examen de référence pendant une vingtaine d'années et plus récemment le TEP scan couplé aux analogues de la somatostatine marqués au Gallium 68 apporte un bénéfice net en spécificité notamment pour les carcinoïdes typiques. Une étude testant le 18-FDG pour le diagnostic d'adénopathies médiastinales n'a pas conclu à son efficacité (13) et ce traceur doit être réservé aux suspicions de néoplasies disséminées en cas de négativité des imageries aux récepteurs de la somatostatine.

Anatomopathologie

Le diagnostic de certitude dans le cadre d'une suspicion de néoplasie neuro-endocrine bronchique ne peut être qu'histologique. Par ailleurs, l'anatomopathologie donne aussi des critères pronostics essentiels. Les tumeurs carcinoïdes ont une morphologie neuro-endocrine avec une architecture organoïde associant des aspects insulaires, trabéculaires ou des pseudo-rosettes. En immunohistochimie, elles expriment la chromogranine A, la synaptophysine, NCAM/CD-56 ainsi que les cytokératines comme les tumeurs épithéliales.

En revanche elles n'expriment que rarement le TTF-1.

- La différence entre les tumeurs carcinoïdes typiques est proposée comme telle dans la classification OMS de 2015 (14) :

Carcinoïdes typiques : tumeurs de plus de 0,5 cm de bas grade de malignité avec un index mitotique inférieur à 2 mitoses pour 2 mm² et sans nécrose tumorale.

- Carcinoïdes atypiques : tumeurs de grade intermédiaire avec un index mitotique de 2 à 10 mitoses pour 2 mm² et/ou une nécrose focale.

L'utilisation du Ki-67 n'est pas encore répandue en pratique courante comme pour les tumeurs neuro-endocrines digestives mais pourrait être utile pour stratifier les tumeurs carcinoïdes typiques en deux groupes de pronostic différents (15) ou de distinguer les tumeurs carcinoïdes du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules ou du carcinome bronchique à petites cellules (16)

2) Les carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules

Epidémiologie

Les cancers neuro-endocrines à grandes cellules sont des tumeurs rares qui représentent 15% des tumeurs neuro-endocrines et 3% de l'ensemble des cancers bronchiques (18). Il est souvent diagnostiqué chez des hommes de plus de 60 ans. Un tabagisme est retrouvé dans 80% des cas (19). Son pronostic est proche de celui du cancer bronchique à petites cellules.

Clinique

Il est souvent de localisation centrale. La maladie est fréquemment découverte au stade IV et la diffusion métastatique concerne habituellement le cerveau, le foie et les os et des adénopathies médiastinales sont présentes dans près de la moitié des cas au diagnostic (20) .

Imagerie

Le scanner thoracique injecté, associé au TEP-scanner au 18-FDG et à une imagerie cérébrale, représentent le bilan d'imagerie du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules. Ce bilan ne diffère en aucun cas de celui du cancer bronchique non à petites cellules.

Anatomopathologie

L'architecture du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules est une prolifération organoïde, palissadique, trabéculaire ou en rosettes évocatrices d'une différenciation neuro-endocrine. Il existe de larges et fréquentes plages de nécroses et l'index mitotique est élevé. La distinction entre le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et le cancer bronchique à petites cellules peut être ardue avec toutefois des signes distinctifs comme la taille des cellules, leur forme polygonale, la visibilité des nucléoles, l'aspect vésiculeux de la chromatine et la présence de phénomène d'Azzopardi. Le diagnostic du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules nécessite obligatoirement une confirmation du caractère neuro-endocrine par immunohistochimie (au moins un des trois marqueurs neuro-endocrines spécifiques doit être exprimé : chromogranine A, synaptophysine, NCAM/CD56). Si un seul de ces marqueurs est exprimé, il doit l'être par au moins 50% de la population cellulaire.

Environ 50% des carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules expriment le TTF1 (2). Il existe des variants combinés avec d'autres carcinomes bronchiques.

3) Echo-endoscopie bronchique

Généralités

L'écho-endoscopie bronchique représente une des plus grandes avancées diagnostiques en pneumologie. C'est une technique qui s'est développée à partir du début des années 2000. Il existe deux techniques disponibles : la mini-sonde radiale permettant de réaliser des prélèvements bronchiques distaux et les ponctions transbronchiques médiastinales ou parenchymateuses à l'aiguille échoguidées par échoendoscope linéaire (EBUS-PTBA) (21). Les champs d'application sont vastes : diagnostic et *staging* des cancers broncho-pulmonaires avec recherche possible des mutations activables (22), diagnostic de métastases de cancers extra-thoraciques (23), de pathologies inflammatoires (sarcoïdose) ou infectieuses (tuberculose). Le service rendu au patient est important puisqu'il permet d'éviter un geste plus invasif comme une médiastinoscopie dans de très nombreux cas. Il y a également un gain médico-économique (24).

L'échoendoscope linéaire se compose d'un vidéobronchoscope avec un canal opérateur et d'une sonde d'échographie linéaire. L'exploration de l'arbre bronchique au-delà des bronches segmentaires, voire lobaires n'est pas possible en raison du diamètre relativement important et de la moins bonne définition vidéo que pour les vidéobronchoscopes standards. Un ballonnet rempli de sérum physiologique est appliqué sur la sonde linéaire à l'extrémité de l'appareil pour améliorer la transmission des ultrasons. L'introduction se fait par voie buccale, et l'opérateur se

place derrière la tête du malade. En appliquant l'extrémité contre la paroi trachéale ou bronchique, il est possible de repérer les zones d'intérêt (aire ganglionnaire, vaisseau, tumeur) vues sur le scanner ou l'imagerie métabolique.

Un mode doppler permet d'identifier aisément les vaisseaux et de suspecter la malignité d'un ganglion (21).

La technique nécessite un entraînement important. L'examen est réalisable en ambulatoire, soit sous anesthésie locale avec éventuellement une sédation par midazolam, soit sous anesthésie générale, avec intubation, ou masque laryngé.

Diagnostic d'adénopathies médiastinales

L'EBUS-PTBA a tout d'abord montré sa supériorité en terme de *staging* face au TDM thoracique et au TEP-TDM pour des patients avec cancer pulmonaire opérable avec une sensibilité, spécificité et pourcentage de diagnostic du cancer respectivement de 92,3%, 100% et 98% (25). Puis la technique a été transposée à la problématique du diagnostic des masses médiastinales ou proches de l'arbre trachéo-bronchique. Une étude coréenne a permis de mettre en évidence une sensibilité et une précision diagnostique de respectivement 97,2% et 97,6% chez des patients avec une forte suspicion de cancer bronchique de diagnostic difficile où des techniques alternatives avaient échoué à apporter un diagnostic ou bien étaient impossibles à réaliser (26). Une étude rétrospective japonaise s'est intéressée aux masses médiastinales d'origine inconnue et a permis de retrouver une performance diagnostique de 93,6% et de modifier les prises en charge dans 80% des cas (27). Toutefois, cela avait été un échec pour la seule tumeur neuro-endocrine de l'étude.

Positionnement du Problème

L'objectif de notre étude est d'analyser rétrospectivement de manière descriptive, en raison du manque de données disponibles sur le sujet, les performances de l'EBUS-PTBA pour le diagnostic des tumeurs carcinoïdes bronchiques et des carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules.

II- MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique visant à étudier la performance de l'EBUS-PTBA dans le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines bronchiques avec atteinte ganglionnaire médiastinale.

Pour cela, nous avons recueilli les données de quinze cas consécutifs de suspicion de tumeur neuro-endocrine avec atteinte médiastinale ayant bénéficié d'une EBUS-PTBA dans le service d'Endoscopie Respiratoire du CHU de Lille entre le 03/06/2010 et le 03/12/2019. La ponction transbronchique à l'aiguille guidée par echoendoscopie linéaire était réalisée soit pour un diagnostic d'adénopathies médiastino-hilaires, soit dans le cadre d'un *staging* ganglionnaire.

Les données sont issues d'un fichier de données du service déclaré auprès du Correspondant Informatique et Libertés du CHRU de Lille sous la référence DEC16-167.

Les données recueillies pour chaque patient sont : l'âge, le sexe, la date de l'intervention, le contexte clinique, la présence d'autres lésions à la date de l'intervention, les résultats des examens d'imagerie et de médecine nucléaire réalisés, le nombre de ponctions réalisées, le type d'anesthésie sous lequel l'intervention s'est déroulée et le diagnostic anatomopathologique de l'EBUS-PTBA ainsi que celui sur pièce opératoire ou sur une autre ponction. Il n'y avait pas de facteurs d'exclusion.

L'EBUS-PTBA était réalisé par des pneumologues interventionnels entraînés à la technique (selon les recommandations ERS/ATS) (28). Les procédures étaient réalisées avec des échoendoscopes Olympus® (Olympus®BF-UC 160F et Olympus®BF-UC 180F avec processeur échographique EU-ME1 et EU-ME2).

Le geste se déroulait soit sous anesthésie générale soit sous anesthésie locale avec sédation légère par Midazolam par voie intraveineuse. Le prélèvement aspiré par l'aiguille était placé directement dans une solution de transport contenant un mucolytique et un hémolytique (Cytolyt®). L'analyse cytologique était réalisée via la méthode de cytologie en couche mince ThinPrep® et/ou colorée selon la méthode de Papanicolaou puis l'analyse immunohistochimique était réalisée sur la micro-biopsie. Il n'y avait pas de procédure de type « ROSE = Rapid On Site Evaluation ». Des statistiques descriptives étaient réalisées pour décrire la population de patients et les performances diagnostiques de l'EBUS-PTBA.

III- RÉSULTATS

1) Caractéristiques cliniques

Dans le service d'endoscopie respiratoire du CHU de Lille entre juin 2010 et décembre 2019, nous avons recensé quinze cas de tumeurs neuro-endocrines avec atteinte médiastinale qui ont bénéficié d'une exploration par EBUS-PTBA. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le **Tableau 1** ci-dessous

Tableau 1) Caractéristiques des patients

CARACTÉRISTIQUES	NOMBRE
SEXE	
<i>M</i>	7 (47%)
<i>F</i>	8 (53%)
ANESTHÉSIE	
<i>GÉNÉRALE</i>	5 (33%)
<i>LOCALE</i>	10 (67%)
ADÉNOPATHIES	
<i>N0</i>	4 (27%)
<i>N1</i>	1 (7%)
<i>N2</i>	8 (53%)
<i>N3</i>	2 (14%)
LATÉRALITÉ TUMEUR PRINCIPALE	
<i>POUMON DROIT</i>	11 (63%)
<i>POUMON GAUCHE</i>	3 (20%)
<i>MÉDIASTINALE</i>	1 (7%)
LOCALISATION TUMEUR PRINCIPALE	
<i>CENTRALE</i>	6 (40%)
<i>PÉRIPHÉRIQUE</i>	6 (40%)
<i>GANGLIONNAIRE</i>	2 (13%)
<i>MÉDIASTINALE</i>	1 (7%)

Par ailleurs, l'âge moyen des patients lors de l'examen était de 60 ans ; le nombre moyen de ponction par site était de 3,2. L'EBUS-PTBA était à visée diagnostique dans quatorze cas et pour un *staging* dans un seul cas. Les lésions étaient hyperfixantes au TEP scan dans 100% des cas. Les données concernant une scintigraphie aux analogues de la somatostatine ou un TEP au Gallium étaient disponibles pour 11 patients et on retrouvait une hyperfixation pour neuf d'entre eux (82%). Aucun des patients ne présentait de NEM-1.

2) Diagnostics EBUS-PTBA

Le diagnostic anatomopathologique après EBUS-PTBA peut être divisé en quatre catégories :

- « Carcinoïde typique ou atypique » : on ne peut trancher entre une tumeur neuro-endocrine de bas grade ou de grade intermédiaire.
- « Carcinoïde atypique » : Tumeur neuro-endocrine de grade intermédiaire.
- « Carcinoïde atypique ou carcinome neuro-endocrine à grandes cellules » : on ne peut trancher entre une tumeur neuro-endocrine de grade intermédiaire ou de haut grade.
- « Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules ou carcinome neuro-endocrine de grade III » : On ne peut trancher entre les deux types de tumeur neuro-endocrine de haut grade.

Ces résultats sont résumés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2) Diagnostics histologiques après EBUS-PTBA

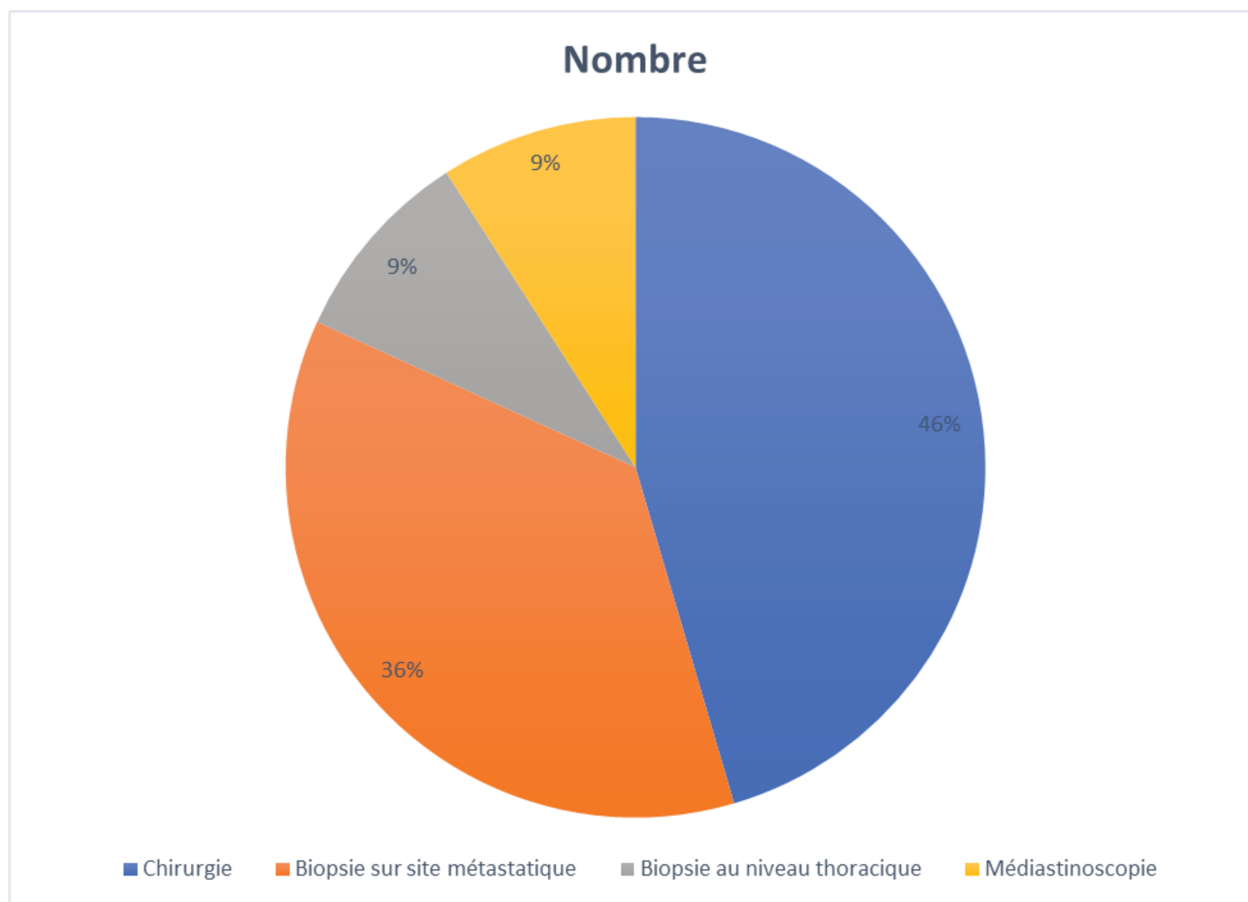
<i>Diagnostic</i>	<i>Nombre</i>
<i>Carcinoïde typique ou atypique</i>	10 (67%)
<i>Carcinoïde atypique</i>	2 (13%)
<i>Carcinoïde atypique soit carcinome neuro-endocrine de haut grade</i>	2 (13%)
<i>Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules ou carcinome neuro-endocrine de grade III</i>	1 (7%)

3) Diagnostics complémentaires

Pour onze patients une histologie complémentaire était obtenue. Pour cinq d'entre eux une chirurgie d'exérèse à visée curative était réalisée et l'analyse reposait sur la pièce opératoire et pour les six autres une confirmation histologique des résultats de l'EBUS était jugée nécessaire en raison de résultats estimés douteux ou d'évolutions métastatiques secondaires. Elles étaient réalisées par biopsies sur un site métastatique pour quatre patients, par d'autres biopsies au niveau thoracique pour un patient et par médiastinoscopie pour un patient comme expliqué dans la figure 1.

Chez les quatre derniers patients, on prenait la décision d'un traitement par analogues de la somatostatine ou par une chimiothérapie cytotoxique en raison de la diffusion métastatique et/ou de la précarité de l'état général.

Figure 1) Méthodes utilisées pour obtention d'un diagnostic anatomopathologique complémentaire



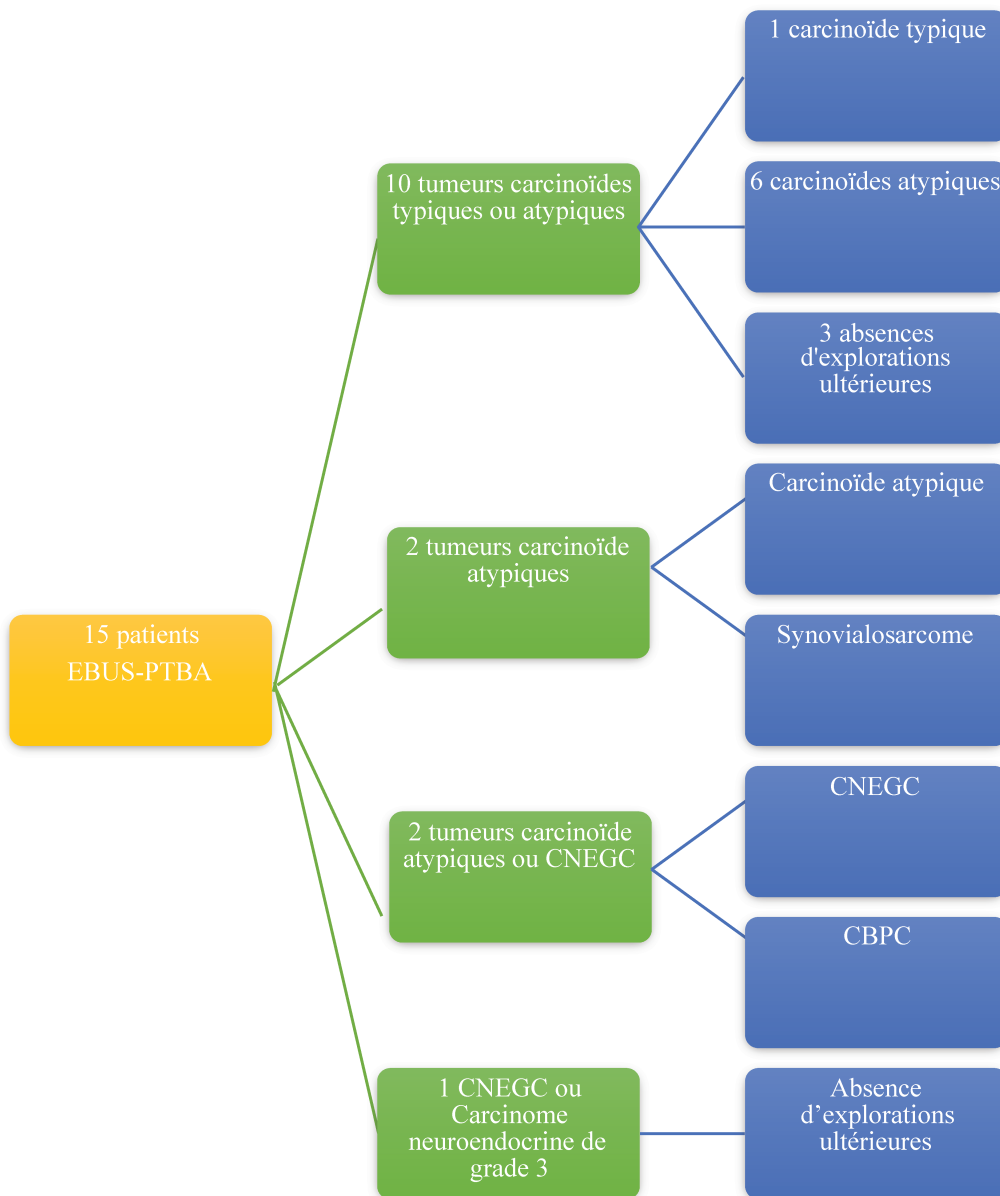
Les diagnostics complémentaires peuvent se classer comme tels :

Tableau 4) Diagnostics anatomopathologiques complémentaires

Diagnostic	Nombre
Carcinoïde typique	1 (9%)
Carcinoïde atypique	7 (64%)
Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules	1 (9%)
Carcinome neuro-endocrine à petites cellules	1 (9%)
Synovialosarcome	1 (9%)

La présentation des résultats est résumée dans la **Figure 2**.

Figure 2) *Diagnostics histologiques en fonction de la technique de prélèvement*



- En vert, le diagnostic histologique obtenu par EBUS
- En bleu, l'éventuel diagnostic ultérieur

Nous pouvons mettre en évidence que dans 13 cas sur 15 (87%), l'EBUS-PTBA permet de faire un diagnostic d'une tumeur neuro-endocrine pulmonaire pouvant amener à une prise en charge locale et/ou systémique.

On ne retrouvait pas de complication majeure post-EBUS -PTBA (saignement, pneumothorax, médiastinite...) nécessitant une intervention additionnelle.

4) Contextes diagnostiques

Il existait plusieurs contextes diagnostiques chez les quinze patients explorés.

Dans huit cas, nous étions en présence d'une masse ou d'un nodule pulmonaire associé à des adénopathies hyperfixantes.

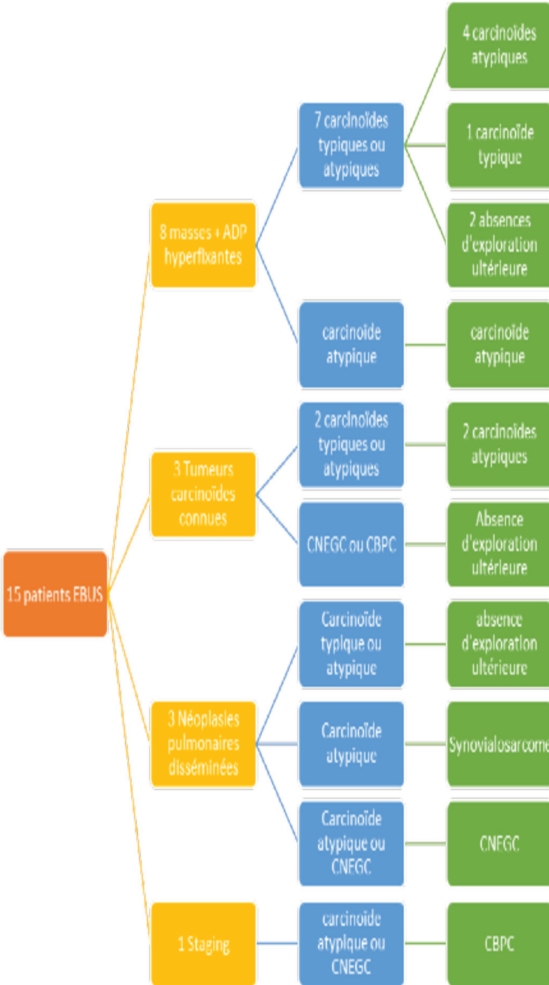
Dans trois cas, nous avons un antécédent de tumeur carcinoïde connu avec des adénopathies hyperfixantes.

Dans trois cas, nous avons un aspect de néoplasie pulmonaire disséminée sans diagnostic.

Dans un cas, un diagnostic de cancer bronchique avait été fait à la biopsie bronchique et la patiente nous était adressée pour *staging*.

Ces différentes présentations cliniques sont intégrées aux données histologiques dans la **Figure 3**.

Figure 3) Diagnostics histologiques en fonction de la présentation clinique



IV - DISCUSSION

Cette étude observationnelle rétrospective et monocentrique portait sur un petit nombre de patients. Cependant, la rareté de ce type de tumeur et l'absence de publication sur ce sujet font que les données restent pertinentes et nous permettent de tirer des conclusions de l'étude de cette série de patients.

Les résultats obtenus nous autorisent à soulever de nombreuses problématiques inhérentes au diagnostic des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires. Dans 13 cas sur 15 (87%), le résultat après l'EBUS-PTBA ne parvient pas à choisir entre deux diagnostics. Il ne permet pas de trancher entre un carcinoïde typique et un carcinoïde atypique (10 cas) ou entre un carcinoïde atypique et un carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (2 cas) ou entre un carcinome neuro-endocrine à grandes cellules ou un carcinome neuro-endocrine à petites cellules (1 cas).

Si on se base sur la présentation clinique initiale, on peut remarquer que lorsque la problématique est le diagnostic d'une masse ou d'un nodule associé à des adénopathies suspectes sans lésions secondaires alors le diagnostic est dans tous les cas une tumeur carcinoïde typique ou atypique. Dans la situation d'une tumeur carcinoïde connue avec suspicion de récurrence, nous avons dans deux cas une histologie de carcinoïde atypique ce qui correspond à l'évolution clinique de cette tumeur bien plus à même de récidiver que le carcinoïde typique (29) et dans un cas, une tumeur neuro-endocrine de haut grade mais le diagnostic initial de tumeur carcinoïde typique à la biopsie bronchique ne semblait pas correspondre aux données cliniques du patient et dans ce cas l'EBUS-PTBA a permis d'entreprendre un traitement par chimiothérapie cytotoxique. Dans le cadre d'une tumeur d'origine pulmonaire métastatique, nous retrouvons trois entités cliniques très différentes avec

une tumeur carcinoïde disséminée, un carcinome neuro-endocrine à grandes cellules métastatique et un synovialosarcome. Dans le cas du patient adressé pour *staging*, le diagnostic initial était celui d'un carcinome bronchique non à petites cellules et le diagnostic final était celui d'un carcinome neuro-endocrine à petites cellules. Ici, une cohabitation entre deux populations tumorales était toutefois possible du fait du lourd passé tabagique de la patiente.

Toutefois, en cas de tumeur carcinoïde typique ou atypique, d'extension loco-régionale comme dans notre série, la prise en charge chirurgicale ne diffère pas. En effet, nous avons pu mettre en évidence que l'EBUS-PTBA avait rendu un diagnostic « tumeur carcinoïde typique ou atypique » pour quatre patients avec une présentation « masse associée à des adénopathies hyperfixantes » et pour un patient avec une récurrence ganglionnaire d'une tumeur carcinoïde connue. Une prise en charge chirurgicale avait alors été mise en œuvre et avait confirmé dans quatre cas une tumeur carcinoïde atypique et dans un cas une tumeur carcinoïde typique.

Dans un cas de présentation « néoplasie pulmonaire disséminée » et dans deux cas de présentation « masse associée à des adénopathies hyperfixantes » chez des patientes âgées et comorbides, l'EBUS-PTBA a rendu un diagnostic de « tumeur carcinoïde typique ou atypique » ce qui a conduit à un traitement par analogue de la somatostatine car la prise en charge par traitement systémique des tumeurs carcinoïdes typiques ou atypiques localement avancées ou disséminées est identique (2).

Par contre, le protocole de traitement du carcinome neuro-endocrine à grandes

cellules diffère maintenant de celui du carcinome neuro-endocrine à petites cellules par l'adjonction d'une immunothérapie par atézolizumab dans le cas de ce dernier (30). De plus, la prise en charge de la tumeur carcinoïde atypique et du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules sont tout à fait différentes à tous les stades et le doute entre ces deux diagnostics ne peut pas se concevoir dans une prise en charge oncologique correcte (2). Ces cas de figure sont respectivement retrouvés une fois et deux fois dans notre étude.

Nous n'avons quasiment pas d'études auxquelles comparer nos résultats. Une seule étude (31) analysait les possibilités de diagnostic par EBUS-PTBA du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et mettait en évidence sur 471 biopsies ganglionnaires seulement neuf possibles carcinomes neuro-endocrines à grandes cellules (architecture neuro-endocrine et immunohistochimie positive) et trois suspicions de carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (architecture neuro-endocrine et immunohistochimie négative) et un diagnostic cytologique qui s'est révélé par la suite être un carcinome neuro-endocrine à petites cellules. Les conclusions étaient que l'EBUS-PTBA pouvait être utile au diagnostic histologique du carcinome neuro-endocrine à grandes cellules.

Par comparaison, les performances de l'EBUS-PTBA dans le diagnostic du cancer bronchique non à petites cellules sont déjà très établies avec une méta-analyse de neuf études et de 1066 patients qui trouvait une sensibilité de 90%, une spécificité de 99%, une valeur prédictive positive de 99% et une valeur prédictive négative de 93% (32). Pour le carcinome neuro-endocrine à petites cellules, la littérature est moins fournie mais une étude rétrospective japonaise retrouvait un rendement diagnostique de 97% mais nous pouvons noter qu'une analyse immunohistochimique n'était

réalisée que dans 21% des cas (33).

Sur la population étudiée, l'âge moyen est de 60 ans ce qui correspond à l'âge de découverte de la tumeur carcinoïde atypique (34) qui s'est révélée être le contingent majoritaire dans notre étude. De plus, nous avons décelé une légère prédominance féminine ce qui est compatible avec la répartition classique des tumeurs carcinoïdes même si pour certaines séries, nous avons retrouvé une prédominance masculine quant aux tumeurs carcinoïdes atypiques (35).

La prédominance droite dans la latéralité de la tumeur principale peut s'expliquer par l'effectif réduit de notre étude même si cette tendance a déjà été mise en évidence (11). La tumeur qui était de localisation médiastinale exclusive se révélera plus tard être un synoviosarcome, or ce type de cancer peut tout à fait se trouver dans cette région anatomique (36).

Le fait que la totalité des patients ait des lésions hyperfixantes au TEP-scanner alors que seuls 82% des patients ont des lésions hyperfixantes à la scintigraphie aux récepteurs à la somatostatine ou au TEP au 68Ga peut paraître surprenant mais cela semble s'inscrire dans le cadre de la sélection de tumeurs avec extension médiastinale pour notre étude. Ces dernières devraient logiquement être plus agressives et donc plus hyperfixantes au 18-FDG (37). Le nombre moyen de ponctions par site est de 3,2 ce qui correspond aux recommandations établies qui suggèrent un minimum de trois ponctions par site pour obtenir une sensibilité de 95,3% et une qualité de prélèvement utilisable pour l'analyse anatomopathologique dans 100% des cas (40) (41). Mais dans notre situation une augmentation du nombre de prélèvements pourrait être bénéfique afin de multiplier les différentes analyses cependant la qualité resterait elle toujours la même. Au niveau des indications, nous retrouvons une étonnante majorité de demande de diagnostic

histologique par rapport au *staging* (42). Une explication pourrait être la surreprésentation de lésions périphériques non accessibles en fibroscopie simple. En effet, le rendement de la fibroscopie souple en cas de tumeur centrale est tout à fait satisfaisant avec une sensibilité de 88% (43) et reléguerait l'EBUS-PTBA à un rôle moins prépondérant sur le plan diagnostique.

L'un des points qui paraît mettre en difficulté l'anatomo-pathologiste semble être la perte de la structure architecturale tumorale due à la petite taille des biopsies. Ce problème est récurrent pour le diagnostic des tumeurs broncho-pulmonaires et a fait l'objet de recommandations conjointes de l'American Thoracic Society/European Respiratory Society qui préconisent en particulier d'utiliser les marqueurs immunohistochimiques neuro-endocrines dès la suspicion de différenciation neuro-endocrine sans attendre une éventuelle confirmation morphologique (44). Afin de réduire le risque de mauvaise classification, il faut, dans un premier temps, donner une définition clinique précise comprenant l'âge, le sexe, l'histoire tabagique ainsi que la localisation centrale ou périphérique de la tumeur principale puis un traitement optimal du prélèvement en laboratoire de pathologie (fixation, imprégnation et inclusion en paraffine, coupe du bloc et mise sur lame et coloration). En effet, de mauvaises procédures peuvent entraîner une condensation et rétrécissement de la chromatine, un mauvais rendu des détails cytologiques et un déplacement extracellulaire du matériel hématoxyphile avec l'apparition de masses et de brins dans le stroma pouvant ainsi augmenter le risque de mauvais diagnostic (45).

Du point de vue du prélèvement, nous pourrions penser que l'augmentation de la taille de la biopsie via le diamètre de l'aiguille pourrait diminuer les artefacts de

broiement et avoir une architecture tumorale plus fidèle à la réalité. Les aiguilles les plus utilisées en pratique courante sont les 22G. Une étude d'évaluation demandée par l'American College of Chest Physician ne retrouvait pas de différence significative selon la taille des aiguilles en ce qui concerne la qualité des prélèvements et le rendement diagnostique (46). Plus récemment, des aiguilles souples de 19G avaient soulevé de grands espoirs mais leurs performances se sont révélées décevantes avec plus de prélèvements sanglants pour un rendement diagnostique comparable aux aiguilles de 22G classiques (47).

Au niveau de l'immunohistochimie, nous avons vu précédemment que les marqueurs les plus utilisés étaient la chromogranine A et le NCAM/CD56 qui sont respectivement des marqueurs cytoplasmiques et membranaires. Une des possibilités pour améliorer les performance de l'immunohistochimie serait d'utiliser des marqueurs nucléaires tels que le insulinoma-associated protein 1 (INSM1) qui colore systématiquement les différents types de tumeurs neuro-endocrines pulmonaires et qui paraît plus spécifique que les deux marqueurs cités précédemment (48). De plus, les marqueurs nucléaires sont moins à même d'être affectés par les dommages cellulaires liés à la biopsie car les noyaux demeurent souvent intacts tandis que les marqueurs cytoplasmiques et membranaires peuvent colorer des structures extracellulaires du fait de l'extravasation traumatique (49). Une autre piste qui a été bien plus étudiée est celle du Ki-67. C'est un antigène qui identifie les cellules allant de la phase G1 à la phase M et dont l'expression nucléaire est proportionnelle au nombre de mitoses (50). Cette technique semble être un excellent facteur prédictif du risque de récurrence dans les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques (51) et un seuil de Ki-67 à 20-25% aurait une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour séparer les carcinoïdes typiques et

atypiques d'une part et les carcinomes neuro-endocrines de haut grade d'autre part (52). Cette technique pourrait être associée au nombre de mitoses et à la présence de nécrose tumorale pour la classification des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires à l'instar des tumeurs neuro-endocrines gastro intestinales (53). Cependant, le principal inconvénient de cette méthode est l'hétérogénéité intra-tumorale du marquage, cette problématique peut être plus particulièrement épineuse dans le cas des biopsies. Toutefois, l'utilisation de « hotspots » pour l'analyse du marquage au Ki-67 permet d'en améliorer la reproductibilité (52)(54).

Une autre technique possible pour séparer les différentes catégories de tumeurs neuro-endocrines pulmonaires serait la biologie moléculaire. Cette technique a permis des avancées spectaculaires dans le diagnostic et le traitement de certains adénocarcinomes avec notamment les mutations EGFR, ROS1 et MET ou bien la translocation ALK-EML4 qui peuvent bénéficier de thérapies ciblées et jouissent d'un meilleur pronostic. Dans les tumeurs neuro-endocrines bronchiques, il n'y a malheureusement pas de mutations activables mais on a pu remarquer que les différents types tumoraux n'arboraient pas les mêmes mutations génétiques. Les tumeurs de haut grade comme le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules et le carcinome neuro-endocrine à petites cellules présentent plus d'altérations chromosomiques et notamment des altérations partagées avec les cancers bronchiques non à petites cellules comme la délétion chromosomique 3p qui est à mettre en relation avec les carcinogènes contenus dans le tabac (55)(56). La seule exception est la délétion 11q qui semble exister en proportion égale entre les tumeurs de bas grade et de haut grade, une des explications serait la présence du gène *MEN1* localisé en 11q13 et qui est responsable de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (57). Plus spécifiquement, au niveau des gènes suppresseurs de

tumeurs, nous pouvons remarquer que les mutations du gène *p53* sont quasiment absentes pour les tumeurs carcinoïdes (58) alors qu'elles sont presque toujours présentes pour les tumeurs neuro-endocrines de haut grade (59).

CONCLUSION

Dans cette série rétrospective de quinze patients, la performance diagnostique de l'EBUS-PTBA pour le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires est de 87%.

L'EBUS-PTBA peut contribuer au diagnostic des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires. Toutefois, cette technique, même si elle est moins invasive que la chirurgie, ne semble pas pouvoir faire la distinction entre les différents sous-types de cette catégorie de tumeurs.

En l'absence de publication antérieure sur le sujet, le bon rendement diagnostique associé à l'absence d'effets secondaires graves nous incite à proposer des études de plus grande ampleur afin de préciser le rôle de l'EBUS-PTBA dans l'algorithme de prise en charge diagnostique des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti & M. neuro-endocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. 2012;
2. Arpin DD. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. :43.
3. Kneuert PJ, Kamel MK, Stiles BM, Lee BE, Rahouma M, Harrison SW, et al. Incidence and Prognostic Significance of Carcinoid Lymph Node Metastases. *Ann Thorac Surg*. 2018 Oct 1;106(4):981–8.
4. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: Presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 1];119(6):1647–51. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/11399686/>
5. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner M V., Modlin IM. Bronchopulmonary neuro-endocrine tumors. Vol. 113, *Cancer*. 2008. p. 5–21.
6. Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J, Buxó M, Ortiz RM, Barretina P, et al. neuro-endocrine tumors: A population-based study of incidence and survival in Girona province, 1994-2004. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Jul 1];35(6). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/21840785/>
7. Pelosi G, Sonzogni A, Veronesi G, De Camilli E, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Pathologic and molecular features of screening low-dose computed tomography (LDCT)-detected lung cancer: A baseline and 2-year repeat study. *Lung Cancer* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Jul 1];62(2):202–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500208001578>
8. MK D, S K. Primary and Metastatic Lung Tumors in the Pediatric Population: A Review and 25-year Experience at a Large Children’s Hospital. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2008 [cited 2020 Jul 1];132(7). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/18605764/>
9. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D, Manzoni M, Davì M V., et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuro-endocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian Epidemiological study: The net management study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2012 Oct [cited 2020 Jul 1];35(9):817–23. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/22080849/>

10. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1 [Internet]. Vol. 103, *Cancer*. Cancer; 2005 [cited 2020 Jul 1]. p. 509–15. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/15611976/>
11. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming M V., Gal AA, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuro-endocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1998 Aug [cited 2020 Jul 2];22(8):934–44. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/9706973/>
12. Meisinger QC, Klein JS, Butnor KJ, Gentchos G, Leavitt BJ. CT features of peripheral pulmonary carcinoid tumors. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Jul 2];197(5):1073–80. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/22021498/>
13. Pattenden HA, Leung M, Beddow E, Dusmet M, Nicholson AG, Shackcloth M, et al. Test performance of PET-CT for mediastinal lymph node staging of pulmonary carcinoid tumours. Vol. 70, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2015. p. 379–81.
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. Elsevier Inc; 2015. p. 1243–60.
15. Marchevsky AM, Andrew Hendifar •, Walts AE. The use of Ki-67 labeling index to grade pulmonary well-differentiated neuro-endocrine neoplasms: current best evidence. *Mod Pathol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 30];31:1523–31. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0076-9>
16. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albin A, Bresaola E, Massa F, et al. Classification of pulmonary neuro-endocrine tumors : new insights. 6(5):513–29.
17. Pelosi G, Scarpa A, Forest F, Sonzogni A. The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors [Internet]. Vol. 10, *Expert Review of Respiratory Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2020 Aug 17]. p. 1105–21. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2017.1235975>
18. Fasano M, Corte CM Della, Papaccio F, Ciardiello F, Morgillo F. Pulmonary large-cell neuro-endocrine carcinoma from epidemiology to therapy. Vol. 10, *Journal of Thoracic Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1133–41.

19. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell neuro-endocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer* [Internet]. [cited 2020 Apr 27];17(5):121–30. Available from: <http://dx.doi.org/10,1016/j.clcc,2016.01.003>
20. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJM, Thunnissen E, Van Suylen RJ, et al. Clinical features of large cell neuro-endocrine carcinoma: A population-based overview. *Eur Respir J*. 2016 Feb 1;47(2):615–24.
21. Douadi Y, Dayen C, Lachkar S, Fournier C, Thiberville L, Ramon P, et al. Échoendoscopie endobronchique (EBUS): Le point de la question. Vol. 29, *Revue des Maladies Respiratoires*. Elsevier Masson SAS; 2012. p. 475–90.
22. Boulanger S, Delattre C, Descarpentries C, Escande F, Bouchindhomme B, Copin MC, et al. Faisabilité de la recherche de mutations EGFR et KRAS sur des prélèvements obtenus par EBUS-PTBA. *Rev Mal Respir*. 2013;30(5):351–6.
23. Tercé G, Dhalluin X, Delattre C, Bouchindhomme B, Copin MC, Ramon PP, et al. Performance diagnostique de l'EBUS-PTBA chez des patients aux antécédents néoplasiques extrapulmonaires adressés pour adénopathies médiastinales. *Rev Mal Respir*. 2013 Nov;30(9):758–63.
24. Chouaid C, Salaün M, Gounant V, Febvre M, Vergnon J-M, Jouniaux V, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for preoperative staging of non-small-cell lung cancer: Results of a French prospective multicenter trial (EVIEPEB). Lin J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 7 [cited 2020 Sep 13];14(1):e0208992. Available from: <https://dx.plos.org/10,1371/journal.pone.0208992>
25. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130(3):710–8.
26. Lee JE, Kim HY, Lim KY, Lee SH, Lee GK, Lee HS, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer*. 2010 Oct;70(1):51–6.
27. Yasufuku K, Nakajima T, Fujiwara T, Yoshino I, Keshavjee S. Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011;91(3):831–6. Available from: <http://dx.doi.org/10,1016/j.athoracsur,2010,11.032>
28. Bolliger CT, Mathur PN. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 20];19(2):356–73. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/11866017/>

29. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuro-endocrine (carcinoid) tumors: European neuro-endocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20.
30. Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2020;73.
31. Inage T, Nakajima T, Fujiwara T, Sakairi Y, Wada H, Suzuki H, et al. Pathological diagnosis of pulmonary large cell neuro-endocrine carcinoma by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Thorac Cancer* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Sep 5];9(2):273–7. Available from: [http://doi.wiley.com/10,1111/1759-7714,12576](http://doi.wiley.com/10.1111/1759-7714.12576)
32. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: A meta-analysis [Internet]. Vol. 96, *Annals of Thoracic Surgery*. 2013 [cited 2020 Sep 5]. p. 1502–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497513010485>
33. Murakami Y, Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Ryuge M, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of small cell lung cancer. *Respir Investig* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Sep 5];52(3):173–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212534513001585>
34. Sverzellati N, Silva M, editors. *The Thorax* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2020 Aug 10]. (Cancer Dissemination Pathways). Available from: <http://link.springer.com/10,1007/978-3-030-27233-3>
35. VALLI M, FABRIS GA, DEWAR A, HORNALL D, SHEPPARD MN. Atypical carcinoid tumour of the lung: a study of 33 cases with prognostic features. *Histopathology* [Internet]. 1994 Apr 1 [cited 2020 Aug 12];24(4):363–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10,1111/j,1365-2559,1994.tb00538.x>
36. Suster S, Moran CA. Primary Synovial Sarcomas of the Mediastinum. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Aug 12];29(5):569–78. Available from: <http://journals.lww.com/00000478-200505000-00001>
37. Abgral R, Leboulleux S, Siré E Dé D, Aupé A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of 18 Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography and Somatostatin Receptor Scintigraphy for High Ki67 (>10%) Well-Differentiated Endocrine Carcinoma Staging. 2011 [cited 2020 Aug 13]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/96/3/665/2596622>
38. Mejri I, Boudjemaa A, Viñas F, ... QG-R des M, 2019 undefined. Amélioration de la prise en charge par l'évaluation des pratiques: exemple de la mise en place de la sédation vigile dans une unité d'endoscopie bronchique. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Aug 12]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0761842518305011>

39. Casal RF, Lazarus DR, Kuhl K, Nogueras-gonz G, Perusich S, Green LK, et al. Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound – guided Transbronchial Needle Aspiration under General Anesthesia versus Moderate Sedation. 2015;191(7): 796–803.
40. Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration CHEST guideline and expert panel report. Chest [Internet]. 2016;149(3):816–35. Available from: [http://dx.doi.org/10,1378/chest,15-1216](http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1216)
41. Lee HS, Lee GK, Lee H-S, Kim MS, Lee JM, Hyae ;, et al. u Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Mediastinal Staging of Non-Small Cell Lung Cancer* How Many Aspirations Per Target Lymph Node Station? [cited 2020 Aug 13]; Available from: www.chestjournal.org
42. Douadi Y, Francois G, Rault I, Andrejak C, Berna P, Jounieaux V. Échobronchoscopie avec ponction transbronchique à l ' aiguille : évaluation des pratiques. Rev Mal Respir [Internet]. 2018;1–8. Available from: [http://dx.doi.org/10,1016/j.rmr,2017.01.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2017.01.011)
43. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest [Internet]. 2013;143(5 SUPPL):e142S-e165S. Available from: [http://dx.doi.org/10,1378/chest,12-2353](http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2353)
44. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification HHS Public Access. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(5):668–84.
45. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and Atypical Pulmonary Carcinoid Tumor Overdiagnosed as Small-Cell Carcinoma on Biopsy Specimens A Major Pitfall in the Management of Lung Cancer Patients.
46. Yarmus LB, Akulian J, Lechtzin N, Yasin F, Kamdar B, Ernst A, et al. Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the American College of Chest Physicians Quality Improvement Registry, Education, and Evaluation Registry. Chest. 2013 Apr 1;143(4):1036–43.
47. Chaddha U, Ronaghi R, Elatre W, Chang CF, Mahdavi R. Comparison of Sample Adequacy and Diagnostic Yield of 19- and 22-G EBUS-TBNA Needles. J Bronchol Interv Pulmonol. 2018;25(4):264–8.
48. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albin A, Bresaola E, Massa F, et al. Classification of pulmonary neuro-endocrine tumors : new insights. 6(5):513–29.

49. Pelosi G, Scarpa A, Forest F, Sonzogni A. The impact of immunohistochemistry on the classification of lung tumors [Internet]. Vol. 10, Expert Review of Respiratory Medicine. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2020 Aug 17]. p. 1105–21. Available from: [https://www.tandfonline.com/doi/full/10,1080/17476348,2017,1235975](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2017.1235975)
50. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133(4).
51. Dermawan JKT, Farver CF. The Role of Histologic Grading and Ki-67 Index in Predicting Outcomes in Pulmonary Carcinoid Tumors [Internet]. 2019. Available from: www.ajsp.com
52. Pelosi G, Rindi G, Travis WD, Papotti M. Ki-67 Antigen in Lung neuro-endocrine Tumors: Unraveling a Role in Clinical Practice. Vol. 9, *Journal of Thoracic Oncology.* 2014.
53. Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K., and Wittekind, Ch. (2010). Digestive System Tumours. In *TNM Online*, (Wiley), pp. 63–65
54. Fabbri A, Cossa M, Sonzogni A, Papotti M, Righi L, Gatti G, et al. Ki-67 labeling index of neuro-endocrine tumors of the lung has a high level of correspondence between biopsy samples and surgical specimens when strict counting guidelines are applied. *Virchows Arch.* 2017;470(2):153–64.
55. Mao L, Lee JS, Fan YH, Ro JY, Batsakis JG, Lippman S, et al. Frequent microsatellite alterations at chromosomes 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. *Nat Med* [Internet]. 1996 [cited 2020 Sep 2];2(6):682–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0696-682>
56. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Mele G, Milchgrub S, Girard L, et al. High Resolution Chromosome 3p Allelotyping of Human Lung Cancer and Preneoplastic/Preinvasive Bronchial Epithelium Reveals Multiple, Discontinuous Sites of 3p Allele Loss and Three Regions of Frequent Breakpoints 1. Vol. 60, *CANCER RESEARCH.* 1999.
57. Swarts DRA, Ramaekers FCS, Speel E-JM. Molecular and cellular biology of neuro-endocrine lung tumors: Evidence for separate biological entities. 2012;
58. Przygodzki RM, Finkelstein SD, Langer JC, Swalsky PA, Fishback N, Bakker A, et al. Analysis of p53, K-ras-2, and C-raf-1 in Pulmonary neuro-endocrine Tumors Correlation with Histological Subtype and Clinical Outcome. Vol. 148, *American Journal of Pathology.* 1996.
59. Genetics of neuro-endocrine and carcinoid tumours. in: *Endocrine-Related Cancer* Volume 10 Issue 4 (2003) [Internet]. [cited 2020 Sep 2]. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/10/4/14713256.xml>

INDEX DES ABREVIATIONS

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

EBUS-PTBA : ponction transbronchique à l'aiguille guidée par échocendoscopie linéaire

CNEGC : Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules

CBPC : Carcinome bronchique à petites cellules

TEP-scan : Tomographie par émission de positron

18-FDG : fluorodésoxyglucose marqué au [fluor 18](#)

NCAM/CD56 : Neural Cell Adhesion Molecule/cluster de différenciation 56

TTF-1 : Thyroid Transcription Factor-1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TDM : Tomodensitométrie

NEM-1 : Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1

AUTEUR : FARDEAU Emmanuel

Date de soutenance : 15 octobre 2020

Titre de la thèse : Performances diagnostiques de l'échoendoscopie bronchique dans le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires

Thèse - Médecine - Lille « 2016 »

Cadre de classement : Pneumologie

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : Tumeurs neuro-endocrines pulmonaires, EBUS-PTBA, Histologie, Performance diagnostique

Contexte : Les tumeurs neuro-endocrines pulmonaires sont un ensemble hétérogène qui représente 3 à 4% des tumeurs bronchiques. Elles se divisent en trois groupes les carcinoïdes typiques, atypiques et le carcinome neuro-endocrine à grandes cellules (CNEGC). Leur évolution loco-régionale sous forme d'adénopathie hilare ou médiastinale est fréquente et l'intérêt de la ponction transbronchique à l'aiguille guidée par échoendoscopie linéaire (EBUS-PTBA) n'a jamais été évaluée dans ce cas de figure.

Méthodes : Nous avons recueilli les données de quinze cas consécutifs de suspicion de tumeur neuro-endocrine avec atteinte médiastinale ayant bénéficié d'une EBUS-PTBA dans le service d'endoscopie respiratoire du CHU de Lille ainsi que leurs éventuelles analyses histologiques complémentaires afin de calculer la performance diagnostique de l'EBUS-PTBA.

Résultats : On n'a pas trouvé de complication majeure de l'EBUS-PTBA. Le nombre moyen de ponction par site était de 3,2. Les diagnostics posés à l'EBUS-PTBA étaient « tumeur carcinoïde typique ou atypique » dans 10 cas (67%), « tumeur carcinoïde atypique » dans 2 cas (13%), « tumeur carcinoïde atypique ou CNEGC » dans 2 cas (13%) et « CNEGC ou cancer bronchique à petites cellules (CBPC) » dans 1 cas (7%). Des données histologiques complémentaires étaient disponibles pour 11 patients, celles-ci mettaient en évidence 7 tumeurs carcinoïde atypiques (64%), 1 tumeur carcinoïde typique (9%), 1 CNEGC (9%), 1 CBPC (9%) et 1 synovialosarcome (9%). Pour les 4 autres patients, un traitement systémique a débuté en fonction des résultats de l'EBUS-PTBA. Dans 13 cas sur 15 (87%), l'EBUS-PTBA a permis de faire un diagnostic de tumeur neuro-endocrine pulmonaire.

Conclusion : Même si elle ne donne pas la possibilité pas de distinguer les différents sous types tumoraux, l'EBUS-PTBA semble une technique sûre et efficace pour le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines pulmonaires.

Composition du Jury :

Président : Professeur Arnaud Scherpereel

**Assesseurs : Professeur Alexis Cortot
Docteur Olivier Le Rouzic
Docteur Frédéric Wallyn**

Directeur de thèse : Docteur Clément Fournier