



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractérisation histologique et immunohistochimique
des tumeurs neuroendocrines bien différenciées rénales :
étude descriptive rétrospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2021 à 18 h
au Pôle Formation
par **Aurélie TILMANT ép. CUYPERS**

JURY

Président :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Assesseur :

Madame le Docteur Christine DO CAO

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT

Liste des abréviations

AKT	Protein kinase B
ATRX	Alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked
CARARE	Réseau cancers rares du rein
CD56	Cluster de différenciation 56
CD99	Cluster de différenciation 99
CDH1	Cadherin 1
CDX2	Caudal type homeobox 2 transcription factor
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CK20	Cytokératine 20
CK7	Cytokératine 7
DAXX	Death domain-associated protein 6
GTE	Groupe des tumeurs endocrines
HPF	High power field = champ à fort grossissement
INSM1	Insulinoma-associated transcriptional repressor 1
IP67	Index de prolifération selon le Ki67
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISL1	Islet 1 transcription factor
MEN1	Menin-1
MIB1	Mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1
ML1	MutL homolog 1
MMR	Mismatch Repair
MSH2	MutS Homolog 2

MSH6	MutS Homolog 6
MSI	Microsatellite inStable
MSS	MicroSatellite Stable
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NGS	Next-generation sequencing
OCA	Oncomine Comprehensive Assay
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAX8	Paired box gene 8
PDX1	Pancreatic and duodenal homeobox 1
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PMS2	PMS1 Homolog 2
PrAP	Prostatic acid phosphatase
pRB	Retinoblastoma protein
SATB2	Special AT-rich binding-sequence protein 2
SSTR2A	Somatostatine receptor 2
TET2	Ten-eleven-translocation 2
TMA	Tissue-micro-array
TNE BD	Tumeur neuroendocrine bien différenciée
TNE PD	Tumeur neuroendocrine peu différenciée
TP53	Tumor protein 53
TTF1	Thyroid transcription factor 1
WT1	Wilms' tumor 1
WT	Wild-type

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
A. TUMEURS NEUROENDOCRINES.....	2
1. <i>Définition</i>	2
2. <i>Epidémiologie</i>	2
3. <i>Biologie moléculaire</i>	4
4. <i>Clinique</i>	5
5. <i>Imagerie</i>	5
6. <i>Anatomie et cytologie pathologiques</i>	6
a) <i>Diagnostic</i>	6
b) <i>Profil immunohistochimique selon la localisation</i>	7
c) <i>Grading</i>	8
7. <i>Prise en charge</i>	9
B. TUMEURS NEUROENDOCRINES BIEN DIFFERENCIEES RENALES	10
1. <i>Epidémiologie</i>	10
2. <i>Profil clinique</i>	10
3. <i>Origine de la TNE BD rénale</i>	11
4. <i>Profil macroscopique et microscopique</i>	12
5. <i>Profil moléculaire</i>	13
6. <i>Projet RenalTEN</i>	14
OBJECTIFS	15
MATERIELS ET METHODES	16
A. RECUEIL CLINIQUE	16
B. RECUEIL DU MATERIEL HISTOLOGIQUE.....	16
C. RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	18
D. REALISATION DE TISSUE-MICRO-ARRAYS	19
E. ETUDES IMMUNOHISTOCHIMIQUES	19
F. ANALYSES STATISTIQUES	22
RESULTATS	23
A. TUMEURS PRIMITIVES	23
1. <i>Données cliniques et macroscopiques (tableau 3)</i>	23
2. <i>Données microscopiques</i>	25
a) <i>Données morphologiques (tableau 4)</i>	25
b) <i>Grade histopronostique et stadification</i>	27
c) <i>Données immunohistochimiques (tableau 6)</i>	28
(1) <i>Chromogranine A</i>	28
(2) <i>Synaptophysine</i>	28
(3) <i>CD56</i>	29
(4) <i>INSM1</i>	29
(5) <i>Islet-1</i>	29
(6) <i>Cytokératine 7</i>	30
(7) <i>Cytokératine 20</i>	31
(8) <i>CDX-2, TTF1, PAX-8</i>	31

(9) SAT-B2.....	31
(10) SSTR2A	32
(11) P53.....	32
(12) ATRX	33
(13) Système MMR.....	33
B. METASTASES	35
1. Localisation.....	35
2. Données microscopiques morphologiques.....	36
3. Données immunohistochimiques.....	37
a) Cas discordants.....	37
b) Marqueurs concordants.....	38
(1) Marqueurs neuroendocrines	38
(2) SSTR2A	38
(3) P53.....	38
(4) Système MMR.....	39
(5) PAX-8, CK 7, CK 20, TTF1, CDX2.....	39
C. DONNEES DE RECHUTE ET DE SURVIE.....	40
D. TESTS STATISTIQUES.....	41
1. Âge.....	41
2. Caractéristiques macroscopiques	41
3. Caractéristiques microscopiques morphologiques	41
DISCUSSION	42
A. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET MACROSCOPIQUES	42
B. CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES	46
C. STADIFICATION ET GRADE HISTOPRONOSTIQUE	48
D. EXTENSION, EVOLUTION, FACTEURS PRONOSTIQUES ET THERANOSTIQUES	50
E. CARACTERISTIQUES IMMUNOHISTOCHIMIQUES.....	53
F. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	55
G. PERSPECTIVES	56
CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE	60

Résumé

Contexte

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées primitivement rénales sont des tumeurs exceptionnelles, avec une centaine de cas rapportés dans la littérature. Ces tumeurs et leur évolution sont mal connues et leur prise en charge ne fait pas l'objet de recommandations. Leur physiopathologie reste incertaine car le rein ne comporte pas de cellules neuroendocrines dans l'état des connaissances actuelles.

Méthode

C'est une étude descriptive, multicentrique, rétrospective. Le matériel histologique de TNE BD rénales diagnostiquées dans notre Service ou par des pathologistes extérieurs a été collecté. Les caractéristiques cliniques et macroscopiques ont été colligées. Une relecture centralisée a permis de décrire les tumeurs sur le plan microscopique, de les grader, et d'en établir le profil immunohistochimique à l'aide de tissue-micro-arrays.

Résultats

19 TNE BD rénales et 8 métastases ont été analysées. L'âge médian au diagnostic était de 52 ans, le sex-ratio de 0,5. Aucun patient ne présentait de syndrome carcinoïde. 15,8% des patients présentaient une malformation du rein en fer à cheval. La TNE BD rénale était souvent unique, bien limitée, et sa taille médiane était de 59mm. Microscopiquement, elle présentait une morphologie endocrinoïde, avec une architecture trabéculaire prédominante. 37,5% des cas étaient de stade pT3, 6,2% de stade pT2 et 56,3% de stade pT1. Les proportions de TNE BD G1/G2 ou carcinoïdes typiques/atypiques étaient équivalentes (respectivement 56%/44% et 50%/50%). On n'observait aucun grade 3. L'étude immunohistochimique montrait une positivité pour la plupart des marqueurs neuro-endocrines, ainsi que pour SATB2 (d'intensité faible à modérée) et pour Islet-1.

Conclusion

Les TNE BD rénales sont rares, non fonctionnelles, et le diagnostic fortuit est porté par l'examen anatomopathologique. Leur morphologie est proche des autres TNE BD. Le dépassement de la capsule rénale est plus fréquent que dans les tumeurs rénales conventionnelles. Leur profil immunohistochimique évoque un profil intermédiaire ne permettant pas de les relier aux TNE de l'intestin antérieur, moyen ou postérieur. Un élargissement de notre cohorte et des données de survie exhaustives pourraient montrer des facteurs pronostiques ou valider l'application d'un grade histopronostique au sein des TNE BD rénales.

Introduction

A. Tumeurs neuroendocrines

1. Définition

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) sont définies par le fait qu'elles présentent des caractéristiques d'une part de cellules nerveuses et d'autre part de cellules endocrines. Cela se traduit par la présence de granules sécrétoires et la capacité à sécréter des produits peptidiques.

Ces tumeurs dérivent du système neuro-endocrine, ensemble de cellules dispersées au sein du corps humain qui permet de réguler les différentes sécrétions hormonales. Ces cellules, selon les organes, peuvent s'organiser de manière totalement autonome (par exemple les glandes parathyroïdes), se présenter dispersées au sein d'un organe (cellules C au sein de la glande thyroïde), regroupées au sein d'un organe (cellules B formant les îlots de Langerhans au sein du pancréas), ou dispersées le long d'un épithélium (arbre bronchique ou tractus digestif) (1–3).

Ces structures, d'un point de vue embryologique, sont pour la plupart dérivées de l'endoderme et donc de nature épithéliale. Cette notion est importante car les tumeurs neuro-endocrines conservent cette différenciation épithéliale, contrairement à d'autres tumeurs développées aux dépens de structures dérivant des crêtes neurales (1–3).

2. Epidémiologie

Bien que ces tumeurs puissent survenir dans tout organe, elles sont mieux connues et décrites sur les sites digestif et pulmonaire où elles sont les plus fréquentes, respectivement 67% et 25% parmi l'ensemble des TNE. Toutes

localisations confondues, l'âge moyen au diagnostic est d'environ 60 ans (59,9 à 62,6)(4–6). Bien que leur incidence soit en augmentation, les TNE restent des tumeurs rares. La survie des patients est longue, même à un stade métastatique. Les TNE digestives sont ainsi amenées au 2^{ème} rang en matière de prévalence après l'adénocarcinome colorectal parmi les cancers digestifs (7). Elles peuvent être sporadiques ou survenir dans le cadre de syndromes génétiques, notamment les néoplasies endocriniennes multiples ou le syndrome de Von-Hippel-Lindau (8).

La première dichotomie de ces tumeurs est faite sur le caractère différencié ou non de la lésion, et bien que les dénominations soient actuellement différentes selon les organes, nous nous dirigeons vers une uniformisation de la classification de ces tumeurs (9–11). Ce travail portera sur les TNE bien différenciées (BD). Initialement découvertes dans l'intestin grêle et appelées « carcinoïdes » en 1907, elles sont ensuite mises en évidence dans de nombreux autres organes et c'est en 1963 que Williams et Sandler proposent de classer ces tumeurs selon leur origine embryologique, à savoir les tumeurs du foregut – intestin antérieur (pulmonaires, gastriques et pancréatiques), du midgut – intestin moyen (duodéno-iléo-caecales) et du hindgut – intestin postérieur (colo-rectales), après avoir observé des différences de morphologie et de profil d'évolution clinique entre ces différents sites (12).

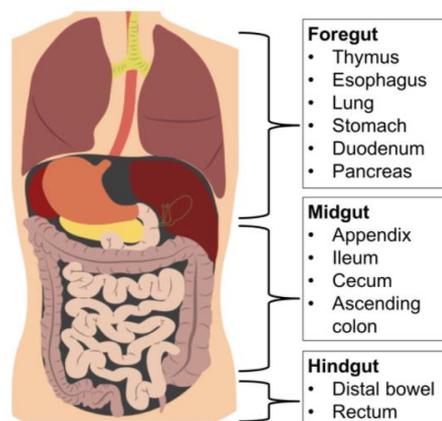


Figure 1 : Division des tumeurs neuro-endocrines bien différenciées selon leur origine embryologique (extrait de [34])

3. Biologie moléculaire

On connaît désormais mieux les anomalies moléculaires présentées par les TNE. Les TNE BD et peu différenciées (PD) présentent des altérations différentes ce qui corrobore leur séparation. Les TNE PD présentent des phénotypes instables avec une charge mutationnelle très élevée. *A contrario*, les TNE BD présentent moins de mutations ce qui en fait des tumeurs dites « stables », avec néanmoins une fréquence mutationnelle plus élevée dans les TNE BD pancréatiques par rapport aux TNE BD d'autres localisations, ce taux augmentant avec la progression de la maladie. Les oncogènes *TP53* et *pRB*, fréquemment mutés dans les TNE PD, ne le sont qu'exceptionnellement dans les TNE BD. Le gène suppresseur de tumeur *MEN1*, muté au niveau germlinal dans les tableaux familiaux de néoplasies endocriniennes multiples, est souvent le siège de mutations somatiques dans les TNE BD sporadiques, notamment les TNE BD pancréatiques. Il en est de même pour le gène *Von-Hippel-Lindau*, associé au syndrome éponyme, dont la mutation inactivatrice entraîne indirectement une surexpression de facteurs angiogéniques. La voie DAXX/ATRX, complexe responsable de la stabilisation de la chromatine, est fréquemment le siège de mutations dans les TNE BD pancréatiques et associée à un pronostic plus péjoratif. Les anomalies retrouvées dans les TNE BD sont plutôt des variations du nombre de copies des gènes ou des pertes de chromosomes. Ces altérations visent des voies récurrentes telles que la voie Wnt ou la voie PIK3/AKT/mTOR, voies régissant l'homéostasie cellulaire et dont le dérèglement promeut la cancérogénèse, dans les TNE BD pancréatiques ou iléales. Il est également mis en évidence dans les TNE BD pancréatiques et pulmonaires de fréquentes altérations des voies de méthylation de l'ADN, entraînant des anomalies de remodelage de la chromatine et ayant également un rôle dans la cancérogénèse (8–10,13–16).

4. Clinique

D'un point de vue clinique, 8,4 à 19% des TNE toutes localisations confondues sont responsables d'un syndrome carcinoïde, résultant de la production de sérotonine par les cellules tumorales (17–19). Ce syndrome peut se présenter par des flushs, une diarrhée et/ou des troubles cardiaques. Ces tumeurs sont dites « fonctionnelles ». Outre la sérotonine, plus d'une vingtaine de produits de sécrétion par les TNE sont décrits, notamment dans les TNE pancréatiques ; ces produits de sécrétion entraînent d'autres symptômes cliniques, comme des hypoglycémies dans les insulinomes, des ulcères gastriques dans les gastrinomes, etc (20). Cependant, la majorité des TNE sont « non fonctionnelles » : elles peuvent alors être révélées par un syndrome tumoral constitué de symptômes non spécifique dus à la progression locale de la tumeur (douleur, gêne respiratoire, ictère...) ou leur découverte peut être fortuite lors d'un examen d'imagerie réalisé pour une autre indication ; on parle alors d'incidentalome (8–10).

5. Imagerie

La tumeur est visible sur les examens d'imagerie standard, comme l'échographie, le scanner ou l'IRM. Cependant, la médecine nucléaire apporte une imagerie fonctionnelle exploitant l'expression des récepteurs à la somatostatine par les TNE en utilisant des analogues de la somatostatine marqués à un isotope radioactif, nettement plus spécifique que l'imagerie conventionnelle. Ainsi ont été développées la scintigraphie au pentétréotide marqué à l'Indium-111 (ou OctreoScan) et plus récemment avec de meilleurs résultats en termes de sensibilité, la tomographie par émission de positons utilisant un analogue de la somatostatine couplé au Gallium-68 (Dotatoc, Dotatate ou Dotanoc selon l'analogue utilisé) (21,22).

6. Anatomie et cytologie pathologiques

a) Diagnostic

Le diagnostic anatomo-pathologique nécessite des arguments morphologiques et immunohistochimiques. Les TNE BD, quel que soit leur siège, sont d'architecture trabéculaire, en nids, lobules ou nappes et constituées de cellules monomorphes présentant un cytoplasme éosinophile finement granuleux (correspondant aux granules sécrétoires) et un noyau arrondi à la chromatine discrètement hétérogène, poussiéreuse, dite en « poivre et sel ». Parmi les marqueurs immunohistochimiques neuro-endocrines les plus souvent utilisés, on peut citer les anticorps anti-Synaptophysine (plus sensible), anti-Chromogranine A (plus spécifique) et anti-CD56. De nouveaux marqueurs tels que l'anticorps anti-INSM1 (insulinoma-associated transcriptional repressor 1) sont disponibles et encore en cours d'évaluation (23–25). Le diagnostic requiert en général 2 marqueurs neuro-endocrines positifs mais la définition varie selon l'organe d'intérêt (8–10,26,27). Les TNE épithéliales sont positives pour l'anticorps anti-pancytokératine, permettant ainsi le diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs neuroendocrines non épithéliales comme les paragangliomes.

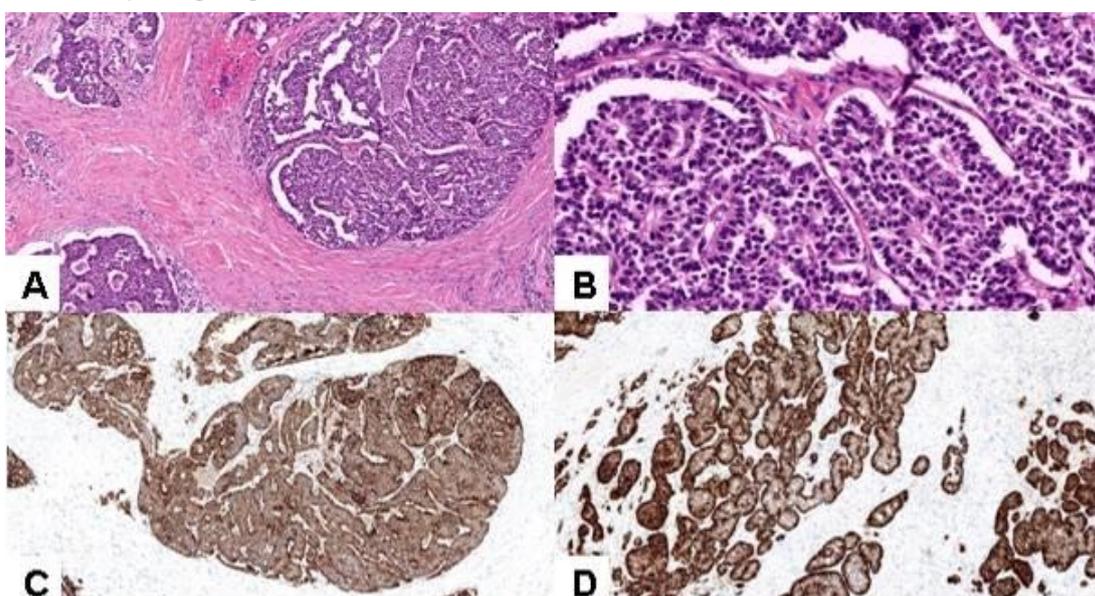


Figure 2 : TNE BD pancréatique : morphologie en HES (x20 en A, x100 en B) et marquage avec les anticorps anti-Synaptophysine (C) et anti-Chromogranine A (D)

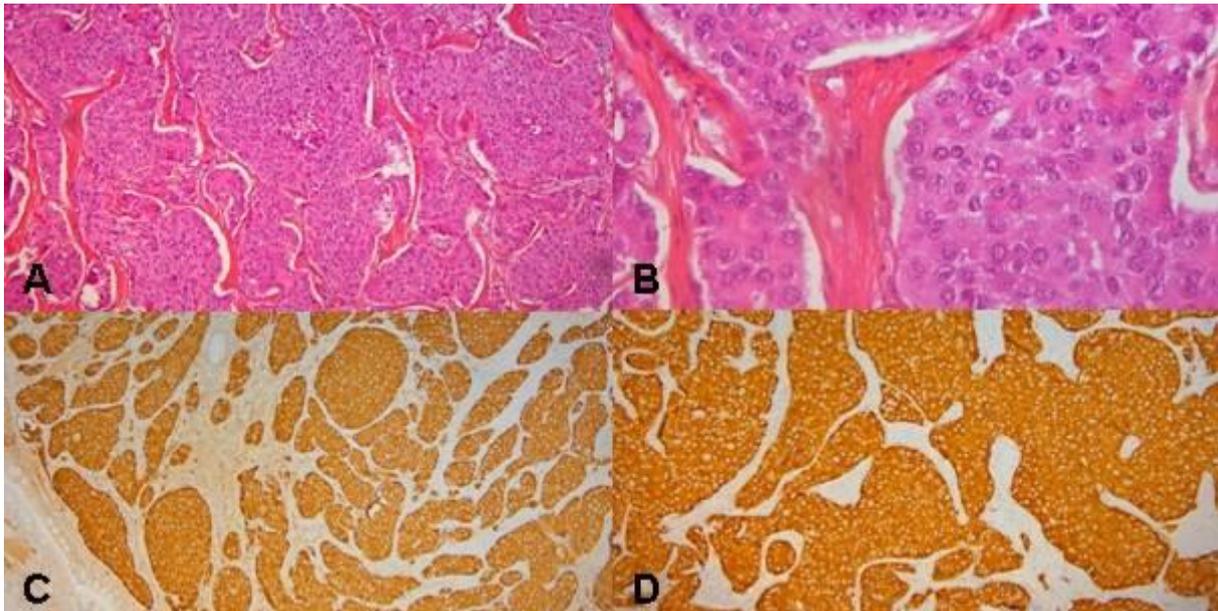


Figure 3 : TNE BD iléale : morphologie en HES (x20 en A, x200 en B) et marquage avec les anticorps anti-Synaptophysine (C) et anti-Chromogranine A (D)

b) Profil immunohistochimique selon la localisation

En cas d'origine primitive inconnue, une analyse immunohistochimique complémentaire pourra orienter vers l'organe d'origine de la TNE bien différenciée (28–33). En effet, de nombreux travaux ont permis d'établir des arbres diagnostiques en fonction des résultats immunohistochimiques. Les profils les plus typiques sont ceux des TNE iléales, positives pour CDX2 (caudal type homeobox 2 transcription factor) et négatives pour TTF1 (thyroid transcription factor 1), et des TNE pulmonaires présentant un profil inverse (CDX2-, TTF1+). Les TNE pancréatiques et rectales présentent certaines similitudes (positivité pour Islet-1, négativité pour CDX2 et TTF1) et un panel plus large peut permettre de les différencier : les TNE rectales présentent préférentiellement une positivité pour SATB2 et PrAP (prostatic acid phosphatase) tandis que les TNE pancréatiques seront plus fréquemment positives pour PDX1 (Pancreatic and duodenal homeobox 1) ou pour les récepteurs à la progestérone. Ces marqueurs immunohistochimiques n'ayant pas une sensibilité et

une spécificité parfaites, la recherche du primitif se basera en pratique sur un faisceau d'arguments morphologiques et immunohistochimiques et une confrontation aux données clinico-biologiques avec un bilan d'imagerie complet.

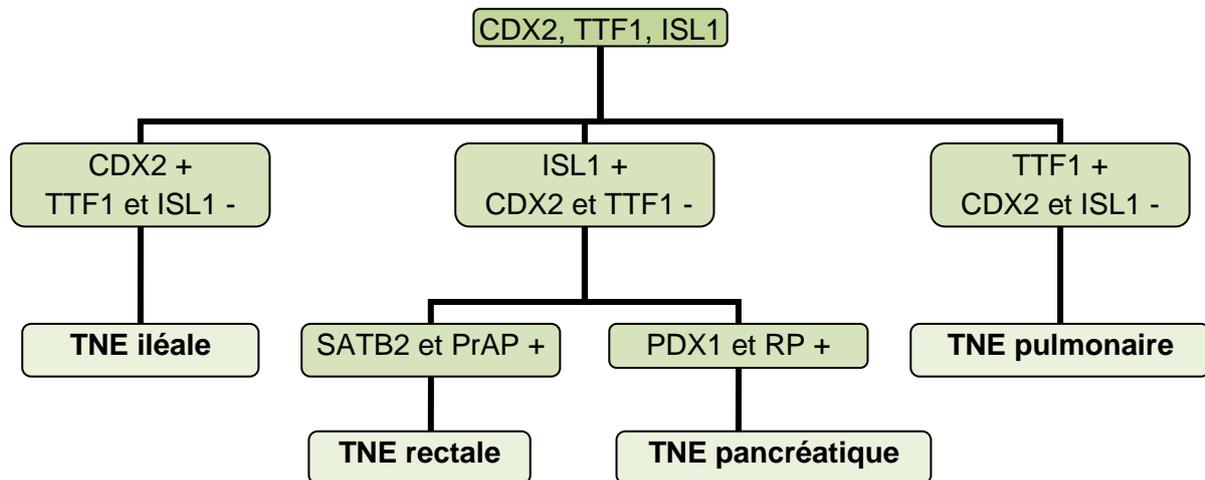


Figure 4 : Orientation de l'origine primitive d'une TNE BD selon son profil immunohistochimique (adapté de [28],[31],[33])

c) Grading

Une fois le diagnostic de TNE BD posé, il s'agit de grader la lésion, permettant d'en prédire le potentiel évolutif. Selon la localisation tumorale, cette classification ne s'appuie pas sur les mêmes éléments. En effet, pour les TNE pulmonaires, la distinction entre carcinoïde typique et atypique se base sur l'index mitotique (IM) pour 2mm² et/ou la présence de nécrose tumorale. Pour les TNE digestives et pancréatiques, on décrit des tumeurs de grade G1, G2 ou G3 selon l'IM et/ou l'index de prolifération selon le Ki67 (IP67). L'IM est exprimé pour 2mm² et le IP67 est exprimé en pourcentage après mesure sur 2000 cellules en zone hotspot (8–11).

Terminologie	Index mitotique/2mm ²	IP67	Nécrose
TNE BD digestives et pancréatiques			
Grade 1	<2	<3%	
Grade 2	2-20	3-20	
Grade 3	>20	>20%	
TNE BD pulmonaires			
Carcinoïde typique	<2		Absente
Carcinoïde atypique	2-10		Présente

Tableau 1 : Classification et critères de grading des TNE BD digestives, pancréatiques et pulmonaires (adapté de [8], [9] et [10]).

Le grade histologique n'est pas toujours corrélé à l'évolution clinique et ces tumeurs bien différenciées, bien que souvent de bas grade, représentent un spectre très large de lésions, de la tumeur indolente à la tumeur agressive et métastatique. La localisation du primitif et le stade au diagnostic apparaissent comme les éléments pronostiques principaux (5). Ces éléments auront une place primordiale dans la décision de prise en charge, qui sera discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

7. Prise en charge

Outre un traitement symptomatique en cas de tumeur fonctionnelle, l'option thérapeutique principale des TNE BD est l'exérèse chirurgicale complète, même à un stade métastatique en cas de métastases résécables chirurgicalement ou accessibles à un traitement local (radioembolisation, cryothérapie, radiofréquence...). Si l'exérèse complète n'est pas possible, plusieurs traitements médicamenteux sont disponibles : les analogues de la somatostatine (octreotide, lanreotide), la radiothérapie interne vectorisée par peptide analogue de la somatostatine marqué radioactivement (Luthatera), l'évérolimus (inhibiteur de la voie mTOR), le sunitinib ou le bevacizumab (anti-angiogéniques), la chimiothérapie. Certaines de ces molécules sont encore en évaluation (21,34–36).

B. Tumeurs neuroendocrines bien différenciées rénales

1. Epidémiologie

Les tumeurs neuro-endocrines sont des tumeurs ubiquitaires bien que de répartition inégale. Parmi les TNE BD, on compte moins de 1% de TNE d'origine urogénitale dont 19% sont d'origine rénale (37). Initialement dénommées « tumeur carcinoïde du rein », elles rejoignent la dichotomie TNE BD/TNE PD (parmi lesquelles carcinomes neuroendocrines à petites et à grandes cellules) dans la classification OMS 2016 (27).

Ces TNE primitivement rénales, étant très rares, sont mal connues des médecins cliniciens et pathologistes et peuvent faire l'objet d'un retard diagnostique. La rareté de ces tumeurs rend également leur classification difficile, ne sachant pas si elles se comportent à l'instar des TNE pulmonaires ou gastro-entéro-pancréatiques pour lesquelles il existe un grading précis. En 55 ans, moins de 100 cas ont été rapportés dans la littérature (37–40). Quelques cas de carcinome neuro-endocrine ou TNE PD sont décrits, ces lésions semblant encore plus exceptionnelles que les TNE bien différenciées. La littérature consiste principalement en cas rapportés et quelques revues de la littérature dont la plus large a permis de constituer une série regroupant 56 cas (37).

2. Profil clinique

L'âge moyen au diagnostic est de 47 à 55 ans, soit des patients légèrement plus jeunes que les TNE pulmonaires ou gastro-entéro-pancréatiques. Les études les plus récentes mettent en évidence une discrète prédominance féminine (40–42). Les TNE BD rénales sont rarement responsables d'un syndrome carcinoïde et sont le plus souvent révélées par des signes cliniques non spécifiques comme une douleur

lombaire ou abdominale (55,8 à 59%), une hématurie, ou sont de découverte fortuite (20,5 à 30% des cas). La localisation prédominante au rein droit (60,9%) retrouvée dans la série de 56 cas n'est pas retrouvée dans les séries plus récentes. Néanmoins, la constatation de la survenue préférentielle de ces tumeurs chez les patients présentant un rein en fer à cheval persiste (17,8 à 25,6%) (37,40–43). Un cas de TNE BD rénale a été décrit sur rein polykystique (44) et de rares cas décrivent la survenue de TNE BD au sein d'un tératome mature de siège rénal (37,45).

3. Origine de la TNE BD rénale

Le diagnostic de TNE BD rénale, parfois suspecté sur la positivité de marqueurs biologiques ou par l'imagerie fonctionnelle si celle-ci est réalisée en préopératoire, est en majorité posé lors de l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire et exceptionnellement sur biopsie. En raison de sa rareté, il convient toujours de rechercher par un bilan clinico-radiologique complet s'il ne s'agit pas d'une métastase rénale d'une autre localisation primitive et le diagnostic de TNE BD primitivement rénale est retenu après recherche négative.

En effet, une problématique de ces TNE rénales est l'histogénèse de ces tumeurs, car le rein n'est pas connu pour être pourvu de cellules neuro-endocrines à l'état physiologique (46). Plusieurs hypothèses sont proposées et défendues : la présence encore non découverte de cellules neuro-endocrines dans le rein ; une métastase rénale d'une tumeur primitive issue d'une autre localisation anatomique non retrouvée ; la survenue d'une TNE à partir d'une métaplasie intestinale du revêtement urothélial, développée dans le cadre d'une inflammation chronique ou d'un contingent tératomateux ; la présence de cellules neuro-endocrines piégées

dans le rein lors de l'embryogénèse ; une différenciation neuroendocrine de cellules souches totipotentes présentes dans le rein (37,47).

4. Profil macroscopique et microscopique

Selon la littérature, la TNE BD rénale est une masse souvent unique, bien limitée, de taille variable – de 1,5 à 30 cm – de plus de 4 cm dans 50 à 75% des tumeurs. Une infiltration de la graisse hilare ou périrénale est rapportée dans 33 à 100% des cas (37,39,40,42,48,49). Les TNE rénales, de découverte souvent tardive, ont fréquemment un stade avancé au diagnostic. Ainsi, 29 à 45,6% des patients sont métastatiques au diagnostic et 76% des patients présenteront des métastases au cours du suivi. Les ganglions lymphatiques, le foie et l'os sont les sites métastatiques préférentiels (37,41,42). Le stade au diagnostic fait partie des éléments pronostiques déterminants. Romero et al ont également mis en évidence qu'un âge supérieur à 40 ans, une taille tumorale supérieure à 4 cm et un IM supérieur ou égal à 2 pour 10 champs à fort grandissement (high power field = HPF) étaient statistiquement associés à un pronostic péjoratif (37).

Sur le plan histologique, les TNE BD rénales ressemblent en tout point à leurs homologues dans d'autres organes. L'architecture la plus fréquemment observée est trabéculaire, puis pseudo-glandulaire, insulaire ou solide. Des calcifications sont retrouvées dans 9 à 30% des tumeurs. La nécrose tumorale est rare (37,48,50,51). L'index mitotique est souvent faible, avec 43% à 92% des tumeurs présentant 1 mitose ou moins/10HPF (37,42,48,51). L'IP67 est rarement rapporté dans les publications ; lorsqu'il est décrit, la majorité des tumeurs présente un IP67 <8% correspondant donc à des tumeurs de grade 1 ou 2 selon la classification OMS des TNE gastroentéropancréatiques (41,51). Concernant leur profil

immunohistochimique, 88 à 100% des tumeurs expriment la synaptophysine, tandis que la sensibilité de la chromogranine A est plus faible, de 61 à 89% (37,39,42,48,50,51). Les rares données existantes concernant l'expression du CD56 sont hétérogènes avec une positivité allant de 0 à 100% sur des séries de 2 à 10 cas (39,49–51). L'expression d'hormones peptidiques, lorsqu'elle est recherchée, est rarement positive, retrouvant alors une expression du glucagon, du polypeptide pancréatique, du VIP (peptide vasoactif intestinal), de la sérotonine ou de la somatostatine (40,47,51–53). C'est également le cas pour l'expression de PAX-8 (Paired box 8), facteur de transcription positif dans les tumeurs du parenchyme rénal bien que non spécifique (42,54,55). Plusieurs anticorps connus pour être positifs dans les TNE BD d'autres localisations ou d'autres tumeurs rénales ont été testés, tels que les facteurs de transcriptions TTF1, CDX2 et WT1 (Wilms' tumor 1), ou les protéines du cytosquelette cytokératine 7 (CK7) et cytokératine 20 (CK20). Seule une étude retrouvait une positivité de la CK7 dans 3 tumeurs sur 18 et de la CK20 dans 1 tumeur sur 17 (48). Une étude rapportait une positivité des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (56). Quelques TNE ont été rapportés avec une positivité pour la PrAP (44,53,57) dont l'expression est plutôt observée dans les TNE rectales dérivant de l'intestin postérieur (hindgut) (16,58), ce qui pourrait suggérer une origine embryologique similaire des TNE rénales.

5. Profil moléculaire

Les données moléculaires sont limitées car seules quelques études s'y sont attelées, sur de petits effectifs et seule l'équipe de Pivovarcikova a étudié une série en séquençage haut-débit (NGS). Comme pour leurs homologues extra-rénaux, les TNE BD rénales présentent peu de mutations. Deux cas présentaient une mutation de *CDH1* responsable d'une perte de fonction de l'E-cadherine, protéine d'adhésion

cellulaire, augmentant ainsi la capacité d'infiltration des cellules tumorales, deux cas présentaient une mutation de *TET2*, gène muté dans diverses pathologies hématologiques, et deux autres cas présentaient des mutations de gènes intervenant dans la voie PIK3/AKT/mTOR. Il n'était pas retrouvé d'altération de la voie DAXX/ATRX impliquée dans la cancérogenèse des TNE pancréatiques. Concernant les anomalies chromosomiques, 6 cas sur 13 ont été rapportés avec une perte d'hétérozygotie sur le bras court du chromosome 3, anomalie classiquement retrouvée dans les carcinomes à cellules claires du rein (51,59,60).

6. Projet RenalTEN

La méconnaissance de ces tumeurs et l'absence de référentiel compliquent leur prise en charge. Une meilleure caractérisation clinique, morphologique, immunohistochimique et moléculaire de ces tumeurs est donc nécessaire, dont la recherche d'éventuelles similitudes avec les TNE d'autres organes mieux connues.

Le projet RenalTEN (déposé les Docteurs Christine Do Cao et Benjamin Chevalier, Service d'Endocrinologie du CHU de Lille, validé par les conseils scientifiques du Groupe des tumeurs endocrines (GTE) et du réseau Cancers rares du rein (CARARE), et financé par le CHU de Lille et par la bourse d'Appels à projet de Santélyls obtenue en 2019) vise à constituer une série multicentrique de cas de TNE bien différenciées rénales avec les objectifs de décrire, d'une part sur le versant clinique l'évolution de ces patients et leur prise en charge, d'autre part sur le versant anatomopathologique la morphologie de ces tumeurs ainsi que leurs profils immunohistochimique et moléculaire, afin de tenter de comprendre leur histogénèse et de dégager des facteurs pronostiques, éventuellement théranostiques.

Objectifs

Le présent travail s'intègre dans le projet RenalTEN. C'est une étude descriptive multicentrique et rétrospective.

L'objectif principal est de décrire la population de patients atteints de TNE bien différenciées rénales et leurs caractéristiques histologiques, et d'en évaluer l'histopronostic selon les schémas de grading connus.

L'objectif secondaire est de décrire leur profil immunohistochimique à visée histogénétique.

Matériels et méthodes

A. Recueil clinique

Le repérage des cas et le recueil de données cliniques étaient effectués par les endocrinologues et notamment par le Dr Benjamin Chevalier du Service d'Endocrinologie du CHU de Lille. Les bases de données du GTE et de CARARE permettaient de recenser les patients pour lesquels un diagnostic de TNE BD primitivement rénales avait été déclaré entre le 1^{er} janvier 1995 et le 1^{er} mars 2020, puis les différents services d'oncologie endocrine étaient sollicités pour transmettre les données cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques des patients au moyen d'un questionnaire. Le consentement des patients vivants lors de l'étude a été recueilli (61). La présente étude a été déclarée auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (déclaration réalisée le 8 mars 2021).

Dans le cadre de ce travail à visée anatomopathologique, les données recensées étaient le sexe, l'âge au diagnostic, les circonstances de découverte, l'existence d'un rein en fer à cheval, le stade au diagnostic, la localisation d'éventuelles métastases, le type de chirurgie, et les données de survie globale et de survie sans progression.

B. Recueil du matériel histologique

Concernant le recueil du matériel histologique, la démarche fut différente pour les cas lillois et les cas extérieurs. Pour les cas du CHU de Lille, une requête dans le logiciel de laboratoire DIAMIC (Deadalus) permit de retrouver 6 cas entre 1995 et 2020. Une fois les cas désarchivés, 1 à 3 blocs tumoraux représentatifs, selon le matériel disponible, furent sélectionnés après relecture des lames. Un cas a été

exclu. Pour un autre cas, le matériel tumoral primitif n'était pas disponible et seules les données cliniques et du compte-rendu initial étaient exploitables.

Pour les cas ayant été adressés au CHU de Lille par d'autres centres de la région Hauts-de-France, pour relecture dans le cadre de Réseaux tumeurs rares (TENpath et CARARE), nous avons sollicité les centres concernés, ce qui nous a permis de recueillir 4 cas de 3 laboratoires extérieurs (Cabinet de Pathologie Nord Unilabs de Lille, Cabinet de Pathologie Nord Unilabs d'Abbeville, CH de Valenciennes).

Pour les autres cas extérieurs, différents moyens ont été mis en œuvre à destination des pathologistes : présentation du projet au Club de Pathologie Endocrine lors du Carrefour de Pathologie en 2018, appel à cas par mail à diffusion large, ou sollicitation directe des pathologistes participant aux réunions des réseaux de relecture. Pour chaque cas, il était demandé au pathologiste de nous adresser au moins 1 bloc représentatif de la tumeur ainsi que le compte-rendu du diagnostic anatomopathologique. Dix cas nous étaient communiqués issus de 6 centres français extérieurs (CH de Charleville-Mézières, CHU La Timone de Marseille, CHU de Bordeaux, CHU Trousseau de Tours, CHU de Nantes, CHU de Brest) et un cas provenant de la Clinique Saint Joseph de Liège, Belgique.

Pour les cas métastatiques avec preuve histologique, un bloc tumoral était aussi requis.

Au total, 19 cas de TNE BD rénales primitives étaient inclus dans notre étude. Parmi eux, 6 cas avaient au moins une localisation métastatique avec preuve histologique dont le matériel a pu être analysé.

C. Relecture anatomo-pathologique

Pour chaque cas inclus, les documents disponibles permettaient de colliger certaines données macroscopiques et microscopiques. Étaient recueillis sur le plan macroscopique la taille de la tumeur, son caractère unique ou multiple, sa bonne limitation ou non, la présence ou non de remaniements nécrotiques et d'une composante kystique macroscopique, et sur le plan microscopique l'association à un contingent tératomateux. L'examen macroscopique n'étant pas disponible pour les cas biopsiques, les données disponibles à partir de l'examen d'imagerie étaient répertoriées (taille et caractère kystique ou nécrotique de la tumeur). Les critères non rapportés dans le compte-rendu initial étaient considérés comme des données manquantes.

La ou les coupes histologiques étai(en)t relue(s) par un pathologiste sénior (Pr Sébastien Aubert) et un pathologiste junior (Aurélié Tilmant-Cuypers). Les données évaluées étaient les caractéristiques architecturales tumorales (travées, nids, glandes, solide ou association de ces différents patterns), le compte mitotique pour 2mm², l'abondance du stroma, la présence ou l'absence de nécrose, de calcifications, d'embolies vasculaires tumoraux, d'envahissement de la graisse du hile rénale ou de la graisse péri-rénale. Certaines données non accessibles sur coupe histologique mais présentes dans le compte-rendu initial étaient colligées. Lorsqu'un critère n'était accessible ni sur lame ni mentionné dans le compte-rendu initial, il était considéré comme négatif.

Une étude en immunohistochimie avec l'anticorps anti-Ki67 (MIB1) était réalisée pour définir un index de prolifération (IP67) selon la méthode de référence : chaque lame était scannée, un secteur hot spot était sélectionné et imprimé, puis un compte

manuel sur 2000 cellules tumorales était réalisé. Un cas était non interprétable avec le clone MIB1 et l'IP67 était déterminé avec le clone KI67.

D. Réalisation de Tissue-Micro-Arrays

Pour les autres analyses immunohistochimiques, nous avons construit des tissue-micro-arrays (TMA) grâce à un tissue arrayer semi-automatique (MiniCore 2, Excilone, France) prélevant des carottes de 0,6 mm de diamètre. Un TMA est un bloc paraffiné receveur constitué de plusieurs carottes de tissus provenant de blocs donneurs différents. Il permet d'analyser plusieurs tumeurs sur une seule coupe histologique autorisant d'économiser les réactifs et le matériel tumoral. Pour chaque cas provenant d'une pièce de néphrectomie partielle ou totale, 3 spots étaient repérés pour réaliser les carottes. Si la morphologie tumorale était hétérogène, les carottes échantillonnaient les différents contingents. La manière de procéder était identique pour les prélèvements métastatiques non biopsiques. En cas d'analyse non contributive sur TMA (en raison d'une perte de matériel liée aux procédures techniques), l'analyse immunohistochimique était réitérée sur coupe entière.

Les cas biopsiques n'étaient pas inclus dans le TMA du fait de la petite taille du prélèvement, et les analyses immunohistochimiques étaient réalisées sur des lames provenant directement du bloc tumoral.

E. Etudes immunohistochimiques

Les études immunohistochimiques avaient d'abord l'objectif de comprendre l'histogénèse des TNE BD rénales et de les rapprocher d'un profil mieux connu. A ces fins, une première ligne de techniques comportaient des marqueurs neuro-endocrines (anti-Chromogranine A, anti-Synaptophysine, anti-CD56, anti-INSM1) et des anticorps utilisés pour orienter l'origine d'une métastase d'un carcinome d'origine

indéterminée : anti-CK7, anti-CK20, anti-TTF1, anti-CDX2, anti-SATB2 (special AT-rich binding-sequence protein 2), anti-ISL1 (Islet 1 transcription factor) et anti-PAX8. Ce panel permettait d'explorer les profils « intestin antérieur », « moyen » et « postérieur ». L'anticorps anti-PAX8 est également un marqueur des tumeurs rénales.

Dans un second temps, d'autres études immunohistochimiques étaient réalisées pour rechercher des facteurs pronostiques ou théranostiques. Nous avons utilisé les anticorps anti-protéines du système Mismatch Repair (MMR) de réparation de l'ADN (anticorps anti-MLH1, anti-PMS2, anti-MSH2 et anti-MSH6), l'anticorps anti-SSTR2A (somatostatine receptor 2), l'anticorps anti-ATRX (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) et l'anticorps anti-P53 (tumor protein 53).

La majorité de ces anticorps sont utilisés en routine diagnostique dans l'Institut de Pathologie. L'anticorps anti-Islet 1 a été mis au point au cours de ce travail (tableau 2).

Anticorps	Fabricant	Clone	Hôte	Dilution
ATRX	Sigma Aldrich	Poly	Rabbit	1/200
CD 56	Leica	CD564	Mouse	1/200
CDX-2	Biogenex	CDX2-88	Mouse	1/100
Chromogranine A	Zytomed / Diagnostics	LK2H10	Mouse	1/100
CK 20	Dako	Ks20.8	Mouse	1/100
CK 7	Dako	OV-TL 12/30	Mouse	1/100
INSM1	Santa Cruz	A-8	Mouse	1/50
ISLET1	Abcam	1H9	Mouse	1/400
Ki 67 / MIB1	Dako	MIB-1	Mouse	1/50
KI67	Ventana Roche	30-9	Rabbit	Prédilué
MLH1	Ventana Roche	G168-728	Mouse	Prédilué
MSH2	Ventana Roche	G219-1129	Mouse	Prédilué
MSH6	Ventana Roche	44	Mouse	Prédilué
P53	Dako	DO-7	Mouse	1/100
PAX8	Cell Marque	EP 298	Rabbit	1/20
PMS2	Ventana Roche	A16-4	Mouse	Prédilué
SAT-B2	Abcam	EPNCIR130B	Rabbit	1/200
SSTR2A	Abcam	UMB1	Rabbit	1/1000
Synaptophysine	Ventana Roche	SP 11	Rabbit	Prédilué
TTF1	DAKO	M3575	Mouse	1/50

Tableau 2 : caractéristiques techniques des anticorps utilisés

L'ensemble de ces techniques immunohistochimiques a été réalisé sur un automate Benchmark Ultra (Ventana Medical Systems, USA). Pour chaque étude immunohistochimique réalisée, un témoin externe était ajouté sur la lame.

Pour la première ligne d'études immunohistochimiques ainsi que pour l'anticorps anti-SSTR2A, l'expression était quantifiée en pourcentage de cellules marquées, et l'intensité de marquage était qualifiée de faible (1+), modérée (2+) ou forte (3+). On concluait à une positivité dès lors qu'il existait un marquage supérieur ou égal à 5% des cellules tumorales. Un H-score était réalisé pour l'anticorps anti-SSTR2A et calculé comme suit : $1 \times (\% \text{ de cellules } 1+) + 2 \times (\% \text{ de cellules } 2+) + 3 \times (\% \text{ de cellules } 3+)$. Concernant les protéines du système MMR et l'anticorps anti-

ATRX, l'expression était définie comme conservée (+) ou perdue (-). L'expression de P53 permettait de définir pour chaque tumeur un statut muté (expression diffuse et intense [+]) ou absence totale d'expression avec témoins internes positifs [-]) ou wild-type (marquage hétérogène [WT]).

Les lames d'immunohistochimie étaient interprétées par un pathologiste junior (A. Tilmant-Cuypers) puis revues avec un pathologiste sénior (Pr S. Aubert) avec obtention d'un consensus au microscope multi-têtes.

F. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale sont décrites en termes de médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ou binaires sont décrites en termes de fréquence et de pourcentage. L'indépendance entre 2 variables qualitatives ou binaires est testée à l'aide d'un test de Fisher. L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les courbes de survies sont établies par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats

A. Tumeurs primitives

1. Données cliniques et macroscopiques (tableau 3)

Notre étude a porté sur 19 patients atteints d'une TNE BD d'origine rénale. L'échantillon comportait 13 (68,4%) femmes soit un sex-ratio (H/F) de 0,5 et l'âge médian au diagnostic était de 52 ans (Q1-Q3 : [44,5 ; 60,5]). Les circonstances de découverte de la maladie étaient disponibles pour 6 patients : 3 avaient présenté un syndrome tumoral, les 3 autres ayant présenté un incidentalome. Aucun des 6 patients pour lesquels cette donnée était disponible n'a présenté de syndrome fonctionnel. Trois patients sur 19 présentaient une maladie métastatique d'emblée et le diagnostic a été porté sur biopsie rénale (15,8%). Pour les 16 autres patients (84,2%), le geste a constitué soit en une néphrectomie partielle (n = 5 ; 31,2%), soit en une néphrectomie totale (n = 11 ; 68,8%). Trois patients (15,8%) présentaient un rein en fer à cheval. La tumeur siégeait sur le rein droit chez 11 patients (57,9%) et était unique chez 18 patients (94,7%). Un patient présentait une TNE BD bifocale, localisée sur le rein droit. La taille médiane était de 59mm (Q1-Q3 : [40 ; 70]). A l'examen macroscopique de la pièce de néphrectomie, 9 tumeurs étaient bien limitées, et une tumeur biopsiée présentait au scanner des contours nets, les 9 autres ne disposant pas de cette précision dans le compte-rendu anatomopathologique ou radiologique. Sept tumeurs présentaient des remaniements nécrotiques (41,2%), 6 à l'examen macroscopique et 1 à l'examen d'imagerie. Trois tumeurs présentaient une portion kystique (15,8%), 2 à l'examen macroscopique et 1 à l'examen d'imagerie.



Figure 5 : aspect macroscopique d'une TNE bien différenciée du tiers supérieur du rein gauche fixé par le formol

Nombre de patients	19
Sexe (H//F)	6 (31,6%) // 13 (68,4%)
Âge médian [Q1-Q3] (années)	52 [44,5 ; 60,5]
Circonstances de découverte	Syndrome tumoral 3/6 (50%) Incidentalome 3/6 (50%) Syndrome fonctionnel 0/6 (0%)
Chirurgie	16/19 (84,2%)
	Néphrectomie partielle 5/16 (31,2%) Néphrectomie totale 11/16 (68,8%)
Rein en fer à cheval	3/19 (15,8%)
Latéralité (G//D)	8 (42,1%) // 11 (57,9%)
Tumeur unique	18/19 (94,7%)
Taille médiane [Q1-Q3] (mm)	59 [40 ; 70]
Tumeur bien limitée (macroscopique ou à l'imagerie)	10/10 (100%)
Remaniements nécrotiques (macroscopiques ou à l'imagerie)	7/17 (41,2%)
Composante kystique (macroscopique ou à l'imagerie)	3/19 (15,8%)

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques et macroscopiques des 19 TNE BD rénales

2. Données microscopiques

a) Données morphologiques (tableau 4)

Pour 16 patients (84,2%), la tumeur présentait un contingent architectural majoritaire. Parmi eux, 15 présentaient une architecture principalement trabéculaire et 1 une architecture solide. Trois cas présentaient une architecture mixte associant des contingents trabéculaire, tubulaire ou solide dont un avec un contingent insulaire. L'ensemble des tumeurs comportaient des noyaux relativement monomorphes, sans pléomorphisme marqué. Seul un cas présentait un stroma abondant (5,3%), les autres présentant un stroma grêle. Sept tumeurs présentaient de la nécrose tumorale (43,8%), que nous avons pu objectiver dans 3 cas. Sept tumeurs comportaient des calcifications (43,8%) dont 6 pour lesquelles ce critère était retrouvé sur le matériel disponible. Il s'agissait de calcifications développées le plus souvent sur nécrose ou remaniements fibreux et rarement sur des sécrétions protéiques concrétées. Dans six tumeurs il était rapporté un ou des emboles tumoraux (37,5%) que nous n'avons pu retrouver à la relecture que sur une seule tumeur. Pour six tumeurs, il était décrit un envahissement de la graisse hilare ou péri-rénale (37,5%) qui était retrouvé dans deux tumeurs sur le matériel disponible. Aucun compte-rendu de néphrectomie ne rapportait l'existence d'un contingent tératomateux associé.

Le compte mitotique pour 2 mm² s'échelonnait de 0 à 12 et 6 tumeurs (33,3%) présentaient un index mitotique ≥ 2 . L'IP67 était évaluable pour 18 tumeurs et s'échelonnait de 0,15% à 7,75% et 6 tumeurs (33,3%) présentaient un IP67 $\geq 3\%$. Quatre tumeurs présentaient à la fois un index mitotique ≥ 2 et un IP67 $\geq 3\%$.

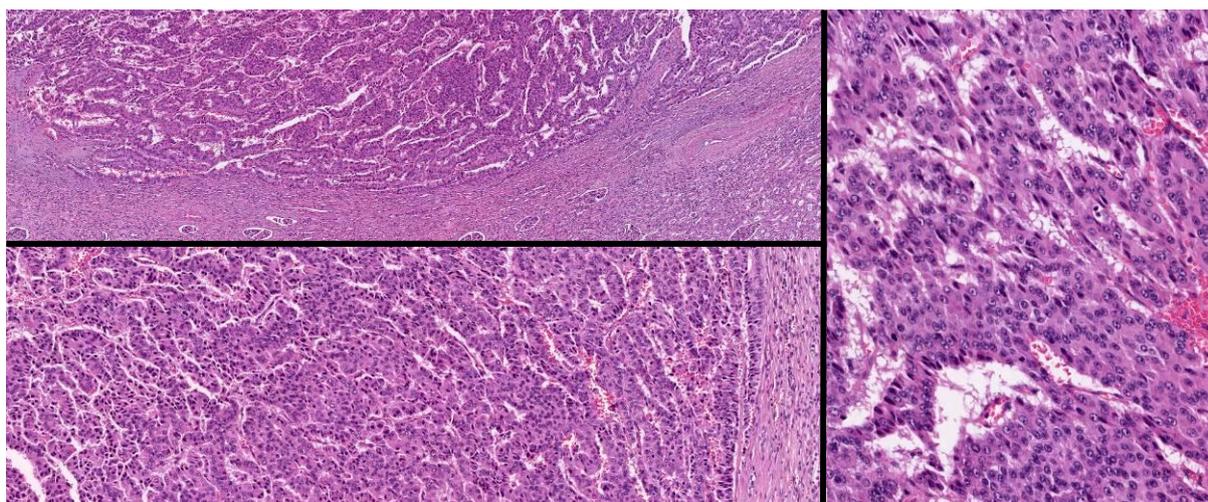


Figure 6 : TNE BD rénale : morphologie en HES (x40 en haut à gauche, x100 en bas à gauche, x 200 à droite) ; Architecture trabéculaire, cellules régulières au cytoplasme éosinophile, au noyau rond à la chromatine granuleuse

Nombre de patients	19	
Tumeurs présentant un contingent :	Trabéculaire	19 (100%)
	Solide	12 (63,2%)
	Pseudo-glandulaire	8 (42,1%)
	Insulaire	7 (36,8%)
Architecture majoritaire	16 (84,2%)	
	Trabéculaire	15 (93,8%)
	Solide	1 (6,2%)
Index mitotique pour 2mm²	<2	12/18 (77,7%)
	≥2	6/18 (33,3%)
Stroma peu abondant	18 (94,7%)	
Pléomorphisme nucléaire	0 (0%)	
Nécrose	7/16 (43,8%)	
Calcifications	7/16 (43,8%)	
Emboles tumoraux	6/16 (37,5%)	
Invasion de la graisse hilare ou péri-rénale	6/16 (37,5%)	
Index de prolifération selon le Ki67	<3%	12/18 (77,7%)
	≥3%	6/18 (33,3%)
Contingent tératomateux	0/16 (0%)	

Tableau 4 : Caractéristiques microscopiques des 19 TNE BD rénales

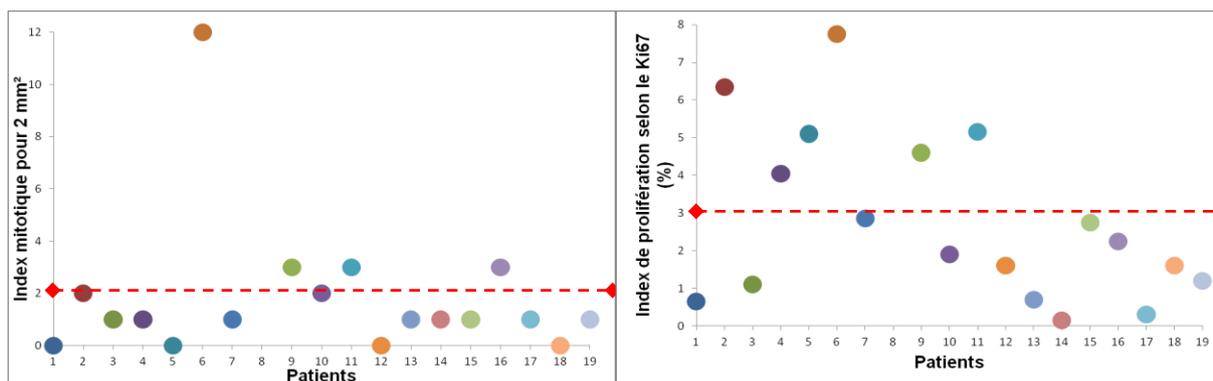


Figure 7 : Index mitotique pour 2mm² pour chacun des 19 patients **Figure 7 :** Index de prolifération selon le Ki67 pour chacun des 19 patients

b) Grade histopronostique et stadification

L'ensemble de ces données permettait de grader 18 tumeurs, l'IM et l'IP67 n'étant pas disponibles pour une tumeur. Selon la classification OMS des TNE BD pulmonaires, 9 correspondaient à des carcinoïdes typiques et 9 à des carcinoïdes atypiques. Selon la classification OMS des TNE BD gastro-entéro-pancréatiques, 10 étaient de grade 1 et 8 de grade 2. Quinze tumeurs (83,3%) présentaient une concordance entre les deux systèmes de grade histopronostique. Deux tumeurs étaient reclassées de carcinoïde atypique à G1 et 1 tumeur était reclassée de carcinoïde typique à G2. Aucune tumeur ne présentait un grade 3 selon la classification des TNE BD gastro-entéro-pancréatiques.

	Carcinoïde typique	Carcinoïde atypique	
Grade 1	8	2	10 (55,6%)
Grade 2	1	7	8 (44,4%)
	9 (50%)	9 (50%)	

Tableau 5 : Répartition des 18 TNE BD rénales en fonction du grade histopronostique de l'OMS des TNE BD pulmonaires et de celui des TNE BD gastro-entéro-pancréatiques

Le stade pT selon la classification TNM 8^{ème} édition de l'UICC (Annexe 1) était réalisé pour les 16 tumeurs ayant fait l'objet d'une néphrectomie partielle ou totale.

Les 6 tumeurs (37,5%) présentant une infiltration de la graisse périrénale ou du hile

étaient classées pT3a. Neuf tumeurs (56,3%) étaient pT1, dont 5 pT1a et 4 pT1b. Une seule tumeur était pT2a.

c) Données immunohistochimiques (tableau 6)

(1) *Chromogranine A*

Seize tumeurs présentaient un marquage cytoplasmique significatif (84,2%), le plus souvent d'intensité forte. Le pourcentage de cellules marquées médian était de 25% (Q1-Q3 : [7,5-80%]). Un cas biopsique ne présentait aucune cellule marquée et 2 cas présentaient moins de 1% de cellules marquées, bien que d'intensité faible à forte.

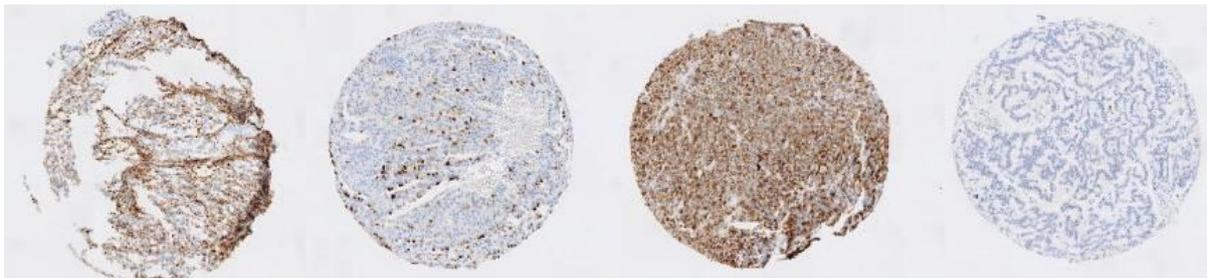


Figure 8 : Exemples de marquage immunohistochimique avec l'anticorps anti-Chromogranine A de 4 TNE BD rénales échantillonnées en TMA (x20)

(2) *Synaptophysine*

La totalité de notre population présentait un marquage cytoplasmique sur l'ensemble des cellules tumorales, majoritairement d'intensité forte.

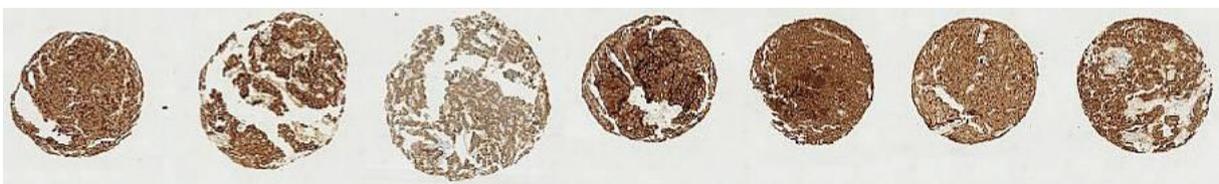


Figure 9 : Exemples de marquage immunohistochimique avec l'anticorps anti-Synaptophysine de 7 TNE BD rénales échantillonnées en TMA (x20)

(3) CD56

Une seule tumeur était positive (5,6%) avec un marquage membranaire d'intensité modérée sur 100% des cellules. Parmi les 17 tumeurs négatives, une tumeur présentait un marquage d'intensité faible à modérée sur 2% des cellules tumorales.

(4) INSM1

Dix-sept tumeurs présentaient un marquage nucléaire significatif (94,4%), souvent d'intensité faible ou modérée avec seulement 3 cas présentant un marquage fort sur une partie des cellules immunoréactives. Le pourcentage de cellules marquées médian était de 92,5% (Q1-Q3 : [50 ; 98%]). Un cas biopsique ne présentait aucun marquage.

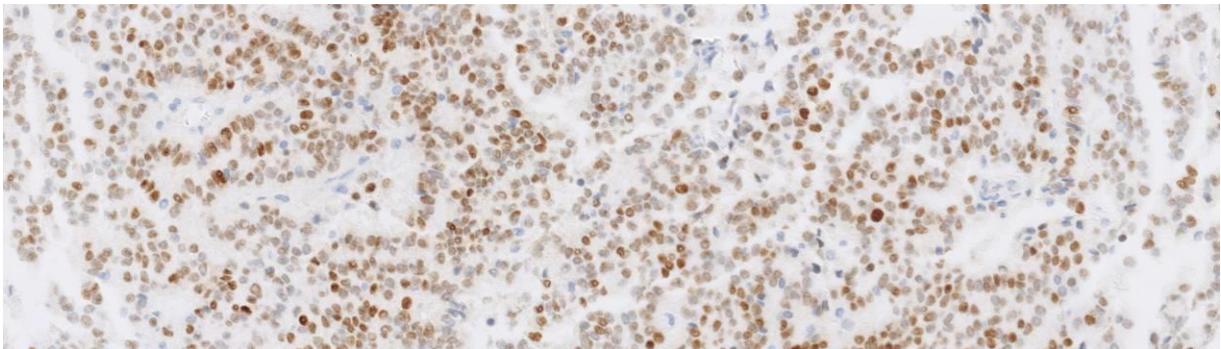


Figure 10 : Marquage nucléaire d'une TNE BD rénale avec l'anticorps anti-INSM1 (x200)

(5) Islet-1

Quinze tumeurs étaient positives (83%). Le marquage nucléaire était toujours supérieur ou égal à 95% des cellules et l'intensité de marquage était modérée ou forte. Trois cas ne montraient aucun marquage.

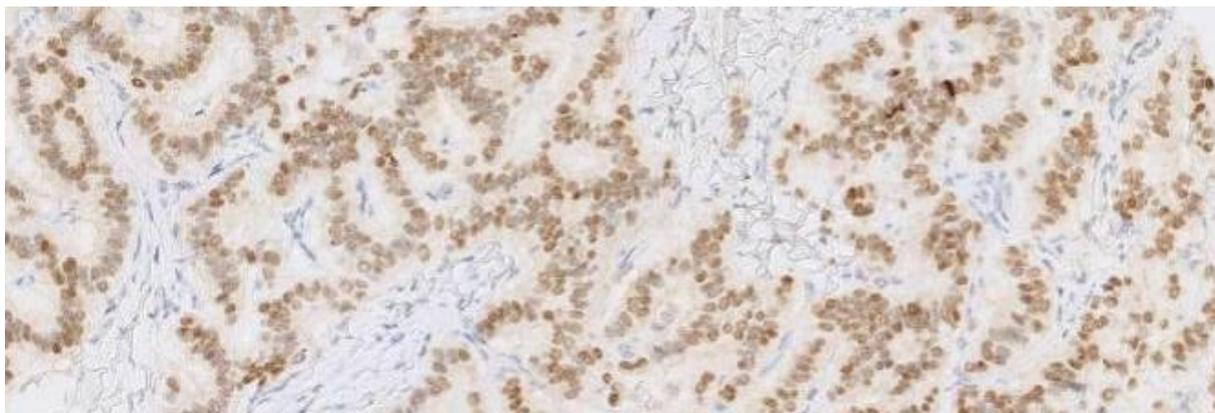


Figure 11 : Marquage nucléaire d'une TNE BD rénale avec l'anticorps anti-Islet-1 (x200)

(6) *Cytokératine 7*

Aucune des 19 tumeurs analysées ne présentaient d'immunomarquage significatif. Cependant, 6 tumeurs (31,6%) comportaient quelques cellules tumorales avec un marquage cytoplasmique : 5 présentaient moins de 1% de cellules marquées intensément, et 1 tumeur présentait 3% de cellules marquées, d'intensité modérée à forte.

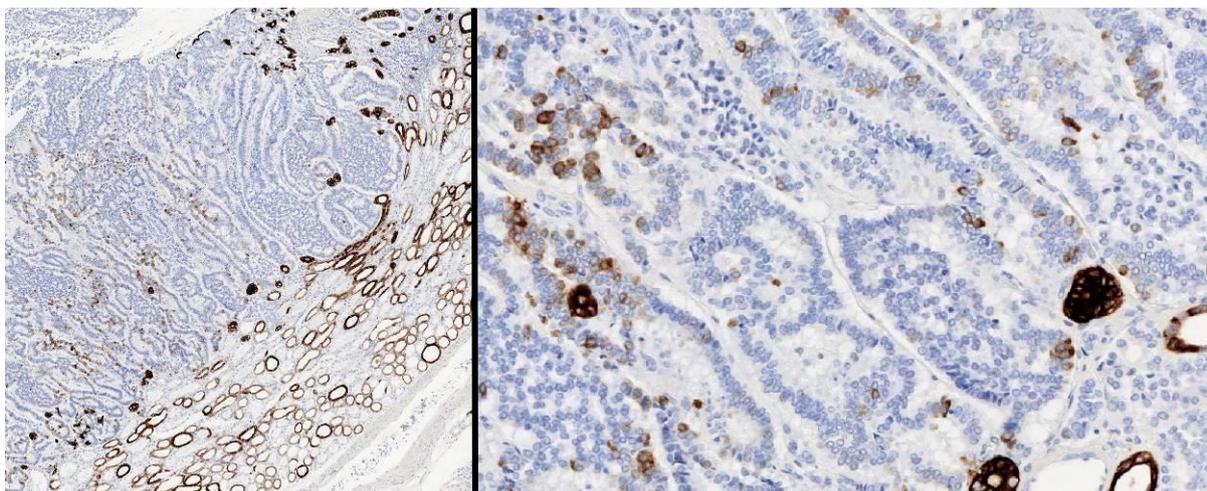


Figure 12 : Marquage cytoplasmique d'une TNE BD rénale avec l'anticorps anti-Cytokératine 7 (x40 à gauche [avec en bas à droite le marquage des cellules tubulaires rénales], x200 à droite)

(7) Cytokératine 20

Aucune des 18 tumeurs analysées ne présentait d'immunomarquage significatif. Deux tumeurs (11,1%) comportaient moins de 1% des cellules tumorales, avec un marquage cytoplasmique d'intensité variée, faible à forte.

(8) CDX-2, TTF1, PAX-8

Aucune des 18 tumeurs analysées ne présentait de cellule immunoréactive.

(9) SAT-B2

Treize tumeurs présentaient un marquage nucléaire significatif (72,2%) majoritairement d'intensité faible et rarement modéré. Le pourcentage de cellules marquées médian était de 72,5% (Q1-Q3 : [1,6% ; 87,5%]). Une tumeur présentait moins de 1% de cellules très faiblement marquées.

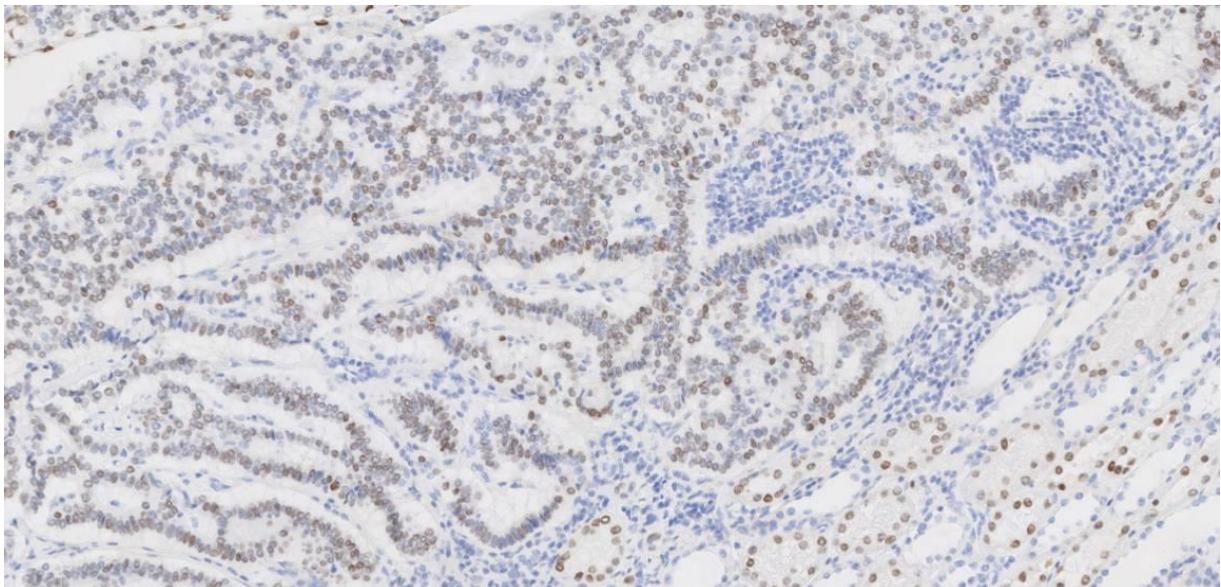


Figure 13 : Marquage nucléaire d'une TNE BD rénale avec l'anticorps anti-SATB2 (x100) avec en bas à droite le marquage des cellules tubulaire rénales

(10) SSTR2A

Dix-sept tumeurs présentaient un marquage membranaire significatif (94,4%) et 13 d'entre-elles présentaient un H-score supérieur à 150 (72,2%). Le H-score médian était de 205 (Q1-Q3 : [148,8 ; 253,8]). Seule 1 tumeur ne présentait aucune cellule marquée.

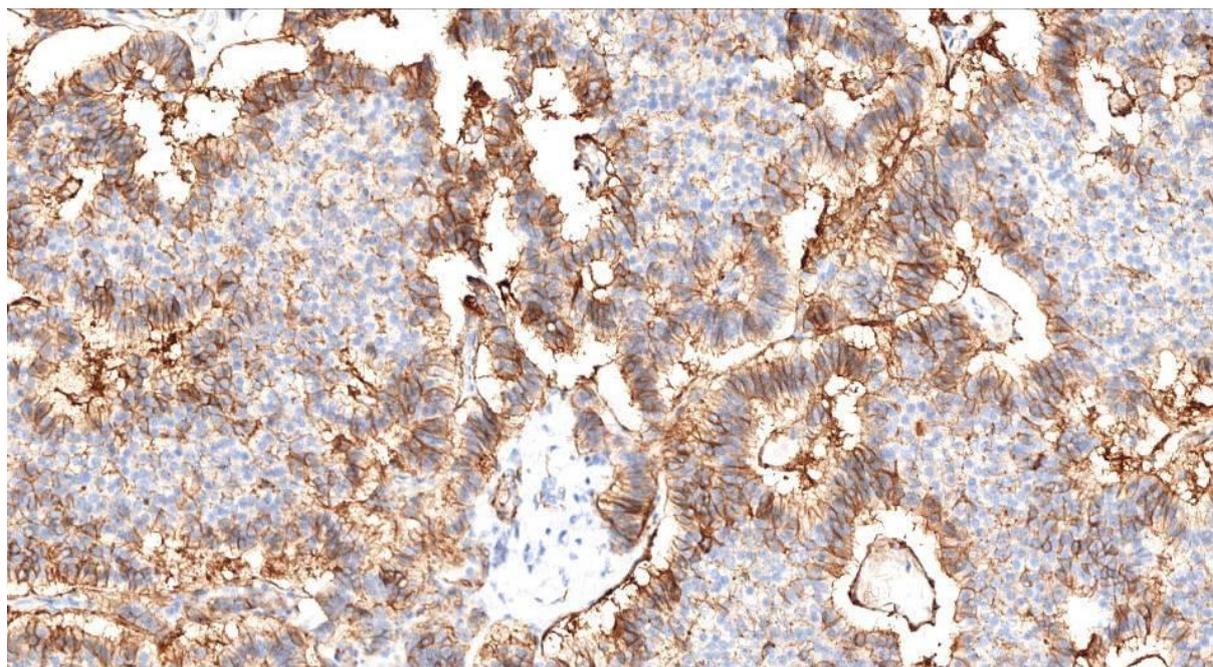


Figure 14 : Marquage membranaire d'une TNE BD rénale avec l'anticorps anti-SSTR2A (x100)

(11) P53

Quatorze tumeurs présentaient un marquage nucléaire hétérogène wild-type (100%), avec un pourcentage de cellules marquées médian de 3,0% (Q1-Q3 : [2% ; 5%]) et une intensité de marquage toujours faible. Aucune tumeur ne présentait de sur-expression. Deux biopsies et deux tumeurs réséquées étaient négatives et ont été considérées non interprétables devant l'absence de témoin interne positif.

(12) ATRX

Dix-sept tumeurs présentaient un marquage nucléaire conservé (94,4%), avec un pourcentage médian de cellules marquées de 98% (Q1-Q3 : [80% ; 100%]) et une intensité de marquage faible à modéré. Seule 1 tumeur ne présentait aucun immunomarquage.

(13) Système MMR

18 tumeurs ont pu être analysées avec l'anticorps anti-MLH1 et toutes présentaient un marquage nucléaire conservé, avec un pourcentage de cellules marquées médian de 90% (Q1-Q3 : [80% ; 98,8%]) et une intensité de marquage variée, faible à forte.

16 tumeurs ont pu être analysées avec l'anticorps anti-PMS2 : elles présentaient toutes un marquage nucléaire conservé, avec un pourcentage de cellules marquées médian de 67,5% (Q1-Q3 : [50% ; 82,5%]) et une intensité de marquage le plus souvent faible, parfois modérée.

16 tumeurs ont pu être analysées avec les anticorps anti-MSH2 et avec l'anticorps anti-MSH6 : toutes présentaient un marquage nucléaire conservé, avec un pourcentage de cellules marquées médian de 85% (Q1-Q3 : [67,5% ; 90%]) et une intensité de marquage souvent faible pour MSH2, et un pourcentage de cellules marquées toujours supérieur à 80% et d'intensité variée, faible à forte, pour MSH6.

Au total, 16 tumeurs présentaient sur l'étude immunohistochimique un phénotype MSS (MicroSatellite Stable).

Deux cas n'étaient pas interprétables sur l'étude immunohistochimique et ont bénéficié d'une étude en biologie moléculaire par analyse de fragment qui montrait un phénotype MSS.

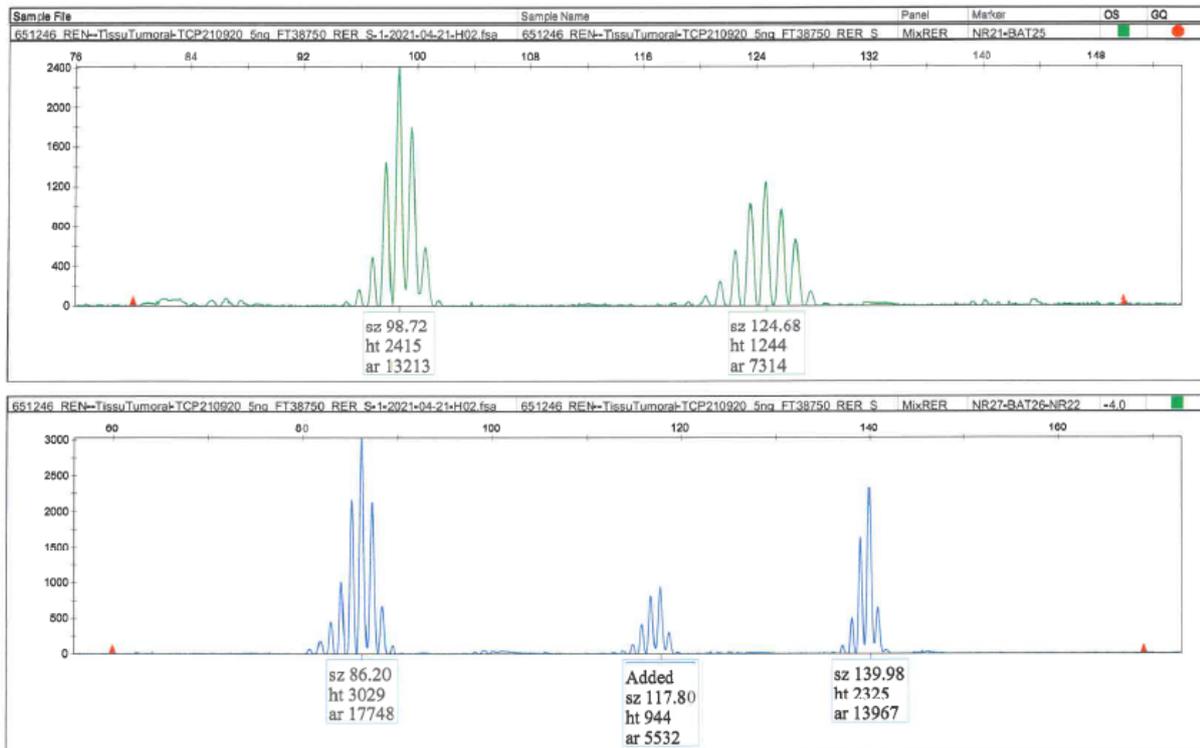


Figure 15 : Analyse de fragment sur une TNE BD rénale mettant en évidence un profil MSS (stabilité microsatellitaire)

	Nb.	[-]	[+]	
Chromogranine A	19	3	16 (84,2%)	
Synaptophysine	19	0	19 (100%)	
CD56	18	17	1 (5,6%)	
INSM1	18	1	17/18(94,4%)	
Islet-1	18	3	15/18 (83%)	
PAX-8	18	18	0 (0%)	
Cytokératine 7	19	19	0 (0%)	
Cytokératine 20	18	18	0 (0%)	
TTF1	18	18	0 (0%)	
CDX-2	18	18	0 (0%)	
SATB2	18	6	13 (72,2%)	
SSTR2A	18	1	17 (94,4%)	
		[-]	WT	[+]
P53	14	0	14 (100%)	0
		[-]	[+]	
ATRX	18	1	17 (94,4%)	
MLH1	18	0	18 (100%)	
PMS2	16	0	16 (100%)	
MSH2	16	0	16 (100%)	
MSH6	16	0	16 (100%)	
		MSI	MSS	
Statut MMR	18	0	18 (100%)	

Tableau 6 : Caractéristiques immunohistochimiques des 19 TNE BD rénales primitives ([-] : marquage < 5% des cellules, [+] : marquage ≥ 5% des cellules, WT : wild-type, MSI : instabilité microsatellitaire, MSS : stabilité microsatellitaire)

B. Métastases

1. Localisation

Sur les 19 patients inclus, dix patients étaient connus pour être atteints de localisations secondaires, dont 7 au diagnostic : 9 présentaient un envahissement ganglionnaire dont 4 sur la pièce d'exérèse initiale ou le curage ganglionnaire associé, 4 présentaient une ou des métastase(s) hépatique(s), 3 présentaient une ou des atteinte(s) osseuse(s), 1 patiente présentait une atteinte thyroïdienne et pulmonaire, et 1 patient présentait une atteinte pancréatique. Une patiente n'a

présenté aucune localisation secondaire. Les données étaient manquantes pour les autres patients.

Notre série a pu collecter le matériel histologique pour 8 métastases (dont 2 cas biopsiques), correspondant à 6 tumeurs primitives car nous disposons de 3 localisations métastatiques différentes pour une même patiente. Trois cas correspondaient à des métastases hépatiques, 4 à des adénopathies locorégionales envahies au temps du diagnostic ou en rechute, et 1 correspondait à une métastase thyroïdienne.

2. Données microscopiques morphologiques

Sur les 8 métastases analysées, 7 présentaient une architecture majoritaire trabéculaire (87,5%), la 8^{ème} présentant une architecture mixte trabéculaire, glandulaire et solide. Sur les 6 patients dont nous disposons du couple tumeur primitive-métastase, 4 (66,7%) présentaient une concordance entre le contingent architectural majoritaire du primitif et de la (des) métastase(s). Aucune des 8 métastases ne présentait de pléomorphisme nucléaire (0%).

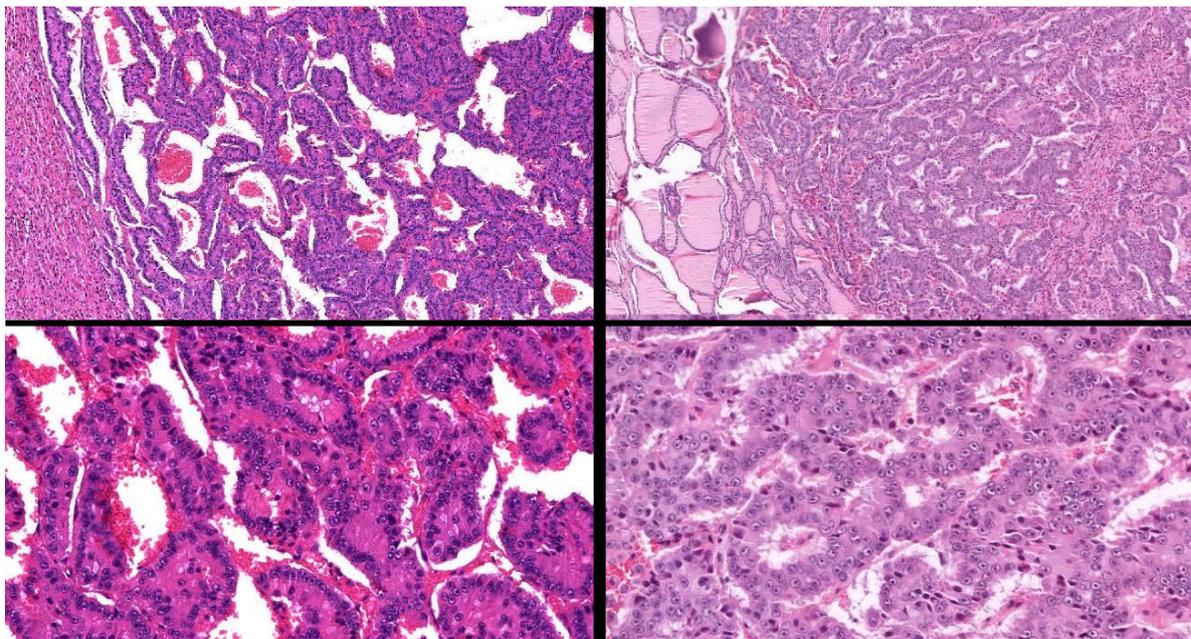


Figure 16 : Métastases d'une même TNE BD rénale : à gauche, métastase hépatique (x 40 en haut, x100 en bas), à droite, métastase thyroïdienne (x20 en haut, x 100 en bas). Dans les 2 localisations métastatiques, la morphologie est similaire à celle de la tumeur primitive

L'index mitotique s'échelonnait de 0 à 4 pour 2 mm² et 3/8 cas présentaient un index mitotique ≥ 2 . La comparaison avec le primitif n'était possible que pour 5 patients : 4/5 patients (80%) présentaient une concordance entre l'index mitotique du primitif et de la (des) métastase(s), à l'exception d'une des 3 localisations métastatiques chez la même patiente qui présentait un index mitotique à 1 tandis que le primitif et les 2 autres localisations métastatiques présentaient un index mitotique ≥ 2 .

L'IP67 s'échelonnait de 1% à 9,1% et 5 cas sur 8 présentaient un IP67 $\geq 3\%$. 4 (80%) patients présentaient une concordance entre l'IP67 du primitif et de la (des) métastase(s).

Le cas discordant pour l'index mitotique et l'IP67 était un cas biopsique.

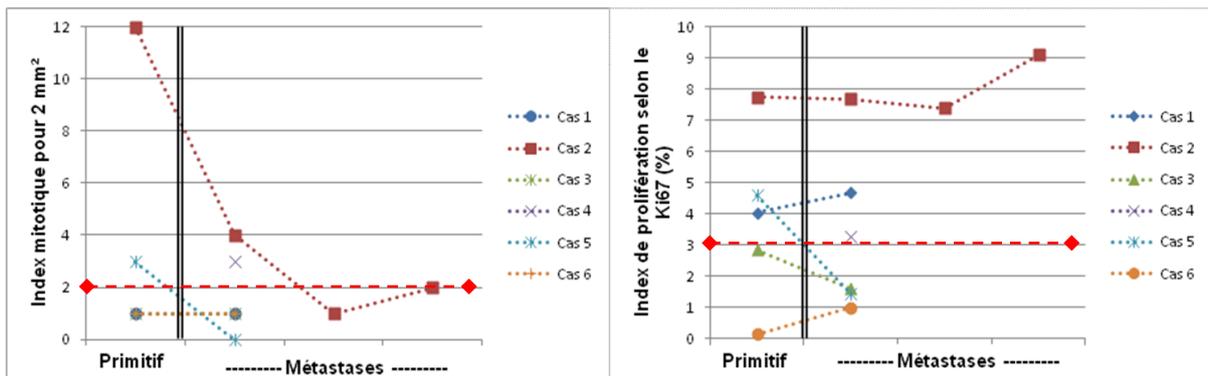


Figure 17 : Comparaison de l'index mitotique pour 2 mm² et de l'index de prolifération selon le Ki67 entre la TNE primitive et la (les) métastase(s). Le cas 2 présentait 3 localisations métastatiques.

3. Données immunohistochimiques

a) Cas discordants

Une métastase présentait un profil immunohistochimique discordant avec un marquage net pour les anticorps anti-Islet 1, anti-SATB2 et anti-ATRX, alors que la TNE primitive était négative pour ces mêmes anticorps (Cas 6).

A l'inverse, une biopsie métastatique était négative pour les anticorps anti-ATRX et anti-PMS2 alors que la TNE primitive présentait un marquage positif pour ces 2 anticorps (Cas 1).

Une patiente pour laquelle 3 métastases étaient disponibles présentait pour l'anticorps anti-SATB2 un marquage faible de 5% des cellules tumorales sur le primitif et de 1% sur la première métastase prélevée (hépatique). Les 2 autres sites métastatiques réséqués (thyroïde et ganglion) ne présentaient pas d'immunomarquage pour l'anticorps anti-SATB2.

b) Marqueurs concordants

(1) Marqueurs neuroendocrines

Les métastases présentaient un marquage cytoplasmique intense pour les anticorps anti-Chromogranine A et anti-Synaptophysine, une absence de marquage pour l'anticorps anti-CD56 et le plus souvent un marquage nucléaire pour l'anticorps anti-INSM1 (n = 7 ; 87,5%).

(2) SSTR2A

La totalité de notre population présentait un marquage membranaire, avec une H-score médian de 225 (Q1-Q3 : [170 ; 256,3]).

(3) P53

Seul un cas biopsique présentait une absence de marquage, considéré non interprétable devant l'absence de témoin interne positif. Toutes les autres métastases présentaient un marquage hétérogène wild-type.

(4) Système MMR

Mise à part la discordance décrite précédemment pour l'anticorps anti-PMS2, toutes les métastases présentaient un marquage nucléaire conservé avec les anticorps anti-MLH1, anti-MSH2 et anti-MSH6.

(5) PAX-8, CK 7, CK 20, TTF1, CDX2

Aucune des 8 métastases analysées ne présentait de cellule immunoréactive.

Anticorps	Cas 1	Cas2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Concordance
Chromo. A	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	+/+	+/+	+/+	6/6
Synapto.	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	+/+	+/+	+/+	6/6
CD56	-/-	-/- ;- ;-	-/-	NC/-	-/-	-/-	5/5
INSM1	-/-	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	+/+	5/5
Islet-1	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	-/+	4/5
PAX-8	-/-	-/- ;- ;-	-/-	NC/-	-/-	-/-	5/5
CK 7	-/-	-/- ;- ;-	-/-	-/-	-/-	-/-	6/6
CK 20	-/-	-/- ;- ;-	-/-	NC/-	-/-	-/-	5/5
TTF1	-/-	-/- ;- ;-	-/-	NC/-	-/-	-/-	5/5
CDX-2	-/-	-/- ;- ;-	-/-	NC/-	-/-	-/-	5/5
SAT-B2	-/-	+/- ;- ;-	+/+	NC/-	+/+	-/+	4/5
SSTR2A	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	+/+	5/5
P53	NI/NI	WT/WT ;WT ;WT	WT/WT	NC/WT	WT/WT	NC/WT	3/3
ATRX	+/-	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	-/+	3/5
MLH1	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	+/+	5/5
PMS2	+/-	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	NC/+	3/4
MSH2	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	NC/+	4/4
MSH6	+/+	+/+ ;+ ;+	+/+	NC/+	+/+	NC/+	4/4

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques immunohistochimiques des TNE BD rénales primitives et secondaires présentées comme suit : "Tumeur primitive/métastase(s)" (le cas 2 présentait 3 localisations métastatiques avec preuve histologique) (WT : wild-type, NC : non connu, NI : non interprétable, - : marquage < 5%, + : marquage ≥ 5%)

Au total, notre population de TNE BD rénales présentait globalement le profil suivant : positivité pour Islet-1 et SATB2, négativité pour CK7, CK20, TTF1, CDX2 et PAX-8. Les marqueurs neuroendocrines étaient exprimés, avec une réserve pour le CD56 qui était le plus souvent négatif. Elles ne présentaient pas d'argument immunohistochimique pour une mutation de *p53* ou *ATRX*, et présentaient un phénotype MSS.

C. Données de rechute et de survie

Ces données étaient disponibles pour 7 patients. La durée médiane de suivi était de 88 mois (Q1-Q3 : [58 ; 92,5]). La durée médiane de survie sans progression était de 28 mois (Q1-Q3 : [17 ; 67]). Trois patients étaient décédés de l'évolution de la maladie. Parmi les 4 patients vivants, 1 patiente présentait une persistance de la maladie, 2 patients ont présenté une atteinte ganglionnaire isolée et traitée, et 1 patiente ne présentait aucune récurrence.

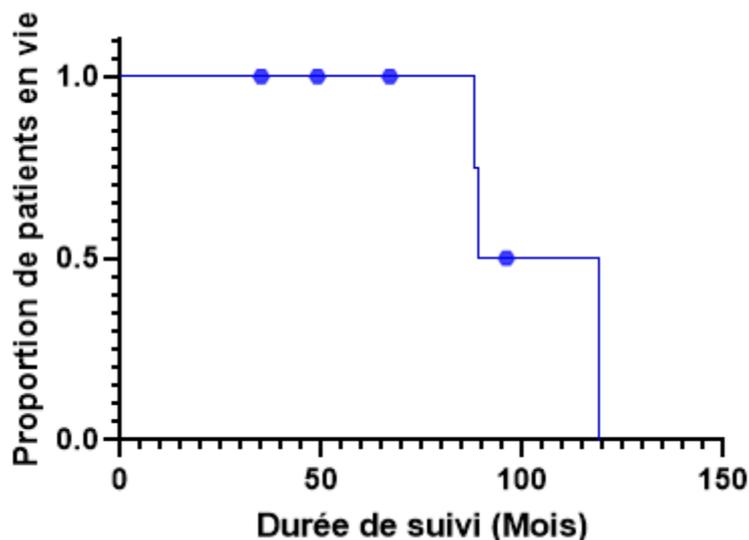


Figure 18 : Courbe de survie globale des patients atteints de TNE BD rénale

D. Tests statistiques

1. Âge

On ne mettait pas en évidence de relation statistiquement significative entre l'âge au diagnostic et le grade histopronostique de la TNE ($p=0,25$).

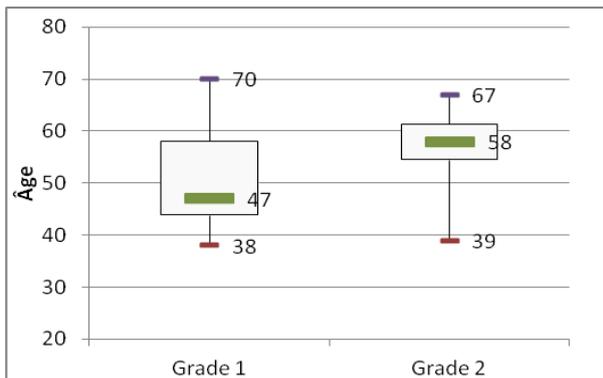


Figure 19 : répartition de l'âge au diagnostic pour chaque grade ($p=0,25$)

2. Caractéristiques macroscopiques

On ne mettait pas en évidence de relation statistiquement significative entre le grade histopronostique de la TNE et la taille tumorale ($p=1$) ou la présence de nécrose macroscopique ($p=1$).

Les 3 cas présentant une composante kystique macroscopique était de grade 2, mais on ne montrait pas de relation statistique significative entre la composante kystique et le grade ($p=0,068$).

3. Caractéristiques microscopiques morphologiques

On ne mettait pas en évidence de relation statistiquement significative entre le grade histopronostique de la TNE et la présence de calcifications, d'infiltration de la graisse, ou d'embolies tumorales ($p=1$).

Discussion

Les TNE BD rénales sont des tumeurs très rares, la littérature disponible est maigre et constituée principalement de cas rapportés, de revues de littérature et de quelques séries de cas. Nous comparerons nos données à celles des séries les plus grandes (37,40–43,48,50,51,62). Le projet RenalTEN est la première série française associant une centralisation des données cliniques, une relecture centralisée des critères anatomopathologiques morphologiques et une exploration des données immunohistochimiques et moléculaires.

Notre travail constitue une partie de ce projet. Le travail de thèse du Dr B. Chevalier, dirigé par le Dr C. Do Cao, a porté sur une population de 27 patients sur le versant clinique, en s'appuyant entre autres sur les données anatomopathologiques rapportées dans les comptes-rendus. Nos deux cohortes partageaient 7 patients.

A. Caractéristiques cliniques et macroscopiques

Les caractéristiques cliniques de notre population de patients atteints de TNE BD rénale étaient dans l'ensemble comparables à la littérature ainsi qu'à la cohorte clinique RenalTEN, avec un âge médian au diagnostic de 52 ans (48,50,61,62), une discrète prédominance féminine (sex-ratio 0,5) (40,42,61) et une localisation discrètement préférentielle sur le rein droit (57,9%) (37,42,43).

Le mode de révélation de la maladie n'était disponible que pour 6 patients, parmi lesquels on n'observait aucun syndrome carcinoïde mais une révélation fortuite (n=3) ou par des signes cliniques non spécifiques (syndrome tumoral) (n=3). Cela tend à se rapprocher des données existantes bien que de rares TNE BD rénales fonctionnelles aient été décrites (37,43,62). La rareté du syndrome carcinoïde les éloignent des TNE BD pancréatiques qui sont fonctionnelles dans 60% des cas (8).

Dans la cohorte clinique du projet RenalTEN disposant de cette information pour 24 patients, 58% des patients se présentaient avec un incidentalome, ce qui est supérieur à la plupart des études publiées où cette proportion n'excède pas 30%. L'explication avancée était une performance meilleure de l'imagerie dans cette cohorte récente où les patients inclus avaient tous été pris en charge après 1995 (61). Cependant, une étude de 2019 colligeant 17 patients diagnostiqués entre 1997 et 2007 ne retrouvait que 12% d'incidentalomes (41). *A contrario*, une série colligeant 11 cas diagnostiqués entre 2001 et 2011 décrivait 80% d'incidentalomes (51). Les données sont donc très hétérogènes et la comparaison délicate.

Trois patients dans notre cohorte (15,8%) présentaient un rein en fer à cheval, ce qui se situe dans la fourchette des proportions rapportées dans la littérature (9 à 35% selon les études) (37,40–43,48,50,51). Dans la population générale, cette malformation est la plus fréquente des anomalies congénitales du rein, avec une incidence de 1 pour 400 et un sex ratio de 2, que l'on retrouve dans notre cohorte avec 2 hommes et 1 femme (63). Le rein en fer à cheval majore le risque de survenue de diverses pathologies non tumorales comme les lithiases ou les infections et de certaines tumeurs telles que le néphroblastome et le carcinome urothélial du bassinet ; les explications avancées pour la première sont les anomalies embryologiques et pour la seconde l'inflammation chronique (64,65). La proportion nettement supérieure de patients présentant un rein en fer à cheval dans la population atteinte de TNE BD rénale que dans la population générale évoque une prédisposition chez ces patients de développer une TNE BD rénale, bien que le mécanisme physiopathologique reste inconnu. L'hypothèse proposée est celle de cellules neuroendocrines piégées dans le rein lors de l'embryogénèse, ce qui

pourrait également expliquer la survenue de ce type de tumeur dans le rein où il n'a pas été mis en évidence de cellules neuroendocrines à l'état physiologique (46).

Une autre circonstance favorisante évoquée est celle d'un tératome rénal associé, au sein duquel il existerait des tissus contenant des cellules neuroendocrines à partir desquelles se développerait la TNE. Dans notre série, aucun contingent tératomateux n'était observé sur coupe histologique ou décrit dans les comptes-rendus. Quatre méta-analyses décrivaient 6,8% à 14,3% de tératome associé (37,40,43,50). Une autre série de 21 cas décrivait une tumeur présentant une métaplasie osseuse sans qu'il s'agisse d'un tératome (48). La diversité des résultats peut être due au caractère multicentrique et aux données hétérogènes inhérentes aux méta-analyses. On peut également soulever l'hypothèse de l'échantillonnage des lésions dans notre série, qui aurait pu méconnaître un contingent tératomateux authentique.

Dans notre population, 84,2% des patients ont été traité par une résection chirurgicale ce qui est similaire aux données rapportées dans la littérature et s'accorde avec la prise en charge recommandée des tumeurs rénales se présentant à un stade localisé (41–43,48,51,62,66).

En macroscopie, les TNE BD rénales étaient toutes bien limitées, ce qui rejoint la littérature ainsi que les TNE BD d'autres localisations (8–10). La taille tumorale médiane de notre population (59mm) était semblable aux données les plus récentes (62).

Trois patients (15,8%) présentaient une composante kystique, repérée à l'examen macroscopique ou d'imagerie. Cette donnée n'est rapportée dans la littérature que dans 3 publications avec une proportion variable, allant de 11 à 48%

(37,42,43). Les résultats de la cohorte clinique RenalTEN suggèrent un meilleur pronostic chez les patients dont la tumeur comportait une composante kystique avec une proportion plus faible de métastases à distance ainsi qu'une médiane de survie globale et sans récurrence plus longue, sans toutefois de différence statistique significative. Pour Romero et al., il existait une survenue moins fréquente de métastases dans la population de tumeurs kystiques avec un seuil de significativité de 0,043. (37,61). Dans notre population, les 3 patients concernés présentaient une tumeur de grade G2 : un patient avait des métastases hépatiques et osseuses au diagnostic et une autre patiente un envahissement ganglionnaire locorégional sur le curage réalisé dans le même temps que la néphrectomie totale. L'extension de la maladie n'est pas disponible pour la 3^{ème} patiente. Ces données suggèrent au contraire un profil d'allure péjorative pour ces tumeurs. Cependant, les données de survie n'étant pas disponibles pour ces patients, il n'était pas possible d'évaluer l'impact de ce facteur sur le pronostic.

Dans notre série, des remaniements nécrotiques ont été rapportés dans 41,2% des tumeurs à l'examen macroscopique ou d'imagerie, ce qui était largement supérieur à la proportion rapportée dans les 2 méta-analyses reprenant cette donnée (12,2% et 26%) (37,43). Cependant, on observait dans notre population que les remaniements nécrotiques macroscopiques ou à l'imagerie n'étaient pas toujours corrélés avec la nécrose histologique avec 3 cas discordants, dans un sens ou dans l'autre. Le caractère nécrotique macroscopique ou à l'imagerie est donc peu fiable et à interpréter avec précaution.

B. Caractéristiques microscopiques

Toutes nos tumeurs présentaient un contingent architectural trabéculaire. Pour 79% des patients, ce contingent était majoritaire. Cela s'accorde avec les données des études ayant étudié ce paramètre. Les autres contingents décrits dans ces études étaient les architectures solides puis glandulaires ou en nids, comme observé dans notre population (37,42,48,50,51). L'architecture prédominante d'une TNE BD fait partie des indicateurs permettant d'identifier la localisation primitive de cette tumeur et notamment son origine embryologique. Cela a été décrit très tôt dans l'historique des TNE BD dès 1963 par Williams et Sandler et est encore utilisé de nos jours (12,33). Ainsi, il est admis qu'une tumeur dérivant de l'intestin postérieur aura préférentiellement une architecture trabéculaire, de même qu'une tumeur de l'intestin moyen sera plutôt insulaire. Concernant les tumeurs de l'intestin antérieur, cette donnée est moins tranchée avec une architecture variable, bien que plus fréquemment trabéculaire. On peut dès lors supposer que les TNE BD rénales ont un profil architectural se rapprochant des tumeurs de l'intestin postérieur ou antérieur.

Le stroma grêle et vasculaire ainsi que l'absence de pléomorphisme cytologique sont des éléments constants dans la description des TNE BD quelle que soit leur localisation et nos résultats s'alignaient sur ces données.

Dans notre série comme dans la cohorte clinique RenalTEN, on observait une part importante de tumeurs présentant une nécrose tumorale histologique (respectivement 43,8% et 40%), ce qui est largement supérieur aux publications antérieures : 2 méta-analyses contemporaines portant sensiblement sur les mêmes cas rapportaient 16% et 17,2% de tumeurs avec nécrose histologique, et trois séries de cas ne décrivaient aucune tumeur avec nécrose histologique sur une population de 9 à 21 patients (40,42,48,50,51). Les données extraites de la cohorte clinique

RenalTEN montrait une proportion plus importante de nécrose tumorale chez les patients décédés à la fin du suivi comparativement aux patients en vie, mais cette association n'était pas statistiquement confirmée (61).

Dans notre série, 43,8% des tumeurs présentaient des calcifications, le plus souvent au sein de remaniements tumoraux. Les 2 méta-analyses contemporaines rapportaient 40% et 47% de calcifications tumorales ce qui se rapproche de nos résultats. Néanmoins, il n'était pas précisé si ce critère était évalué à l'imagerie ou microscopiquement, s'il s'agissait de remaniements intra-tumoraux ou d'un contingent métaplasique, et on constatait des discordances entre les 2 publications dans l'analyse d'un même cas rapporté, ce qui limite la portée de leurs résultats. Deux séries de cas décrivaient histologiquement des calcifications dans respectivement 1/9 cas (9%) et 5/21 cas (24%) sans indication sur le type de calcifications. Au total, notre proportion est supérieure à celles décrites, y compris à celle rapportée dans les résultats du Dr B. Chevalier (20%). La variabilité de ces résultats peut être due à des définitions différentes utilisées pour ce critère dans les diverses publications sans que cela ne le soit précisé, ce qui limite la comparaison entre ces études et avec notre travail (40,48,50,51,61).

Les données recueillies par B. Chevalier retrouvaient 24% de tumeurs avec emboles tumoraux. Seule une revue de la littérature rapportait la fréquence de l'angio-invasion à 23%. La plus large des méta-analyses ne décrivait ce critère qu'au sein de sous-populations sans que la fréquence sur la population globale ne soit rapportée, ce qui limite la comparaison avec nos données. Dans notre cohorte, 37,5% des tumeurs comportaient des emboles tumoraux. Cependant, nos données sont à interpréter avec précaution car provenant de sources hétérogènes, s'appuyant sur les comptes-rendus et n'étant pas confirmées à la relecture (37,50,61).

C. Stadification et grade histopronostique

Concernant l'infiltration de la graisse hilare ou péri-rénale, les données de la littérature étaient hétérogènes avec des résultats allant de 33,3% à 100%. En rassemblant ces données, on calculait une proportion moyenne de stade pT3a selon la classification TNM 8^{ème} édition de 44,7% sur 85 patients, ce qui se rapprochait de nos résultats (37,5%). La méta-analyse la plus large rapportait également 8 tumeurs présentant un envahissement de la veine rénale (13,3%), classées pT3b selon la classification TNM 5^{ème} édition. La classification TNM 8^{ème} édition classe désormais cette extension en pT3a, ce qui porterait la proportion globale de stade pT3a à 54,1% sur la population de 85 patients selon cette dernière classification. Une seule série indiquait les proportions de stade inférieur au pT3, avec 15% de pT1a, 5% de pT1b et 25% de pT2 selon la classification TNM 5^{ème} édition, cette dernière ne comportant pas de subdivision au sein du stade pT2. Dans notre étude, on observait 31% de pT1a, 25% de pT1b et 6% de pT2a selon la classification TNM 8^{ème} édition. Cette tendance inversée pourrait s'expliquer par une cohorte plus récente dans notre étude que celle de Hansel et al., et ainsi des tumeurs révélées à un stade plus précoce de par l'amélioration des performances diagnostiques de l'imagerie comme évoqué précédemment (37,42,48). Les TNE BD rénales sembleraient plus agressives que les carcinomes rénaux conventionnels, qui sont de stade pT3 au diagnostic dans seulement 12,5% des cas (67). Cependant, on n'observait aucun envahissement de la veine rénale dans notre population.

Dans la littérature, la proportion de tumeurs ayant un index mitotique (IM) ≥ 2 pour 10 champs à fort grossissement (HPF) s'étalait de 8% à 58%. Ces résultats variables pourraient s'expliquer par des modalités différentes de détermination de l'IM dans les méta-analyses et entre les séries, dans la mesure où les résultats

étaient exprimés en nombre de mitoses pour 10 HPF sans précision du diamètre de champ. Il est alors difficile d'établir des comparaisons et cela souligne l'importance de l'emploi de méthodes standardisées. Pour cela, nous avons choisi dans notre population d'évaluer l'IM sur 2 mm² et d'utiliser le seuil de 2 mitoses pour 2mm², comme le préconise la classification du grade histopronostique des TNE BD bronchopulmonaires et celle des TNE BD gastro-entéro-pancréatiques. (37,40,42,48,50,51).

L'index de prolifération selon le Ki67 (IP67) n'est pas un critère nécessaire au diagnostic de TNE BD rénale et les classifications internationales ne recommandent pas sa réalisation, ni ne décrivent de sous-groupes pronostiques. Ainsi, l'IP67 n'est que rarement réalisé et n'est rapporté que dans 2 séries sur des effectifs de 6 patients, dont l'une ne le décrit qu'en tranches (0 à 4%, 4 à 8% et > 8%) (41,68). De la même manière que pour l'IM, nous avons opté pour une analyse standardisée et le seuil utilisé était celui du grading des TNE BD gastro-entéro-pancréatiques soit 3%.

L'ensemble de nos données permettaient de grader selon les recommandations internationales 18 tumeurs, ce qui est inédit dans la littérature des TNE BD rénales.

	n	G1	G2	Typique	Atypique
Jeung et al.(42) – 2010	9	ND	ND	8 (89%)	1 (11%)
Aung et al. (51) – 2012	11	ND	ND	9 (82%)	2(18%)
* Korkmaz et al. (50) -2013	19	ND	ND	14 (74%)	5 (26%)
* Omiyale et al. (40) - 2013	19	ND	ND	13 (68%)	6 (32%)
Kim et al. (68) – 2019	6	4 (66%)	2 (33%)	4 (66%)	2 (33%)
Cohorte clinique RenalTEN (61)	26	13 (50%)	13 (50%)	13 (54%)	11 (46%)
Notre étude	18	10 (56%)	8 (44%)	9 (50%)	9 (50%)
* Hansel et al. (48) – 2007	21	ND	ND	9 (42%)	12 (58%)

Tableau 8 : Synthèse des études dressant le grading des TNE BD rénales étudiées ou présentant les critères nécessaires au grading (études marquées par un astérisque) (ND = non disponible)

Nos résultats se rapprochent de ceux de Hansel et al. et de la cohorte clinique RenalTEN avec une répartition équitable entre G1 et G2. La différence de résultats observée avec les autres études pourraient être due aux faibles effectifs de celles-ci. Cette hypothèse est mise en défaut par les méta-analyses de Korkmaz et Omiyale (n=19 tumeurs). L'IP67 n'était pas rapporté dans ces deux publications ce qui imposait un grading selon la classification des TNE bronchopulmonaires. Néanmoins notre population, la cohorte clinique RenalTEN et la série de Kim et al. retrouvaient une concordance satisfaisante entre les 2 systèmes de grading. On peut supposer que la méthode de grading des TNE gastro-entéro-pancréatiques serait plus reproductible dans la mesure où elle s'appuie sur une étude immunohistochimique ce qui peut réduire les biais inter-observateurs. L'analyse des courbes de survie selon la nécrose histologique, l'IM et IP67 au sein d'une population plus représentative pourrait mettre en évidence les facteurs les plus pertinents associés à un pronostic péjoratif.

D. Extension, évolution, facteurs pronostiques et théranostiques

Nos données concernant l'extension de la maladie et son évolution étaient très limitées et provenaient de sources variées parfois peu précises (comptes-rendus

anatomopathologiques, rares courriers cliniques disponibles, données recueillies par le Dr B. Chevalier), ce qui restreignait leur analyse.

Dans notre série, 4 patients présentaient une extension ganglionnaire loco-régionale au diagnostic, sur le curage réalisé dans le même temps pour 3 d'entre eux ou sur pièce de néphrectomie. Les données de la littérature sont hétérogènes, compte-tenu des différences de prises en charge (37,41,43,48,50). En effet, le diagnostic de TNE n'étant pas connu avant l'examen anatomopathologique, la prise en charge est celle d'une tumeur rénale conventionnelle et le geste opératoire de résection est associé à un curage ganglionnaire uniquement en cas d'adénopathies palpables ou repérées aux examens d'imagerie (66). Comme discuté par le Dr B. Chevalier, la question peut se poser *a posteriori*, une fois le diagnostic connu, de réaliser systématiquement un curage ganglionnaire complémentaire, comme cela est recommandé dans les TNE BD pulmonaires et digestives (21,36). Dans la cohorte clinique RenalTEN, l'examen d'imagerie métabolique réalisé une fois le diagnostic posé a mis en évidence une extension ganglionnaire chez 2 patients, conduisant à la réalisation d'un curage ganglionnaire dans un second temps opératoire. Dans cette même cohorte, il n'était pas observé de différence de survie sans récurrence ou globale entre le groupe de patients chez qui il a été réalisé un curage ganglionnaire et le groupe sans curage ganglionnaire (61).

Dans notre population, on observait chez les patients ayant présenté des métastases, d'emblée ou au décours du suivi, une prédominance des localisations hépatiques et osseuses, comme observé dans la littérature, dans la cohorte clinique RenalTEN et dans les TNE BD d'autres localisations (4,9,33,37,41–43,48,50,51).

L'analyse des données de survie de la cohorte clinique RenalTEN retrouvait une durée médiane de suivi de 74,5 mois, avec une médiane de survie sans progression de 102 mois et une médiane de survie globale de 119 mois, ce qui se rapprochait de celles présentées par les TNE BD iléales. Cela différait largement des données dont nous disposons, différence vraisemblablement due à notre manque de données de suivi (61).

Dans la cohorte clinique RenalTEN, un grade G1 semblait associé à une survie sans récurrence plus longue mais sans atteindre la signification statistique. Le grade tumoral ne semblait pas moduler la survie globale, quelle que soit la nomenclature de grading employée. Dans cette cohorte, on observait plus de décès lorsque le patient présentait une extension métastatique au diagnostic ($p=0,02$) (61).

La méta-analyse de Romero et al. est la seule à démontrer des facteurs significativement associés à la survenue de métastases. : IM \geq 2/10 HPF, âge supérieur à 40 ans, taille tumorale \geq 4 cm et présence d'une composante tumorale kystique (37).

Dans cette même étude, concernant la survie globale, seul l'IM \geq 2/10 HPF était un facteur de mauvais pronostic associé à la survenue du décès. Nous ne disposons pas de suffisamment de données cliniques pour rechercher cette association et cela n'était pas recherché dans les analyses du Dr B. Chevalier. L'âge, la taille tumorale et la présence d'une composante tumorale kystique ne paraissent pas avoir d'impact sur la survie globale dans la cohorte RenalTEN (37,61).

Les patients de notre série présentant une tumeur G2 semblaient plus âgés que ceux ayant une tumeur G1. Nous ne disposons pas de suffisamment de données de suivi pour évaluer la relation entre l'âge et la survie globale ou sans

récidive. Dans la cohorte clinique RenalTEN, les patients de plus de 43 ans au diagnostic paraissaient présenter une survie sans récurrence plus longue mais la survie globale n'était pas différente dans les différents sous-groupes, et l'âge ne différait pas entre les groupes de patients décédés et en vie à la fin du suivi ($p=0,79$) (61).

Les données thérapeutiques concernant les tumeurs métastatiques présentées par le Dr B. Chevalier ne sont pas reprises dans ce travail. On peut néanmoins noter que les analogues de la somatostatine ont été employés dans plus de 50% des cas, s'accordant avec la prise en charge des TNE BD d'autres localisations, et que trois cas ont pu bénéficier de radiothérapie interne vectorisée avec une réponse partielle, s'accordant avec l'expression immunohistochimique de SSTR2A dans les TNE BD rénales (21,35,36,61,69).

E. Caractéristiques immunohistochimiques

Le caractère neuro-endocrine était nettement confirmé, avec une meilleure sensibilité de la Synaptophysine (100%) face à la Chromogranine A (84,2%), comme retrouvé dans les données de la littérature ainsi que dans les TNE BD d'autres localisations (37,42,48,50,51). INSM1 est un marqueur récent qui n'a pas encore été exploré dans les TNE BD rénales et la quasi-totalité de notre population était positive pour ce marqueur (94,4%). *A contrario*, le CD56 était fréquemment négatif avec une seule tumeur marquée, ce qui s'opposait aux rares données disponibles ainsi qu'aux données rapportées dans la cohorte clinique RenalTEN (50,51,61). Ce dernier marqueur peu spécifique est cependant de moins en moins utilisé dans la pratique courante notamment dans la pathologie digestive alors qu'il est surtout employé en pathologie thoracique.

Notre première ligne d'immunohistochimie mettait en évidence un profil associant une positivité de Islet-1 et SATB2 et une négativité de tous les autres marqueurs. La négativité de CK7, CK20, TTF1 et CDX2 était rapportée à plusieurs reprises dans la littérature et n'apportait pas d'argument pour rapprocher notre population des TNE BD iléales ou pulmonaires (42,48,50,51). La positivité d'Islet-1 et SATB2 est par contre un élément nouveau dans la description de ces tumeurs.

Dans notre cohorte, 83% des tumeurs présentaient une positivité pour l'anticorps anti-Islet-1. Ce marqueur est décrit comme un facteur de transcription orientant vers une origine pancréatique ou rectale. Cependant, il manque nettement de spécificité et ne peut être considéré isolément (70,71).

SATB2 est un facteur de transcription dont l'expression modérée à intense est spécifique d'une TNE appendiculaire ou rectale. Cependant, il peut être exprimé faiblement dans d'autres TNE (32,72,73). La présentation d'une positivité pour ce marqueur dans 72,2% des tumeurs de notre série peut faire évoquer plusieurs hypothèses. Cela pourrait indiquer un profil « intestin postérieur » comme il l'a été proposé dans d'autres études devant la positivité de PrAP, dont la positivité est également décrite dans les TNE BD rectales (37,50,58). Cependant, cette supposition est limitée par le fait que toutes les tumeurs positives de notre population présentaient un marquage faible ou modéré. Une autre hypothèse est que ces tumeurs dériveraient des cellules rénales tubulaires proximales. En effet, ces cellules présentent à l'état physiologique un marquage faible ou modéré pour l'anticorps anti-SATB2. Cela démontrerait un profil immunohistochimique et une histogénèse propre aux TNE BD rénales. Cette hypothèse est contrebalancée par la négativité de PAX8 (marqueur pan-rénal) et de la CK7 (marqueur des cellules rénales tubulaires distales et des tubes collecteurs), marqueurs retrouvés dans les carcinomes rénaux les plus

fréquents tels que le carcinome rénal à cellules claires ou le carcinome papillaire (74). Néanmoins, dans notre étude, 31,6% des tumeurs présentaient de rares cellules intensément marquées par l'anticorps anti-CK7. Elles pourraient correspondre à des cellules tumorales dérivant des cellules tubulaires ayant conservé l'expression de ce marqueur. Elles se présentaient en cellules isolées ou en formation tubulaire, régulièrement en périphérie de la tumeur, ne permettant pas d'exclure d'éventuelles cellules tubulaires dissociées et englobées dans la tumeur.

Le statut MSS, l'expression de SSTR2A et le marquage de type wild-type de P53 mis en évidence en immunohistochimie confortaient le caractère bien différencié des tumeurs (15,33,75,76). La conservation du marquage pour ATRX ne donnait pas d'argument pour rapprocher les TNE BD rénales des TNE BD pancréatiques (33,77).

F. Forces et limites de l'étude

La série constituée dans ce travail, et de manière plus étendue dans le projet RenalTEN, est la première série francophone et la plus large et complète à venir dans la littérature internationale.

Les points forts de ce projet sont la centralisation des données cliniques et la relecture centralisée du matériel histologique, avec une description homogène des critères diagnostiques. De plus, le panel d'anticorps utilisés est large et s'appuie sur des données récentes avec l'emploi d'anticorps nouvellement décrits tels qu'INSM1, Islet-1 ou SATB2, que nous présentons pour la première fois dans les TNE BD rénales avec des résultats particulièrement intéressants et soulevant des questions supplémentaires concernant l'histogénèse de ces tumeurs.

Néanmoins, notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, l'effectif de notre cohorte reste restreint de par la rareté de ces lésions ainsi que par la difficulté

de collection du matériel histologique. De plus, l'interprétation de certains cas est délicate pour diverses raisons : les cas biopsiques soulèvent un problème d'échantillonnage et d'absence de témoin interne pour certains anticorps ; les tumeurs pour lesquelles le diagnostic a été porté il y a de nombreuses années (1996 pour le plus ancien) ont été fixées et incluses en paraffine depuis ce temps, et cela peut perturber les réactions antigéniques et altérer les marquages immunohistochimiques. Dans ce même domaine pré-analytique, de rares cas ont fait l'objet d'une fixation au liquide de Bouin, fixateur plus concentré en formol et perturbant également les réactions antigéniques, désormais largement déconseillé en pratique diagnostique.

La limite principale est le caractère rétrospectif entraînant de nombreuses données manquantes, non accessibles sur lames ni dans les comptes-rendus. Ce manque de données est particulièrement important concernant les données cliniques puisqu'elles n'étaient disponibles que pour 7 patients sur 19, et ne permettaient pas d'évaluer l'impact des facteurs étudiés sur le pronostic.

G. Perspectives

Ce travail a permis de rassembler une partie des données cliniques colligées par le Dr B. Chevalier avec les données anatomopathologiques centralisées, et de se rendre compte du faible chevauchement existant entre nos 2 cohortes. L'objectif est désormais d'étendre ce recouvrement en relançant la campagne de rapatriement du matériel histologique d'une part, et en contactant les cliniciens d'autre part.

Afin d'établir une description complète de ces lésions, il est prévu d'étudier sur le plan moléculaire les tumeurs disposant de suffisamment de matériel grâce à un panel OCA explorant 161 gènes sur le plan mutationnel et à la recherche de

transcrits de fusion. Cette analyse sera réalisée par le Dr O. Farchi, au sein du Service de Biologie Moléculaire des Tumeurs Solides du CHU de Lille. Cela pourrait mettre en évidence des altérations de certaines voies moléculaires pour lesquelles il existe des thérapies ciblées, ou mettre en exergue des pistes concernant l'histogénèse de ces lésions.

Une collaboration avec l'unité Inserm U1239/Université de Rouen est également en cours d'organisation afin d'explorer par immunohistochimie la voie Sonic HedgeHog qui ferait partie des voies dont l'altération provoquerait la survenue d'un rein en fer à cheval, et de mieux comprendre la survenue préférentielle des TNE BD rénales dans cette population (78).

Il sera intéressant de compléter notre panel immunohistochimique par d'autres anticorps décrits dans la littérature dans les TNE BD rénales ou d'autres localisations, tels que les anticorps anti-CD99 ou anti-récepteurs à la progestérone.

Conclusion

Le projet RenalTEN permet de constituer la première série francophone de TNE BD rénales, avec d'une part dans ce travail 19 tumeurs primitives et 8 métastases étudiées sur le plan anatomopathologique et d'autre part dans le travail de thèse du Dr B. Chevalier 27 patients étudiés sur le plan clinique. Ces tumeurs surviennent plutôt entre le 4^{ème} et la 6^{ème} décennie, touchent légèrement plus les femmes que les hommes, et sont le plus souvent de découverte fortuite. Cette entité étant rare et méconnue, le diagnostic est porté par l'examen histologique et immunohistochimique sur la pièce d'exérèse et les explorations paracliniques recommandées dans la prise en charge des TNE ne sont réalisées qu'*a posteriori*. Néanmoins, la prévalence nettement supérieure du rein en fer à cheval dans la population de TNE BD rénale que dans la population générale doit faire penser chez ces patients à ce diagnostic et faire réaliser un examen d'imagerie métabolique en préopératoire. Dans les classifications internationales de tumeurs rénales, les TNE rénales ne sont classées qu'en bien ou peu différenciées, sans grading complémentaire au sein des TNE BD. Le travail de thèse du Dr B. Chevalier montrait un profil évolutif se rapprochant des TNE BD iléales. Afin de prédire le pronostic des patients atteints de TNE BD rénales et de personnaliser leur prise en charge, la formation de sous-groupes pronostiques serait pertinente. En appliquant les nomenclatures de grading employées pour les TNE gastro-entéro-pancréatiques, on observait une proportion sensiblement égale de grade 1 et de grade 2. On n'observait pas de grade 3. Les tumeurs présentaient un stade avancé pT3a (infiltration de la graisse sinusale ou péri-rénale) dans 37,5% des cas, et semblaient donc plus agressives que les carcinomes rénaux conventionnels. Les résultats du Dr B. Chevalier indiquaient la présence au diagnostic d'une extension ganglionnaire

isolée dans 21% des cas et métastatique dans 29% des cas. Les données de suivi dont nous disposions étaient limitées et les données disponibles dans la littérature restent hétérogènes. La physiopathologie des TNE rénales est une question en suspens et les hypothèses ne manquent pas. Nos résultats immunohistochimiques, outre la confirmation du caractère neuroendocrine bien différencié, montraient sur le plan histogénétique un profil Islet-1 et SATB2 positifs (avec une intensité faible à modérée pour SATB2) décrits pour la première fois dans ces tumeurs. Cela suggère un profil intermédiaire sans lien proche avec les TNE BD de l'intestin antérieur, moyen ou postérieur. Des travaux supplémentaires seront nécessaires pour compléter le profil immunohistochimique et moléculaire, et pour étendre les données de survie disponibles afin d'augmenter la puissance statistique de notre étude anatomo-clinique.

Bibliographie

1. Pearse AG, Takor TT. Neuroendocrine embryology and the APUD concept. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5 Suppl:229S-244S.
2. Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, Bakhti M. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*. 15 août 2017;144(16):2873-88.
3. Garg A, Sui P, Verheyden JM, Young LR, Sun X. Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells. In: *Current Topics in Developmental Biology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 22 déc 2020]. p. 67-89. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070215318301017>
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 15 févr 2003;97(4):934-59.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063-72.
6. Darbà J, Marsà A. Exploring the current status of neuroendocrine tumours: a population-based analysis of epidemiology, management and use of resources. *BMC Cancer*. déc 2019;19(1):1226.
7. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mars 2013;20(3):160-6.
8. Weltgesundheitsorganisation, Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 355 p. (World Health Organization classification of tumours).
9. Travis WD, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April 24 - 26, 2014. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. 412 p. (World Health Organization Classification of tumours).
10. Lokuhetty D, Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer. WHO classification of tumours. 2019.
11. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. déc 2018;31(12):1770-86.
12. Williams E. THE CLASSIFICATION OF CARCINOID TUMOURS. *The Lancet*. févr 1963;281(7275):238-9.
13. 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*. juin 2013;123(6):2502-8.

14. Mafficini A, Scarpa A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 1 avr 2019;40(2):506-36.
15. Fernandez-Cuesta L, Peifer M, Lu X, Sun R, Ozretić L, Seidal D, et al. Frequent mutations in chromatin-remodelling genes in pulmonary carcinoids. *Nat Commun.* 27 mars 2014;5:3518.
16. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology.* janv 2018;72(1):153-67.
17. Aluri V, Dillon JS. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2017;46(3):669-77.
18. J S, Y Y, M O. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res CR.* 1 juin 1999;18(2):133-41.
19. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. The frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumor diagnosis: A large population-based study using SEER-Medicare data. *Lancet Oncol.* avr 2017;18(4):525-34.
20. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* févr 2016;30(1):21-48.
21. 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). *Dig Liver Dis.* mai 2020;52(5):473-92.
22. Dulery C, Ansquer C, Bailly C, Kraeber-Bodéré F, Matysiak-Budnik T, Touchefeu Y. Place de la médecine nucléaire dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 janv 2017;24(1):26-33.
23. Fujino K, Yasufuku K, Kudoh S, Motooka Y, Sato Y, Wakimoto J, et al. INSM1 is the best marker for the diagnosis of neuroendocrine tumors: Comparison with CGA, SYP and CD56. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 janv 2017;10:5393-405.
24. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity: *Am J Surg Pathol.* nov 2017;41(11):1561-9.
25. Roy M, Buehler DG, Zhang R, Schwalbe ML, Baus RM, Salamat MS, et al. Expression of Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) and Orthopedia Homeobox (OTP) in Tumors with Neuroendocrine Differentiation at Rare Sites. *Endocr Pathol.* mars 2019;30(1):35-42.
26. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, éditeurs. WHO classification of head and neck tumours. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 347 p. (World Health Organization classification of tumours).
27. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* juill 2016;70(1):93-105.

28. Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, Tang LH. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver: *Am J Surg Pathol*. juill 2017;41(7):915-22.
29. Maxwell JE, Sherman SK, Stashek KM, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. déc 2014;156(6):1359-65; discussion 1365-1366.
30. Selberherr A, Koperek O, Riss P, Scheuba C, Kaderli R, Perren A, et al. Neuroendocrine Liver Metastasis—a Specific Set of Markers to Detect Primary Tumor Sites. *Endocr Pathol*. mars 2019;30(1):31-4.
31. Bellizzi AM. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. sept 2013;20(5):285-314.
32. Kyriakopoulos G, Mavroei V, Chatzellis E, Kaltsas GA, Alexandraki KI. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med*. juin 2018;6(12):252-252.
33. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol*. 1 févr 2020;96:8-33.
34. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. déc 2017;19(12):991-1002.
35. 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.
36. 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. *Ann Oncol*. août 2015;26(8):1604-20.
37. Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarrett TW. Primary Carcinoid Tumors of the Kidney. *J Urol*. déc 2006;176(6):2359-66.
38. Resnick ME, Unterberger H, McLoughlin PT. Renal carcinoid producing the carcinoid syndrome. *Med Times*. août 1966;94(8):895-6.
39. Rosenberg JE, Albersheim JA, Sathianathen NJ, Murugan P, Weight CJ. Five New Cases of Primary Renal Carcinoid Tumor: Case Reports and Literature Review. *Pathol Oncol Res*. janv 2020;26(1):341-6.
40. Omiyale AO, Venyo AK-G. Primary Carcinoid Tumour of the Kidney: A Review of the Literature. *Adv Urol*. 2013;2013:1-11.
41. McGarrah PW, Westin GFM, Hobday TJ, Scales JA, Ingimarsson JP, Leibovich BC, et al. Renal Neuroendocrine Neoplasms: A Single-center Experience. *Clin Genitourin Cancer*. déc 2019;S1558767319303544.

42. Jeung JA, Cao D, Selli BW, Clapp WL, Oliyai BR, Parwani AV, et al. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. *Hum Pathol.* oct 2011;42(10):1554-61.
43. Shurtleff BT, Shvarts O, Rajfer J. Carcinoid tumor of the kidney: case report and review of the literature. *Rev Urol.* 2005;7(4):229-33.
44. Shibata R, Okita H, Shimoda M, Asakura H, Murai M, Sakamoto M, et al. Primary carcinoid tumor in a polycystic kidney. *Pathol Int.* mai 2003;53(5):317-22.
45. Ungerer G, Steward JE, Akgul M, Cheng L, Sundaram CP. Clinical Considerations and Prognosis of Well-Differentiated Neuroendocrine Tumor Occurring Within a Renal Teratoma-A Case Series. *Clin Genitourin Cancer.* 15 oct 2020;
46. 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. *Pathol - Res Pract.* janv 1999;195(1):25-30.
47. Krishnan B, Truong LD, Saleh G, Sirbasku DM, Slawin KM. Horseshoe Kidney is Associated With an Increased Relative Risk of Primary Renal Carcinoid Tumor. *J Urol.* juin 1997;157(6):2059-66.
48. Hansel DE, Epstein JI, Berbesco E, Fine SW, Young RH, Cheville JC. Renal Carcinoid Tumor: A Clinicopathologic Study of 21 Cases: *Am J Surg Pathol.* oct 2007;31(10):1539-44.
49. Lane BR, Chery F, Jour G, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Novick AC, et al. Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. *BJU Int.* 3 sept 2007;0(0):070907033641008-???
50. Korkmaz T, Seber S, Yavuzer D, Gumus M, Turhal NS. Primary renal carcinoid: Treatment and prognosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* sept 2013;87(3):256-64.
51. Aung PP, Killian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. *Hum Pathol.* mai 2013;44(5):873-80.
52. Quinchon JF, Aubert S, Biserte J, Lemaitre L, Gosselin B, Leroy X. Primary atypical carcinoid of the kidney: a classification is needed. *Pathology (Phila).* 1 août 2003;35(4):353-5.
53. Takeshima Y, Inai K, Yoneda K. Primary carcinoid tumor of the kidney with special reference to its histogenesis. *Pathol Int.* 1996;46(11):894-900.
54. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, Anjana K, Coffey D, Krishnan B, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* juin 2011;24(6):751-64.
55. Haynes CM, Sangoi AR, Pai RK. PAX8 is expressed in pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumors and in extrapancreatic poorly differentiated neuroendocrine carcinomas in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathol.* 25 juin 2011;119(3):193-201.
56. LIN C, WU J, GAO Z, QU G, WANG W, YU G. Primary carcinoid tumor of the kidney with estrogen and progesterone receptor expression. *Oncol Lett.* juill 2015;10(1):449-52.

57. Bégin LR, Guy L, Jacobson SA, Aprikian AG. Renal carcinoid and horseshoe kidney: a frequent association of two rare entities--a case report and review of the literature. *J Surg Oncol.* juin 1998;68(2):113-9.
58. Kimura N, Sasano N. Prostate-specific acid phosphatase in carcinoid tumors. *Virchows Arch A.* 1 mai 1987;410(3):247-51.
59. el-Naggar AK, Troncoso P, Ordonez NG. Primary renal carcinoid tumor with molecular abnormality characteristic of conventional renal cell neoplasms. *Diagn Mol Pathol Am J Surg Pathol Part B.* mars 1995;4(1):48-53.
60. 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.* juill 2019;75(1):104-17.
61. Thèses d'exercice > Chevalier Benjamin [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://pepite.univ-lille2.fr/thematic-search.html?menuKey=these_ex&submenuKey=authors&id=chevalier_benjamin
62. Yi Z, Liu R, Hu J, He T, Wang Z, Li Y, et al. Clinicopathologic Features and Survival Outcomes for Primary Renal Neuroendocrine Neoplasms. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 10 nov 2020 [cité 24 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767320302536>
63. Je B-K, Kim HK, Horn PS. Incidence and Spectrum of Renal Complications and Extrarenal Diseases and Syndromes in 380 Children and Young Adults With Horseshoe Kidney. *AJR Am J Roentgenol.* déc 2015;205(6):1306-14.
64. Buntley D. Malignancy associated with horseshoe kidney. *Urology.* août 1976;8(2):146-8.
65. Briones JR, Pareja RR, Martín FS, Toniolo GC, Pérez JH, Mavrich HV. Incidence of Tumoural Pathology in Horseshoe Kidneys. *Eur Urol.* 1998;33(2):175-9.
66. Bensalah K, Bigot P, Albiges L, Bernhard JC, Bodin T, Boissier R, et al. [French ccAFU guidelines - update 2020-2022: management of kidney cancer]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol.* nov 2020;30(12S):S2-51.
67. Wong KJ, Shusterman M, Goel S, Negassa A, Lin J, Gartrell BA. Racial Diversity Among Histology of Renal Cell Carcinoma at an Urban Medical Center. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 6 janv 2021 [cité 9 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767321000100>
68. 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.* déc 2019;14(1):12.
69. Janson ET, Stridsberg M, Gobl A, Westlin J-E, Öberg K. Determination of Somatostatin Receptor Subtype 2 in Carcinoid Tumors by Immunohistochemical Investigation with Somatostatin Receptor Subtype 2 Antibodies. *Cancer Res.* 1 juin 1998;58(11):2375-8.
70. Juhlin CC, Zedenius J, Höög A. Clinical Routine Application of the Second-generation Neuroendocrine Markers ISL1, INSM1, and Secretagoin in Neuroendocrine Neoplasia: Staining Outcomes and Potential Clues for Determining Tumor Origin. *Endocr Pathol.* 2020;31(4):401-10.

71. Graham RP, Shrestha B, Caron BL, Smyrk TC, Grogg KL, Lloyd RV, et al. Islet-1 is a sensitive but not entirely specific marker for pancreatic neuroendocrine neoplasms and their metastases. *Am J Surg Pathol.* mars 2013;37(3):399-405.
72. Mohanty SK, Tiwari A, Bhardwaj N, Chuang F, Kim E, Lugo H, et al. Positivity for SATB2 distinguishes Islet1 positive rectal neuroendocrine tumours from pancreaticoduodenal neuroendocrine tumours. *J Clin Pathol.* 15 sept 2020;
73. Hoskoppal D, Epstein JI, Gown AM, Arnold Egloff SA, Gordetsky JB, Shi CJ, et al. SATB2 protein expression by immunohistochemistry is a sensitive and specific marker of appendiceal and rectosigmoid well differentiated neuroendocrine tumours. *Histopathology.* mars 2020;76(4):550-9.
74. Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N, Merino MJ, Netto G, Reuter VE, et al. Renal Tumors: Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Am J Surg Pathol.* oct 2013;37(10):1518-31.
75. Fraune C, Simon R, Hube-Magg C, Makrypidi-Fraune G, Kluth M, Büscheck F, et al. Homogeneous MMR Deficiency Throughout the Entire Tumor Mass Occurs in a Subset of Colorectal Neuroendocrine Carcinomas. *Endocr Pathol.* juin 2020;31(2):182-9.
76. 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.* 2 mars 2017;543(7643):65-71.
77. Yadav R, Kakkar A, Sharma A, Malik PS, Sharma MC. Study of clinicopathological features, hormone immunoexpression, and loss of ATRX and DAXX expression in pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol.* août 2016;51(8):994-9.
78. Tripathi P, Guo Q, Wang Y, Coussens M, Liapis H, Jain S, et al. Midline signaling regulates kidney positioning but not nephrogenesis through Shh. *Dev Biol.* 15 avr 2010;340(2):518-27.

Annexes

T : Tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur \leq 7cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein
T1a	Tumeur \leq 4 cm
T1b	Tumeur $>$ 4 cm et \leq 7 cm
T2	Tumeur $>$ 7cm dans sa plus grande dimension, limitée au rein
T2a	Tumeur $>$ 7 cm mais \leq à 10 cm
T2b	Tumeur $>$ 10 cm, limitée au rein
T3	Tumeur étendue aux veines majeures ou envahissant les tissus périrénaux mais respectant la glande surrénale homolatérale sans dépasser le fascia de Gérota
T3a	Tumeur envahissant la veine rénale ou ses branches segmentaires ou tumeur envahissant la région pyélocalicielle ou la graisse périrénale et/ou la graisse du sinus rénal (péripelvienne) mais sans dépasser le fascia de Gérota
T3b	Tumeur étendue dans la veine cave au-dessous du diaphragme
T3c	Tumeur étendue dans la veine cave au-dessus du diaphragme ou envahissant la paroi de la veine cave
T4	Tumeur étendue au-delà du fascia de Gérota (extension contiguë à la glande surrénale homolatérale incluse)

N : Ganglions régionaux

Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)

M : Métastases à distance

M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastase tissulaire à distance

Annexe 1 : Classification TNM 8ème édition de l'UICC des tumeurs rénales (2017)

AUTEUR : Nom : TILMANT ép. CUYPERS

Prénom : Aurélie

Date de soutenance : Mercredi 16 juin 2021

Titre de la thèse : Caractérisation histologique et immunohistochimique des tumeurs neuroendocrines bien différenciées rénales : étude descriptive rétrospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anatomie et Cytologie Pathologiques

DES + spécialité : Anatomie et Cytologie Pathologiques

Mots-clés : rein ; tumeur neuroendocrine ; malformation en fer à cheval

Résumé :

Contexte

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées primitivement rénales sont des tumeurs exceptionnelles, avec une centaine de cas rapportés dans la littérature. Ces tumeurs et leur évolution sont mal connues et leur prise en charge ne fait pas l'objet de recommandations. Leur physiopathologie reste incertaine car le rein ne comporte pas de cellules neuroendocrines dans l'état des connaissances actuelles.

Méthode

C'est une étude descriptive, multicentrique, rétrospective. Le matériel histologique de TNE BD rénales diagnostiquées dans notre Service ou par des pathologistes extérieurs a été collecté. Les caractéristiques cliniques et macroscopiques ont été colligées. Une relecture centralisée a permis de décrire les tumeurs sur le plan microscopique, de les grader, et d'en établir le profil immunohistochimique à l'aide de tissu-micro-arrays.

Résultats

19 TNE BD rénales et 8 métastases ont été analysées. L'âge médian au diagnostic était de 52 ans, le sex-ratio de 0,5. Aucun patient ne présentait de syndrome carcinoïde. 15,8% des patients présentaient une malformation du rein en fer à cheval. La TNE BD rénale était souvent unique, bien limitée, et sa taille médiane était de 59mm. Microscopiquement, elle présentait une morphologie endocrinoïde, avec une architecture trabéculaire prédominante. 37,5% des cas étaient de stade pT3, 6,2% de stade pT2 et 56,3% de stade pT1. Les proportions de TNE BD G1/G2 ou carcinoïdes typiques/atypiques étaient équivalentes (respectivement 56%/44% et 50%/50%). On n'observait aucun grade 3. L'étude immunohistochimique montrait une positivité pour la plupart des marqueurs neuro-endocrines, ainsi que pour SATB2 (d'intensité faible à modérée) et pour Islet-1.

Conclusion

Les TNE BD rénales sont rares, non fonctionnelles, et le diagnostic fortuit est porté par l'examen anatomopathologique. Leur morphologie est proche des autres TNE BD. Le dépassement de la capsule rénale est plus fréquent que dans les tumeurs rénales conventionnelles. Leur profil immunohistochimique évoque un profil intermédiaire ne permettant pas de les relier aux TNE de l'intestin antérieur, moyen ou postérieur. Un élargissement de notre cohorte et des données de survie exhaustives pourraient montrer des facteurs pronostiques ou valider l'application d'un grade histopronostique au sein des TNE BD rénales.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Assesseur : Madame le Docteur Christine DO CAO

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Sébastien AUBERT