

Année : 2021

MS 146 2021

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*en* **ONCOLOGIE MEDICALE**

*Intitulé*

**LES TUMEURS NEUROENDOCRINES BIEN  
DIFFERENCIÉES DE GRADE 3  
GASTROENTEROPANCREATIQUES ; PARTICULARITÉ DE  
LA PRISE EN CHARGE ; EXPERIENCE DE L'INSTITUT  
NATIONAL D'ONCOLOGIE**

*Elaboré par :*

**Docteur Harrak Soukaina**

*Sous la direction du*

**Professeur Hassan ERRIHANI**

**Session Septembre 2021**

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.

**Figure 2** : La répartition des patients de notre série de cas selon le sexe.

**Figure 3**: Le pourcentage des différents symptômes dans notre série de cas.

**Figure 4** : La répartition des patients de notre série de cas selon la localisation de la tumeur primitive.

**Figure 5** : Répartition des patients selon le stade tumoral localisé ou métastatique

**Figure 6** : Répartition des patients en fonction de nombres des métastases.

**Figure 7** : Répartition des patients selon les sites métastatiques.

**Figure 8** : Répartition des patients selon la nature des prélèvements histologiques diagnostiques

**Figure 9**: Répartition des patients selon le taux de ki67.

**Figure 10** : Pourcentage des lignes de CMT palliative

**Figure 11** : Répartition des protocoles de la chimiothérapie palliative.

**Figure 12** : Distribution des patients selon le statut des dernières nouvelles

**Figure 13** : TDM avec contraste d'une tumeur neuroendocrine de grade 3 de la tête du pancréas.

**Figure 14** : Imagerie fonctionnelle d'un patient atteint d'une tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique de grade.

**Figure 15** : La tumeur neuroendocrine G3 bien différenciée présente un aspect organoïde et trabéculaire.

**Figure 16 :** Tumeur neuroendocrine G3 bien différenciée présente un indice de marquage Ki-67 > 20%.

**Figure 17 :** La classification OMS 2017 des TNE digestives.

**Figure 18 :** la classification OMS 2019 des TNE digestives.

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau I** : Répartition selon les antécédents des patients.

**Tableau II** : Répartition des malades selon le taux d'opérabilité.

**Tableau III** : Répartition des patients selon le geste chirurgical.

**Tableau IV** : Incidence des TNE G3 selon la littérature.

**Tableau V** : L'Age moyen selon les différentes études.

**Tableau VI** : Répartition selon le sexe selon les données de la littérature.

**Tableau VII** : Répartition des TNE G3 fonctionnelle et non fonctionnelle selon les données de la littérature.

**Tableau VIII** : Les Taux de positivité des marquages en IHC selon la littérature en %.

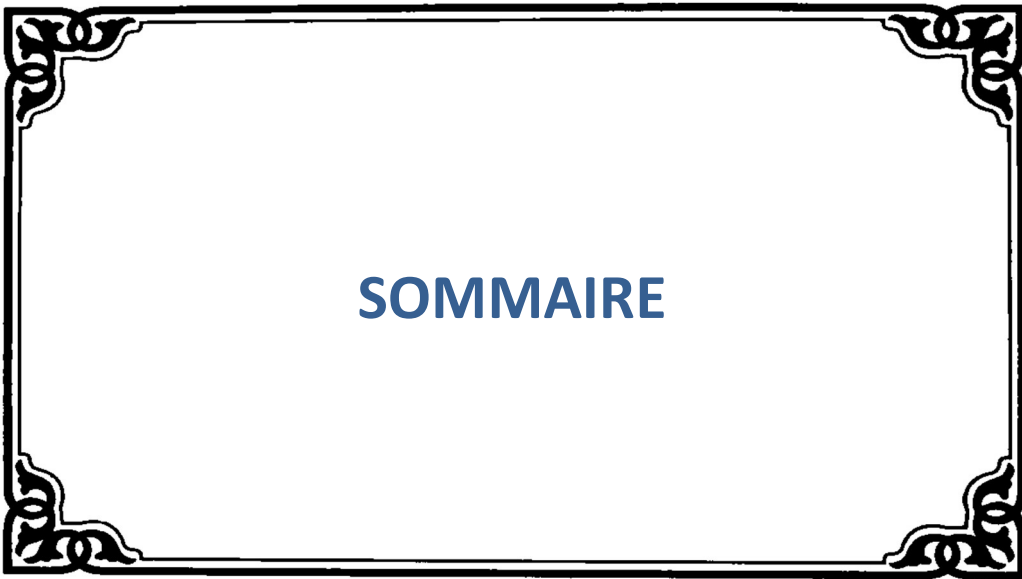
**Tableau IX** : Le taux médian de l'indice de prolifération ki-67 selon la littérature en %.

**Tableau X** : Localisation primitive des TNE G3 selon la littérature.

**Tableau XI** : Le taux des TNE G3 métastatiques au moment du diagnostic selon la littérature.

**Tableau XII** : la classification OMS 2010 des TNE digestives.

**Tableau XIII** : les résultats des principales études évaluant la médiane de survie des patients atteints de TNE G3.



SOMMAIRE.....	5
INTRODUCTION GENERALE .....	9
MATERIELS ET METHODES .....	13
I. Type de l'étude : .....	14
II. Données des patients :.....	14
1. Critères d'inclusion :.....	14
2. Critères d'exclusion .....	15
RESULTATS .....	16
II-Description de la population .....	17
1. Répartition selon l'âge :.....	17
2. Répartition selon le sexe : .....	18
3. Antécédents et facteurs de risque.....	18
III-Données cliniques .....	20
1. Mode de découverte:.....	20
IV-Siège de la tumeur primitive et des métastases :.....	21
1. Origine de la tumeur primitive .....	21
2. Localisation des métastases : .....	22
V-Données anatomopathologique et immunohistochimique.....	24
1. Prélèvements histologiques diagnostiques.....	24
2. Les marqueurs neuroendocrines : .....	25
3. L'index Ki67 : .....	25
VI-traitement : .....	27
1. Surveillance active :.....	27
2. le traitement chirurgical .....	27
2.1-Chirurgie de la tumeur primitive.....	27
2.2-Chirurgie des métastases:.....	27

3. Radiothérapie :.....	28
4. Chimio-embolisation : .....	28
5. Traitement systémiques : .....	28
5.1.Traitement anti-sécrétoire : Analogues de la somatostatine :.....	28
5.2. Chimiothérapie adjuvante :.....	29
5.3. chimiothérapie palliative :.....	29
5.4.thérapie ciblés :.....	32
6. Traitements de support :.....	32
VII-Evolution :.....	32
1. La surveillance thérapeutique : .....	32
2. Dernières nouvelles :.....	32
2.1 Patients décédés au terme du suivi :.....	33
2.2. Patients vivant sans maladie .....	34
2.3. Patient vivant avec maladie. ....	34
3. Survie globale :.....	35
DISCUSSION .....	36
I-Données épidémiologiques :.....	37
1. Incidence.....	37
2. Age et sexe .....	38
3. Les facteurs de risques : .....	39
3.1. Prédisposition génétique :.....	39
3.2.Antécédents familiaux de tumeur neuroendocrine :.....	41
3.3.gastrite atrophique chronique auto-immune .....	42
3.4. Antécédents familiaux positifs de tout type de cancer:.....	42
3.5.Le diabète sucré : .....	42
3.6. La Cholécystectomie et Les Calculs biliaires : .....	43

II-Présentation clinique et paraclinique :.....	43
1. clinique.....	43
2. paraclinique :.....	44
2.1. Imagerie morphologique.....	44
2.2 Imagerie fonctionnelle .....	46
III-Données anatomopathologique.....	47
1. Critère morphologique .....	47
2. Les marqueurs neuroendocrine :.....	49
3. Index de prolifération ki 67 .....	50
IV-Localisation tumorale et des métastases .....	51
1. Primitif tumoral :.....	51
2. Les métastases .....	52
V-Classification OMS : .....	54
VI-Traitement :.....	58
1. Traitement de la maladie localisé.....	59
2. Traitement de la maladie métastatique .....	60
2.1- L'embolisation ou chimio embolisation hépatique.....	61
2.2. Analogues de la somatostatine (SSA) .....	61
2.3- la chimiothérapie : .....	62
2.4- les thérapies ciblées.....	65
2.5- immunothérapie .....	66
2.6-La thérapie par radionucléides à base de récepteurs peptidiques ....	67
VII-Pronostic.....	68
CONCLUSION.....	71
RESUMES.....	74
REFERENCES.....	78



## **INTRODUCTION GENERALE**

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées aux dépens des cellules du système endocrinien diffus et ayant des caractéristiques communes. Ces tumeurs rares représentent 1 % de toutes les tumeurs digestives. Du fait de leur évolution le plus souvent lente, les TNE constituent, après le cancer colorectal, l'un des cancers digestifs ayant la plus forte prévalence. Leur incidence, en augmentation sur les dernières décennies, est estimée à environ 1000 nouveaux cas par an en France [1].

L'incidence et la prévalence des TNE digestives ont largement augmenté au cours des dernières années, en partie grâce à l'amélioration des techniques de détection, mais aussi en lien avec le vieillissement de la population [2-3]. Les tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas sont les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines, dont elles représentent environ 70 % des cas[4].

La présentation clinique, l'évolution, l'agressivité tumorale et le pronostic des NNE sont très hétérogènes [5-6]. L'un des facteurs pronostiques les plus importants de cette entité est le grade tumoral évalué par l'indice Ki-67, qui correspond au pourcentage de cellules dont le noyau est marqué par l'anticorps monoclonal MIB-1 [7,8].

Les progrès dans le diagnostic pathologique ont permis une meilleure identification et une classification de ces tumeurs. En raison du nombre croissant de spécimens présentant une morphologie bien différenciée et un indice Ki67 élevé (>20%) [9-10], La classification OMS des tumeurs des organes endocrines, parue en juillet 2017 et celle des tumeurs digestives, parue en

juillet 2019, ont introduit plusieurs modifications dans la classification des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques, dont la précédente version remontait à 2010. La principale modification est l'introduction d'une catégorie supplémentaire de tumeurs bien différenciées, les TNE G3, qui viennent s'ajouter aux deux catégories déjà existantes. Cette catégorie a été initialement validée pour les sites pancréatiques mais a ensuite été étendue à toutes les tumeurs neuroendocrines G3 du tube digestif.

La reconnaissance d'une nouvelle catégorie de tumeurs bien différenciées G3 n'a pas seulement un intérêt descriptif : elle a des implications cliniques, pronostiques et thérapeutiques. En effet, le pronostic de ces tumeurs, tout en étant plus mauvais que celui des tumeurs G1 et G2, est néanmoins meilleur que celui des carcinomes neuroendocrines au sens strict, c'est-à-dire des tumeurs peu différenciées [11,12,13,14]. Par conséquent, les TNE G3 devraient bénéficier d'une approche thérapeutique différente mais d'autres études sont nécessaires pour valider leur prise en charge précise [15,16].

Les moyens thérapeutiques sont nombreux et le choix thérapeutique dépend essentiellement du siège de la tumeur primitive, de l'extension de la tumeur, de la résecabilité des lésions, de l'évolutivité de la maladie et du degré de différenciation ainsi que du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Dans tous les cas, la stratégie thérapeutique doit être décidée dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP).

Avant 2017, toutes les néoplasies neuroendocrines G3 étaient considérées comme une seule entité nommée carcinomes neuroendocrines (CNE) et étaient évaluées de la même manière dans les études cliniques [17]. Par

conséquent, les données thérapeutiques concernant spécifiquement les TNE de G3 sont encore rares. La rareté des TNE G3 bien différenciée et le manque de standardisation de leur prise en charge justifie une validation des décisions thérapeutiques en RCP, et l'inclusion des patients dans les essais cliniques.

Le but de notre travail est de déterminer les particularités de la prise en charge de cette nouvelle catégorie des tumeurs bien différenciées G3 à travers une étude rétrospective d'une série de cas de TNE bien différenciée de grade 3 gastroentéropancréatique traités dans l'institut national d'oncologie de Rabat.



## MATERIELS ET METHODES

## **I. TYPE DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au niveau du service d'oncologie médicale de l'institut national d'oncologie de RABAT, étalée sur une période de 3 ans entre octobre 2017 à Octobre 2020.

Cette étude inclut tous les patients diagnostiqués de TNE gastroenteropancréatique bien différencié de grade 3 histologiquement prouvée et après une relecture au service d'anatomopathologie de l'institut national d'oncologie. 20 patients ont été retenus dans l'étude.

Les prélèvements de cette étude sont obtenus par biopsie ou bien directement de la pièce opératoire, permettant un examen anatomopathologique complet ainsi qu'une approche immunohistochimique par des marqueurs neuroendocriniens, tout en se basant sur le grading et classement des tumeurs selon la nouvelle classification de l'OMS 2017 et 2019.

Les décisions thérapeutiques ont été prises dans une réunion de concertation multidisciplinaire regroupant les Gastro-entérologues, les chirurgiens, les oncologues, les radiothérapeutes et les anatomopathologistes.

Tous les paramètres cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillis et étudiés.

## **II. DONNEES DES PATIENTS :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre série toutes les TNE gastroentéropancréatique bien différenciées de grade 3 dont le diagnostic anatomopathologique couplé à l'étude immunohistochimique a été réalisé au sein du service d'anatomopathologie de l'institut national d'oncologie de Rabat

## **2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclus de notre série :

- les carcinomes neuroendocrine de grade 3.
- Tous les patients ayant perdu leur dossier médical.
- les patients chez qui les renseignements cliniques ou paracliniques étaient insuffisants.



**RESULTATS**

## II-DESCRIPTION DE LA POPULATION

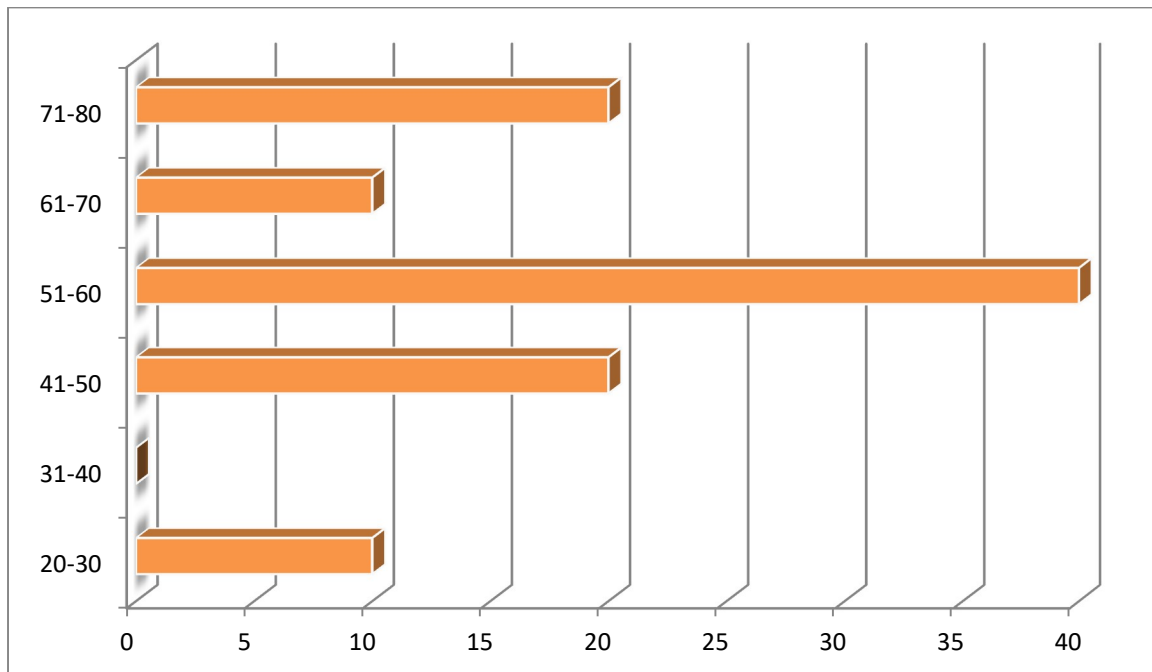
### 1. Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge moyen des patients au moment de diagnostic était de 55 ans pour les deux sexes avec des extrêmes allant de 29 ans à 73 ans.

L'âge moyen du diagnostic chez les hommes était de 63 ans.

L'âge moyen du diagnostic chez les femmes était de 49.8 ans.

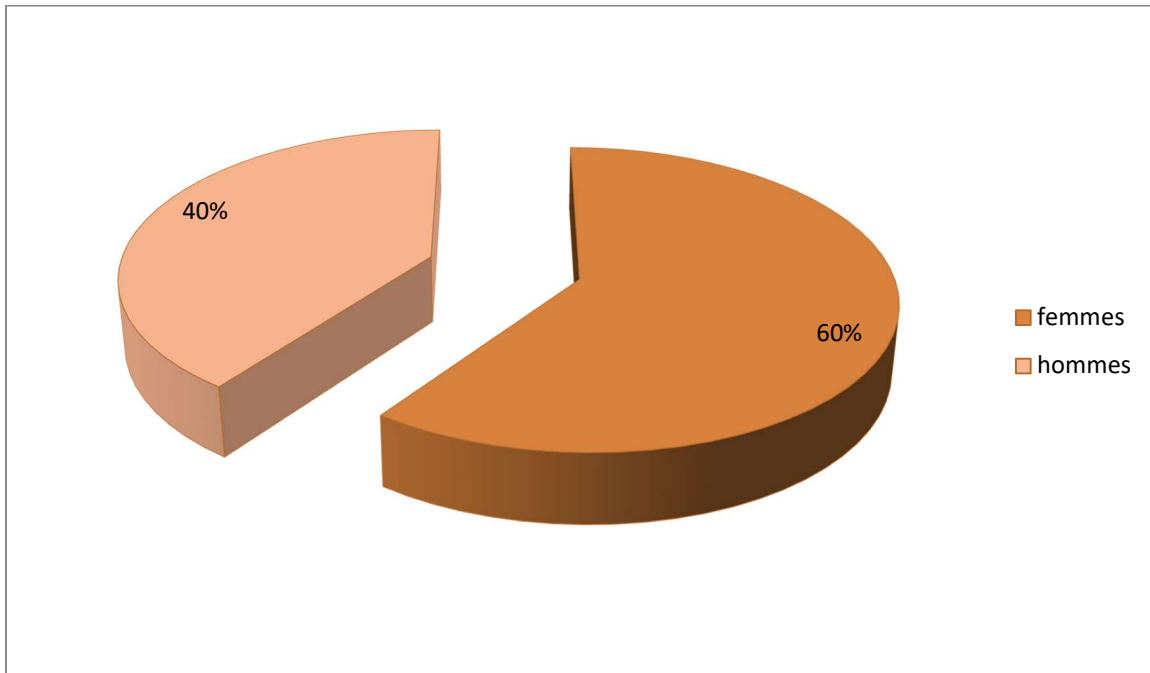
La majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge située entre 51-60 ans (40%) des malades.



**Figure 1** : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.

## 2. Répartition selon le sexe :

Il y a une prédominance féminine : le sexe féminin représente 60% (n=12) des cas de notre étude, alors que le sexe masculin représente 40%(n=8). Avec un Sex-ratio de 1,5.



**Figure 2 :** La répartition des patients de notre série de cas selon le sexe.

## 3. Antécédents et facteurs de risque

Les antécédents personnels et familiaux retrouvés dans notre série se répartissent comme le montre le tableau suivant :

<b>Antécédent pathologique</b>	<b>effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b><u>Médicaux :</u></b>		
-Diabète	6	30%
-HTA	2	10%
-Cardiopathie	2	10%
-AVC	2	10%
-UGD	4	20%
<b><u>Chirurgicaux :</u></b>		
-cholécystectomie	2	10%
<b><u>Toxique :</u></b>		
-Tabac	8	40%
-Alcool	2	10%

**Tableau I : Répartition selon les antécédents des patients.**

- Aucun antécédent personnel d'hyperparathyroïdie, de NEM ou de néoplasie n'a été rapporté par nos patients.

- Aucun antécédent familial de NEM ni d'endocrinopathies n'a été retrouvé.

- Aucun antécédent familial de tumeur neuroendocrine n'a été retrouvé dans notre série.

### III-DONNEES CLINIQUES

#### 1. Mode de découverte:

Tous les patients de notre étude étaient symptomatiques au moment de diagnostic.

- La douleur abdominale était le symptôme le plus fréquent ; elle était rapportée par 14 patients soit 70 % des patients.

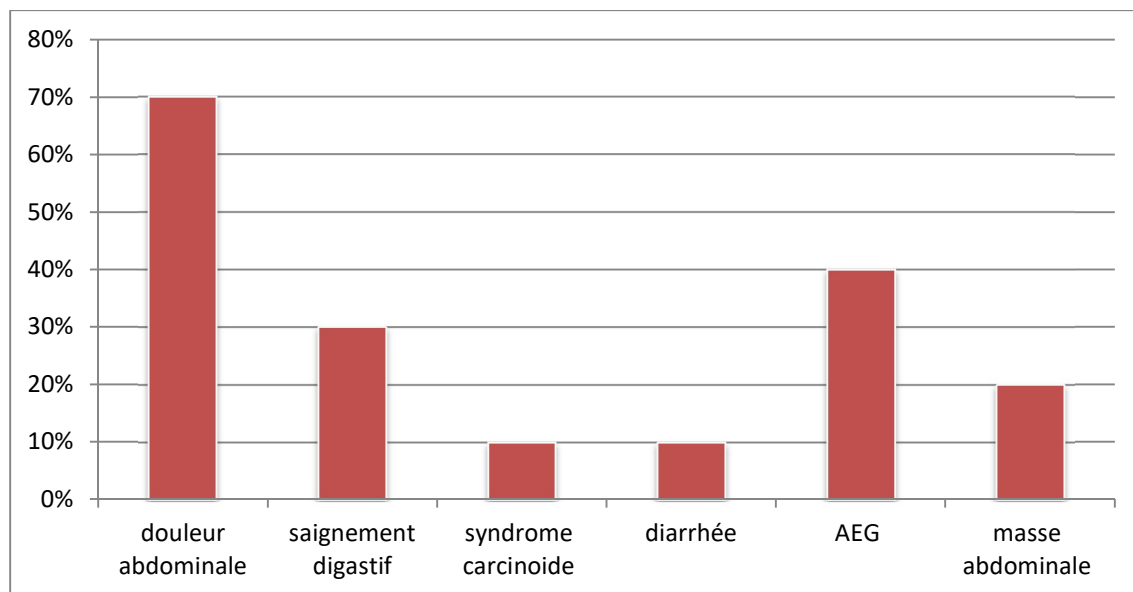
-6 patients (30%) ont présenté un saignement digestif, il s'agissait d'un saignement bas dans 4 cas et un saignement haut dans 2 cas.

-Un syndrome carcinoïde était présent chez 2 patients (10%).

-Des épisodes de diarrhée sans flush étaient présents chez 2 cas (10%)

-Au moment du diagnostic, 8 patients (40%) des patients présentaient une altération de l'état générale.

-L'examen physique trouvait une masse abdominale chez 4 cas soit 20%.



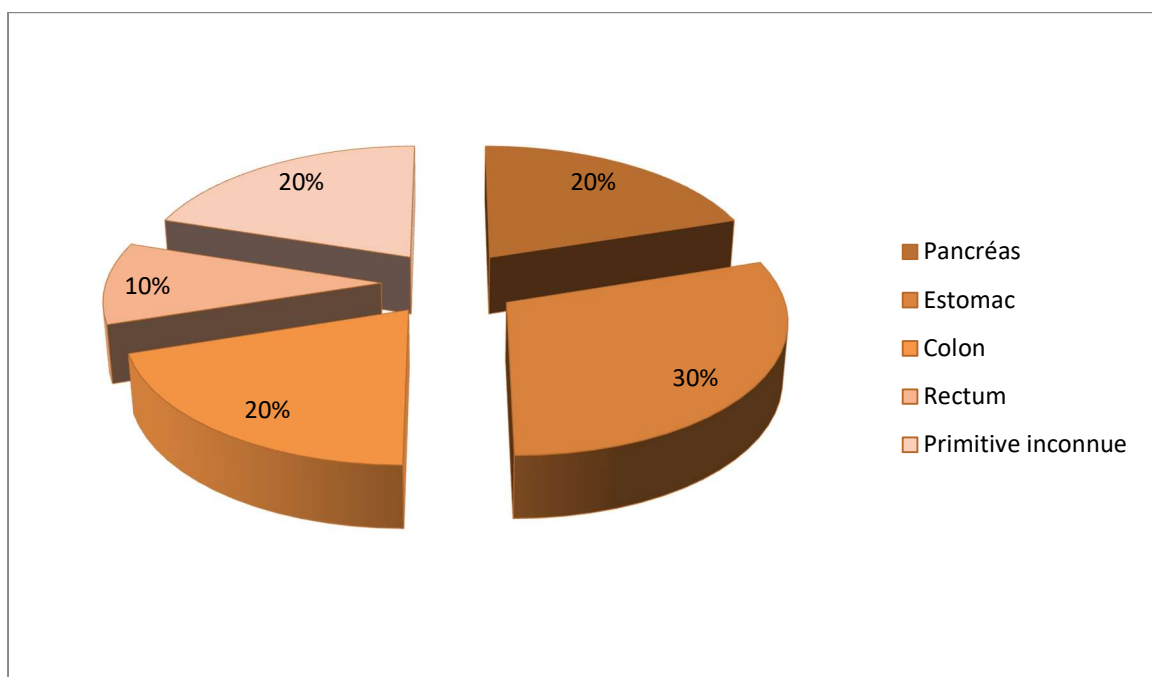
**Figure 3:** Le pourcentage des différents symptômes dans notre série de cas.

## IV-SIEGE DE LA TUMEUR PRIMITIVE ET DES METASTASES :

### 1. Origine de la tumeur primitive

La localisation tumorale la plus fréquente dans notre série était l'estomac pour 6 patients (30 %) suivie du pancréas pour 4 patients (20%) et du colon pour 4 patients (20 %), puis de rectum pour 2 patients (10 %).

L'origine de la tumeur primitive était considérée comme inconnue pour 4 patients (20%).

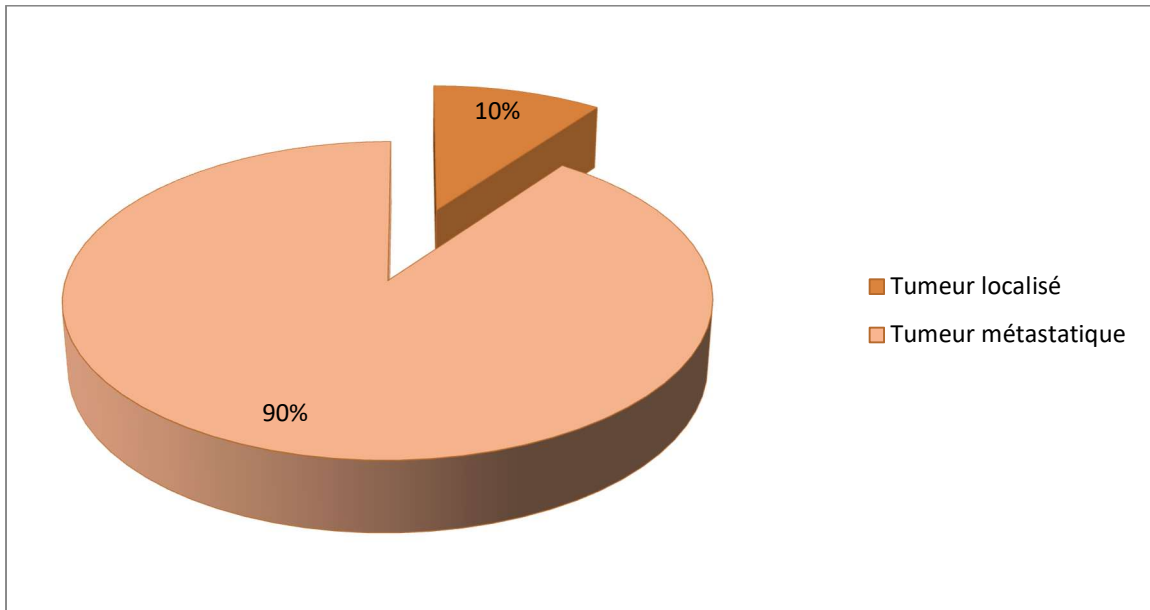


**Figure 4** : La répartition des patients de notre série de cas selon la localisation de la tumeur primitive.

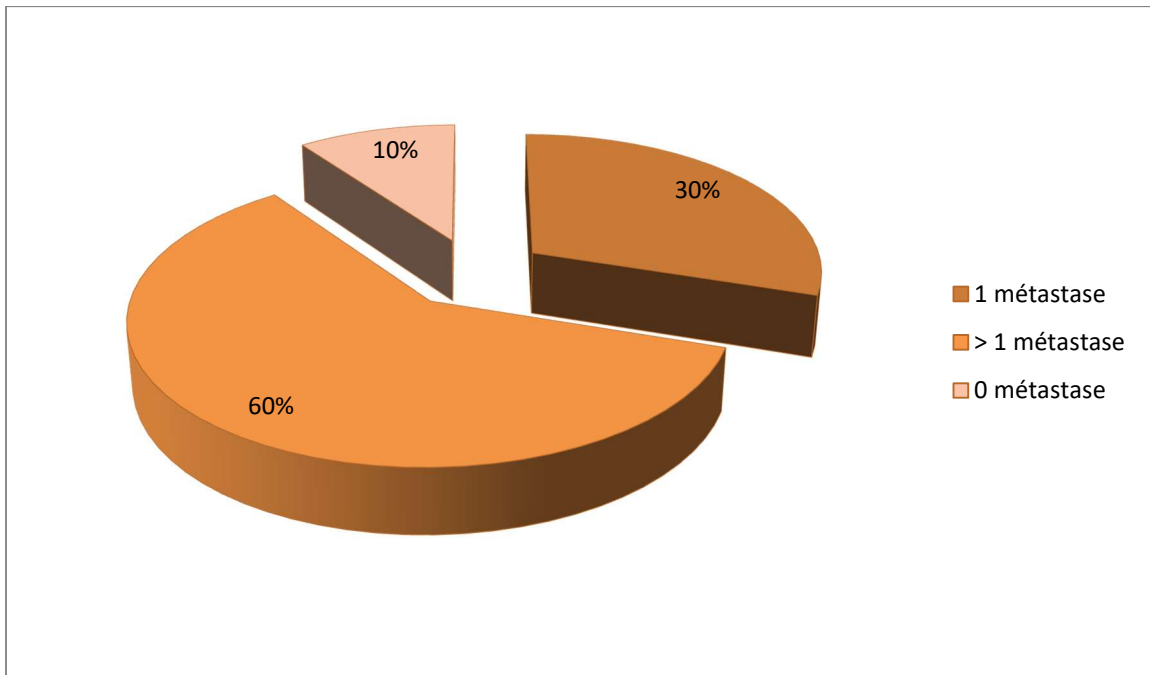
## 2. Localisation des métastases :

-Au moment du diagnostic, 18 patients présentaient déjà des métastases (90%), Parmi eux 6 patients avaient une seule localisation métastatique et 12 patients avaient plus d'une localisation métastatique.

-Dans notre série seulement 2 patients avaient une tumeur localisée (10%).

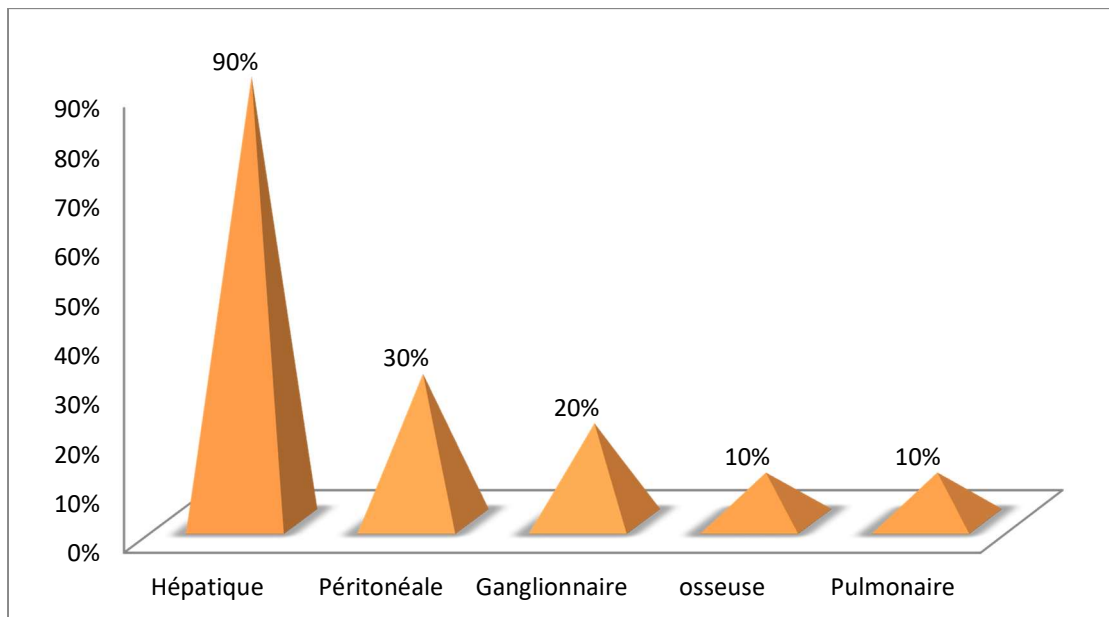


**Figure 5 :** Répartition des patient selon le stade tumoral localisé ou métastatique.



**Figure 6 :** Répartition des patients en fonction de nombres des métastases.

Parmi les patients métastatiques, les localisations métastatiques étaient principalement hépatique dans 18 cas (90%), péritonéales chez 6 patients (30%), ganglionnaires chez 4 patients (20%), pulmonaires chez 2 patients (10%), osseuses chez 2 patients (10%).



**Figure 7 :** Répartition des patients selon les sites métastatiques.

## V-DONNES ANATOMOPATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHEMIE

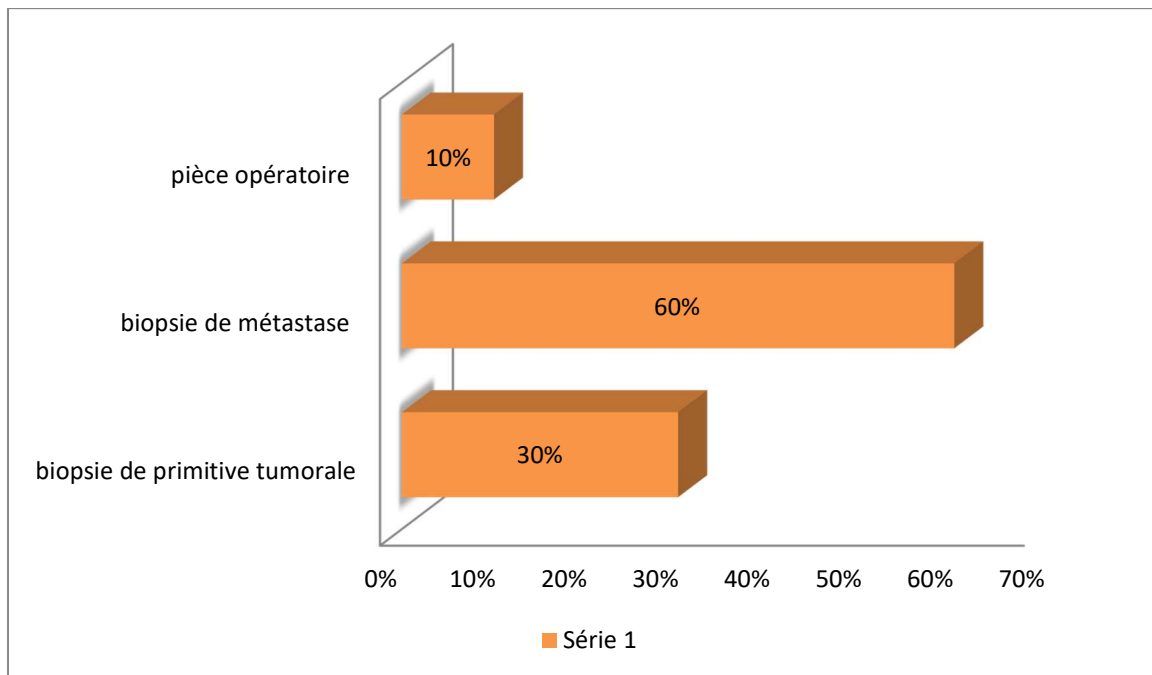
### 1. Prélèvements histologiques diagnostiques

L'examen histologique ayant permis le diagnostic de la nature neuroendocrine était réalisé soit à la suite :

>> D'une biopsie dans 18 cas

- Les biopsies provenant de la tumeur primitive est de 30%.
- Les biopsies provenant des métastases est de 60%.

>> De la pièce opératoire: L'examen histologique de la pièce opératoire a été réalisé chez 2 patients (10%).



**Figure 8** : Nature des prélèvements histologiques diagnostiques

## 2. Les marqueurs neuroendocrines :

La recherche de ces marqueurs a été réalisée chez tous les patients.

- L'anticorps anti chromogranine A : Le marquage était positif dans 14 cas (70%), et négatif chez 6 patients (30 %).

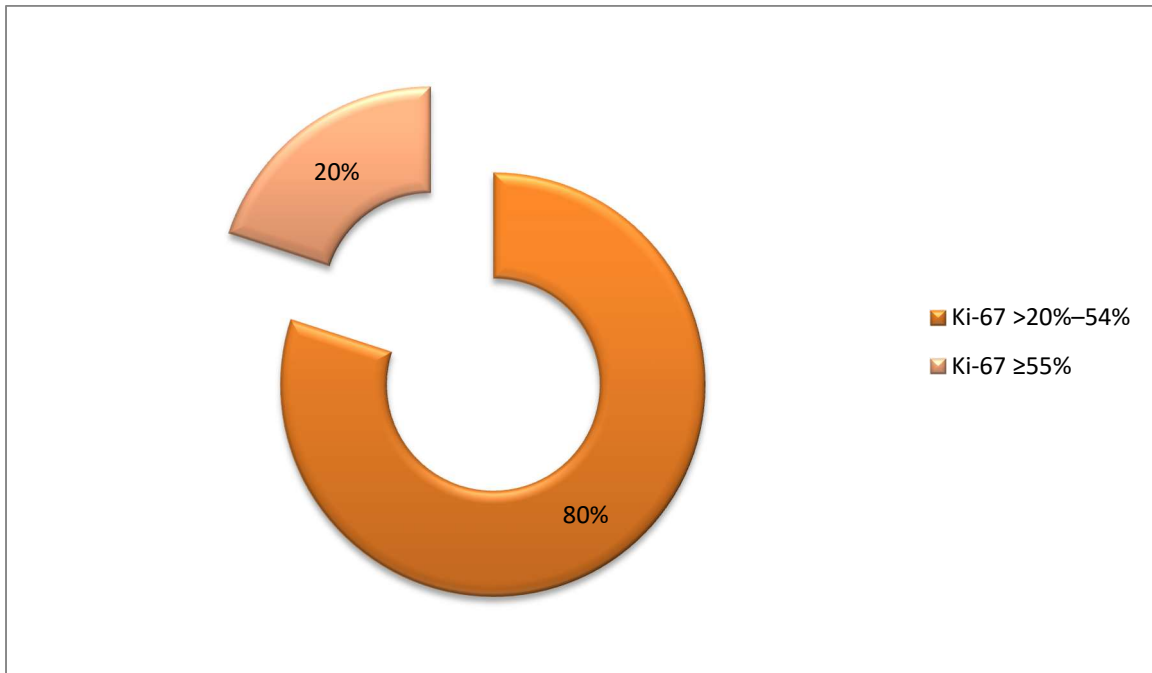
- L'anticorps anti synaptophysine : Avec un marquage positif chez 18 patients (90%) et négatif chez 2 patients (10%).

-La CD56 a été positive chez 9 cas (soit 45%) et négative chez 11 cas (soit 55%).

## 3. L'index Ki67 :

- Le taux médian de Ki-67 était de 32.5 % avec des extrêmes allant de 21% à 70%.

- Dans notre étude 80% des patients avaient un ki 67 inférieur à 55% et 20 % des patients avaient un ki 67 supérieur ou égal à 55 %.



**Figure 9:**Répartition des patients selon le taux de ki67.

## VI-TRAITEMENT :

### 1. Surveillance active :

La stratégie de surveillance n'a été proposée chez aucun des patients de notre étude.

### 2. Le traitement chirurgical :

#### *2.1-Chirurgie de la tumeur primitive*

Parmi les 20 patients de notre série, seulement 2 patients ont bénéficiés une chirurgie de la tumeur primitive. 18 patients ont été jugés inopérables à cause de l'extension locorégionale et à distance de la tumeur.

	Nombre	pourcentage
<b>Malades opérés</b>	2	10%
<b>Malades non opérés</b>	18	90%
<b>Totale</b>	20	100%

**Tableau II** : Répartition des malades selon le taux d'opérabilité.

Siège de la tumeur	Le geste chirurgicale
Pancréas	DPC avec cholécystectomie+ curage ganglionnaire
Colon droit	Hemicolectomie droite

**Tableau III** : Répartition des patients selon le geste chirurgical.

#### *2.2-Chirurgie des métastases:*

Dans notre série, deux patients avec une TNE de primitif inconnu métastatique au niveau hépatique ayant bénéficié une résection des métastases hépatiques après une réponse partielle à la chimiothérapie.

Les gestes réalisées étaient une hépatectomie gauche avec 2 métastasectomies droites chez le 1<sup>er</sup> patient et une hépatectomie segmentaire droit chez le 2<sup>ème</sup> patient.

Alors que le reste des patients avec des métastases hépatiques ont été classés non résécables.

### **3. Radiothérapie :**

La radiothérapie a été indiquée chez une seule patiente.

Il s'agissait d'une patiente avec une tumeur neuroendocrine de primitif inconnu métastatique au niveau hépatique et osseux, elle a bénéficiée d'une radiothérapie décompressive à visée palliative pour les métastases osseuses.

### **4. Chimio-embolisation hépatique :**

Dans notre série de 20 cas, aucun patient n'a bénéficié d'un traitement par chimio-embolisation hépatique.

### **5. Traitement systémiques :**

#### *5.1. Traitement anti-sécrétoire : Analogues de la somatostatine :*

Parmi les patients de notre série, 2 patients avec une TNE de grade 3 ayant présenté une tumeur fonctionnelle, et ont été mis sous Somatuline.

– Le 1<sup>er</sup> patient présentant une TNE de primitif inconnu avec des métastases hépatiques a été traité par somatuline pendant 4 mois puis arrêtée par la suite à cause de la progression tumorale.

– Le 2<sup>ème</sup> patient présentant une TNE du pancréas métastatique au niveau hépatique et ganglionnaire a reçu 03 injection de somatuline avec une

régression partielle du flush syndrome, et de la diarrhée puis arrêtée à cause du manque des moyens et la non disponibilité du produits dans notre hôpital.

### *5.2. Chimiothérapie adjuvante :*

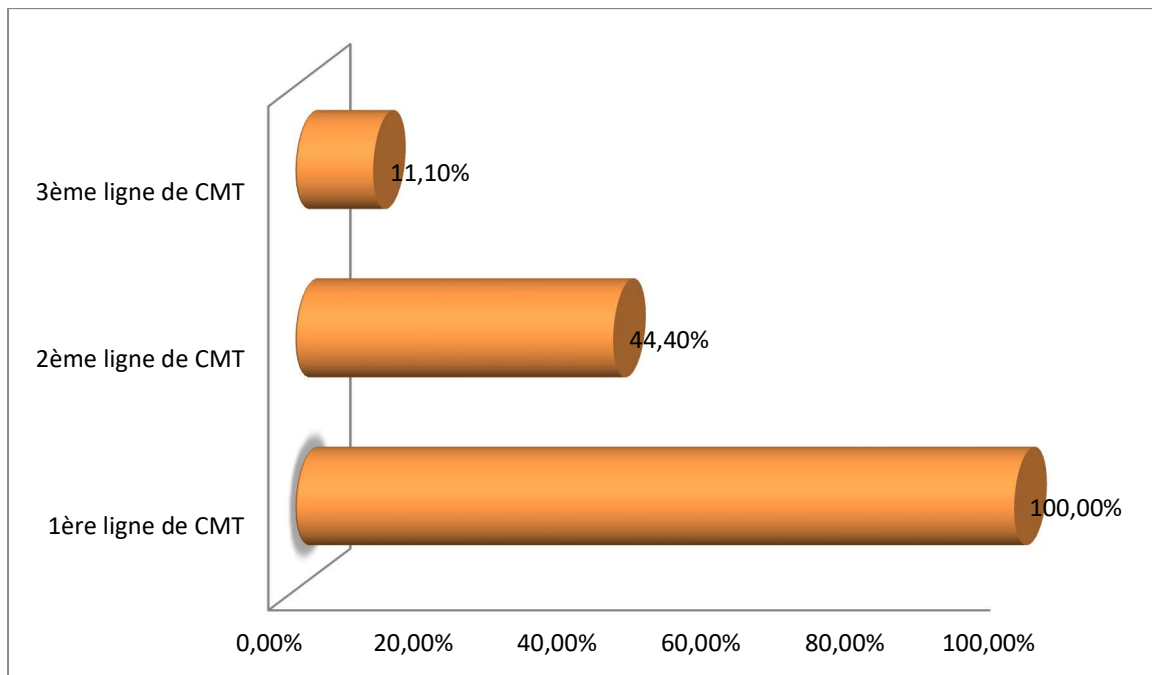
Parmi les 2 patients opérés, aucun patient n'a reçu une chimiothérapie adjuvante.

### *5.3. Chimiothérapie palliative :*

Les 18 patients ayant une TNE métastatique avec des métastases non résecables ayant reçu une chimiothérapie palliative soit un pourcentage de 90%.

Au cours du traitement par CMT palliative :

- Tous les patients ont reçu une CMT de 1<sup>ère</sup> ligne (soit 100%), la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne a été arrêtée définitivement chez 4 patients du fait de l'altération de leurs état générale et ont été mis sous soins de support (soit 16%).
- 8 patients ont reçu une CMT de 2<sup>ème</sup> ligne (soit 44.4%).
- 2 patients ont reçu une CMT de 3<sup>ème</sup> ligne (soit 11.1%).



**Figure 10** : Pourcentage des lignes de CMT palliative.

**\*Les régimes de traitement et réponse thérapeutique**

Les régimes de traitement comprenaient :

-**L'Etoposide platine** était le régime le plus le plus couramment utilisé, ce protocole a été administré :

\* en 1<sup>ère</sup> lignes chez 14 patients avec une stabilité tumorale chez 5 patients et une progression chez 7 patients. Le traitement a été arrêté définitivement chez 2 patients du fait de la dégradation de l'état général sous chimiothérapie, la réponse au traitement n'a pas été rapportée chez ces 2 patients.

\*en 2<sup>ème</sup> ligne chez 4 patients avec une progression tumorale chez les 4 patients.

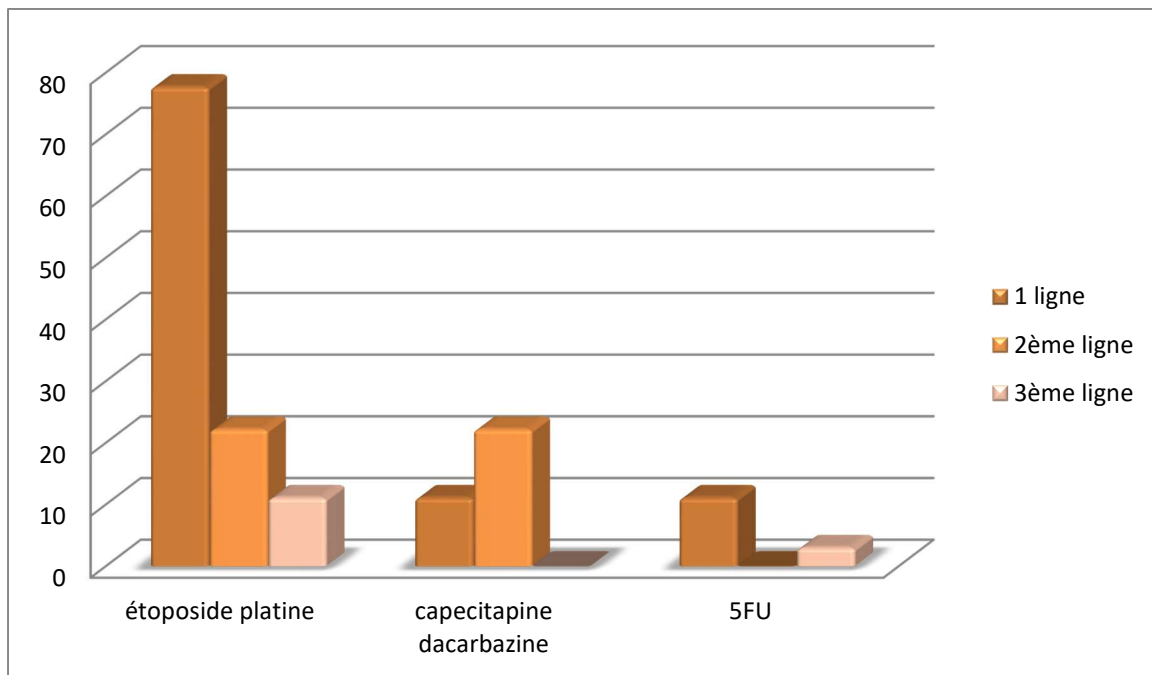
\*en 3<sup>ème</sup> ligne chez 2 patients avec une stabilité tumorale chez les 2 patients.

- **Capecitabine dacarbazine** a été administré :

\*chez 2 patients en 1<sup>ère</sup> ligne avec une réponse partielle chez les 2 cas.

\*chez 4 patients en 2<sup>ème</sup> ligne avec une stabilité tumorale chez 2 patients et une progression chez 2 patients.

- **le 5FU** en monothérapie a été administré chez 2 patients avec un indice de performance de grade OMS égal à 2 en 1<sup>ère</sup> ligne mais le traitement a été arrêté à cause de la dégradation de l'état générale de ces 2 cas.



**Figure 10** : Répartition des protocoles de la chimiothérapie palliative.

#### *5.4. Thérapie ciblés :*

Dans notre série aucun patient n'a eu un traitement par les thérapies ciblées

#### **6. Traitements de support :**

Traitement de la douleur : tous les patients de notre série étaient mis sous antalgiques allant du 1er palier jusqu'aux dérivés morphiniques en fonction du degré de la douleur (soit 100%).

### **VII-EVOLUTION :**

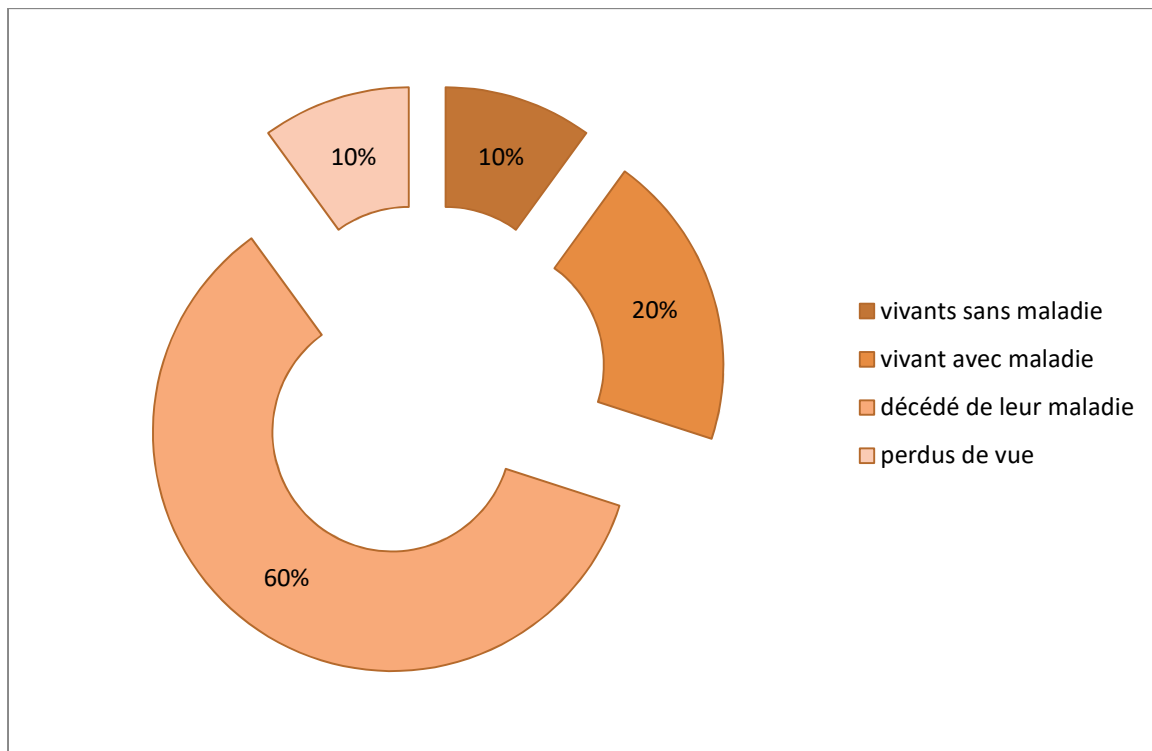
#### **1. La surveillance thérapeutique :**

La majorité des malades ont été suivis en consultation. La surveillance a reposé sur l'examen clinique, l'échographie abdominale, la radiographie du thorax, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, et un bilan biologique comprenant le dosage des marqueurs tumoraux.

#### **2. Dernières nouvelles :**

Dans notre série de 20 cas :

- 2 cas sont vivants sans maladie (soit 10%)
- 4 cas sont vivants avec maladie (soit 20%)
- 12 cas sont décédés de la maladie (soit 60 %)
- 2 cas sont perdus de vue (soit 10%)



**Figure 12 :** Distribution des patients selon le statut des dernières nouvelles

### *2.1 Patients décédés au terme du suivi :*

12 patients étaient décédés avec une maladie non contrôlée, considérée comme la cause du décès soit (60%).

Les caractéristiques de ces patients :

- Tous ces patients étaient métastatique dont 10 cas avaient plus d'une localisation métastatique.
- Parmi les patients décédés 4 cas avaient une TNE d'origine gastrique, 2 cas de primitif inconnu, 2 cas de localisation pancréatique, 2 de cas localisation rectale et 2 de cas localisation colique.
- 10 patients ont bénéficié une seules ligne de chimiothérapie dont 4 ont

été déclaré en soins palliatif au cours du traitement de fait de l'altération de leurs états générales .les 2 patients restants ayant reçu 2 lignes de chimiothérapies.

- La médiane de survie de ces patients était de 15 mois (02-26 mois).

### *2.2. Patients vivant sans maladie*

- Dans notre série, 2 patients vivants sans récurrence il s'agit des patients avec une TNE localisé en résection complète.
- Le 1<sup>er</sup> patient présente une TNE bien différenciée de grade 3 du pancréas sans localisation à distance ayant bénéficié une DPC avec cholécystectomie+ curage ganglionnaire avec une survie globale de 36 mois.
- Le 2<sup>ème</sup> patient avec une TNE bien différencié de grade 3 du colon droit ayant eu une hémicôlectomie droite avec une survie globale de 18 mois.

### *2.3. Patient vivant avec maladie.*

Dans notre série, 4 patients vivant avec maladie contrôlée par la chimiothérapie :

Les caractéristiques de ces patients :

- Parmi les patients vivant avec maladie 2 cas avaient une TNE de primitif inconnu, 2 cas avec une TNE gastrique
- Les 4 patients avaient une seule localisation métastatique, il s'agit des métastases hépatiques chez tous les patients.
- 2 patients ont pu bénéficier 2 lignes de chimiothérapie et 2 ont bénéficié 3 lignes de chimiothérapie.

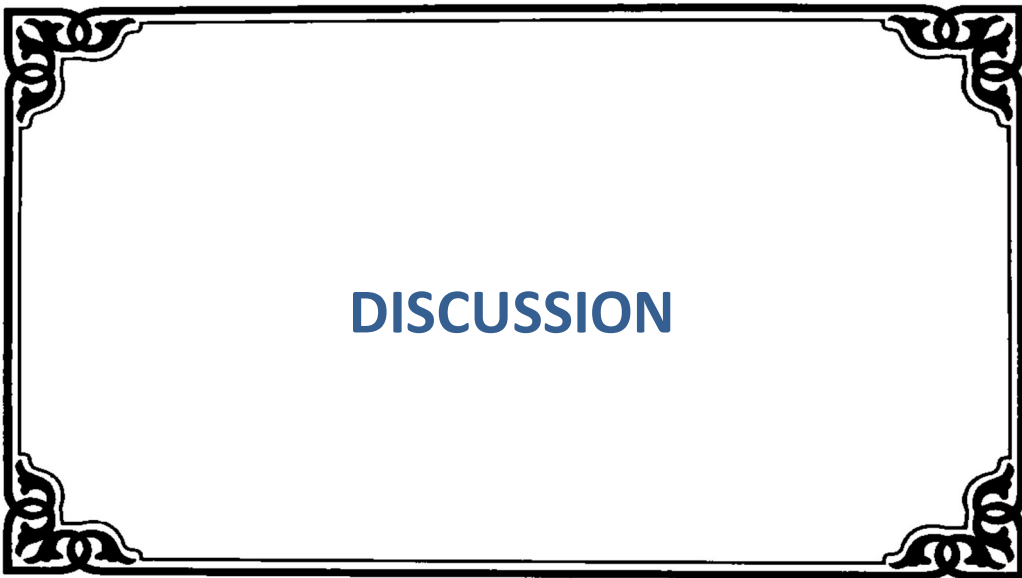
- La médiane de survie de ces patients était de 40 mois

### **3. Survie globale :**

Dans notre étude :

- La survie à 1 an est estimée à 70%.
- La survie à 2 ans est estimée à 40%.
- La survie à 3 ans est estimée à 20%.

La médiane de survie était de 23.2 mois.



## I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### 1. Incidence

Les néoplasies neuroendocriniens (NNE) du tube digestif sont des tumeurs rares dont l'incidence augmente en raison de l'amélioration du diagnostic [18].

Les données précises sont encore rares pour les TNE G-3 en raison de leur identification récente, la plupart des données sont rétrospectives et proviennent souvent de la réévaluation et de la reclassification d'échantillons de CNE [19,20,21,22].

Les TNE G3 représentaient environ 18% de tous les néoplasies neuroendocriniens de grade 3 selon une étude récente. Dans cette étude portant sur 204 patients atteints de NNE G3, 37 (18%) avaient une histologie bien différenciée contre 167 (79%) avec une morphologie peu différenciée. [23].

L'une des rares études prospectives, l'étude PRONET, comprenait 1340 échantillons de NNE a trouvé 778 patients atteints de NNE gastroentéropancréatique (GEP), dont 104 (13,5 %) de NNE G-3. Parmi ceux-ci, les proportions de CNE, de TNE G-3 et de néoplasie mixte neuroendocrine-non neuroendocrine étaient respectivement de 69% (n = 72), 20% (n = 21) et 11% (n = 11) [24,25].

L'incidence des TNE G-3 est probablement sous-estimée, mais semble représente 20 % des cas des NNE G-3. Grâce à leur identification récente, les futures grandes bases de données épidémiologiques permettront probablement de déterminer leur incidence réelle.

étude	NNE grade 3	CNE	TNE grade 3
Heetfeld M et al [23].	204	167 (79%)	37(18%)
l'étude PRONET[24].	104	72 (69%)	21(20%)
Furnace MMG et al[26].	147	75 (51%)	72 (49%)
Jean-Yves Scoazec et al [27].	93	74 (80%)	19 (20%)

**Tableau IV** : Incidence des TNE G3 selon la littérature.

## 2. Age et sexe

Dans notre série, nous avons relevé que l'âge moyen chez les patients atteints de TNE GEP bien différenciée de grade 3 était de 55 ans avec des extrêmes allant de 29 à 73 ans, ce qui est proche des données de la littérature.

Etudes	Age moyen
M Heetfeld [23].	52 (22-78)
Leonidas Apostolidis[27].	57 (14-81)
ALEX J. LIU[ 28].	63 (16-84)
Atif A. Hashmi[29].	53.3
Notre série	55 (29-73)

**Tableau V** : L'Age moyen selon les différentes études.

Contrairement aux résultats trouvés dans la littérature, dans notre étude on a noté une prédominance féminine avec un sex-ratio f/h de 1.5.

	Homme	Femme
<b>M Heetfeld [23].</b>	20 (54%)	17 ( 46%)
<b>Leonidas Apostolidis[27].</b>	79 (68,7%)	36 (31.3%)
<b>ALEX J. LIU[ 28].</b>	38 (53.5%)	33 (46.5)
<b>Atif A. Hashmi[29].</b>	10 (71%)	4 (29%)
<b>Notre série</b>	8 (40%)	12 (60%)

**Tableau VI:** Répartition selon le sexe selon les données de la littérature.

### 3. Les facteurs de risques :

Sont très peu les travaux qui ont été consacrés à la caractérisation des facteurs de risque et des ATCD personnelles et familiaux impliqués dans la pathogénie des tumeurs neuroendocrines digestives.

Selon la littérature les principaux facteurs de risque pour les TNE digestives :

#### *3.1. Predisposition génétique :*

Bien que la grande majorité des TNE-GEPs soit sporadique, il existe néanmoins 4 syndromes héréditaires de prédisposition génétique associés à un risque de développement de TNE-GEPs : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville [30].

### **a- Le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1**

Le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est le plus fréquent des syndromes de prédisposition aux TNE gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques [31]. C'est un syndrome autosomique dominant dû à des mutations germinales du gène MEN1. Le spectre tumoral est très large, comme le suggère le nom même du syndrome. Les patients présentent habituellement de multiples atteintes endocrines, simultanées ou successives, pouvant toucher l'hypophyse, les parathyroïdes, l'intestin antérieur (estomac, duodénum et pancréas endocrine), le cortex surrénalien, les bronches et le thymus ; des atteintes non endocrines sont également possibles, sous forme notamment de tumeurs cutanées, cérébrales ou mammaires [32].

Aucun cas de notre étude n'a présenté un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

### **b- Le syndrome de von Hippel-Lindau**

Le syndrome de von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie autosomique dominante due à une mutation germinale du gène VHL, responsable d'un large spectre de tumeurs, dont des tumeurs neuroendocrines, de localisation essentiellement, mais non exclusivement, pancréatique [33].

### **c. Neurofibromatose de type 1**

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie autosomique dominante relativement fréquente qui prédispose à des tumeurs cutanées et à

des tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique. Chez un faible pourcentage de patients, la NF1 est aussi responsable de phéochromocytomes, de paragangliomes, et de tumeurs de la sphère digestive (duodénum principalement, estomac et pancréas plus rarement). [34].

#### **d.La sclérose tubéreuse de bourneville :**

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique multisystémique se traduisant par la présence de tumeurs bénignes ou hamartomes pouvant atteindre la plupart des organes principalement le cerveau, la peau, les reins, les poumons, le cœur et la rétine. Elle est autosomique dominante avec une pénétrance élevée et une prédominance des cas sporadiques et une hétérogénéité génétique. Deux gènes majeurs ont été identifiés : TSC1 et TSC2, localisés respectivement sur le chromosome 9 et 16 [35]

#### *3.2.Antécédents familiaux de tumeur neuroendocrine :*

Selon la Société Canadienne du cancer et l'étude cas-témoin faite par le centre hospitalier universitaire de Texas, il existe une forte association entre les antécédents familiaux positifs de cancer et surtout l'antécédent familial de TNE et le risque de développement de ces tumeurs [36].

Aucun cas de notre étude n'a présenté un ATCD familial de TNE.

### *3.3. La gastrite atrophique chronique auto-immune*

Les TNE gastriques de type I sont les plus courantes des 3 types, elles constituent environ 70% à 80% des cas de TNE gastriques et sont associées à une gastrite atrophique chronique auto-immune [37-38].

La destruction des cellules pariétales entraîne une achlorhydrie, qui stimule la production de gastrine. Il en résulte une hypergastrinémie comme réponse physiologique à la demande générée par le manque de HCl. L'excès de gastrine génère une hypertrophie et une hyperplasie des cellules de type entérochromaffine, favorisant l'apparition d'innombrables petites lésions, qui ne sont généralement pas très agressives [37, 39, 40,38].

Aucun des patients de notre série n'a présenté ce type gastrite.

### *3.4. Antécédents familiaux positifs de tout type de cancer:*

Le facteur de risque le plus fréquemment associé au développement d'une TNE est les antécédents parentaux d'une tumeur carcinoïde dans un site extra pulmonaire. Un schéma similaire a été observé avec des antécédents de tumeur carcinoïde chez la fratrie [41].

### *3.5. Le diabète sucré :*

Le diabète et l'obésité ont toujours été considérés comme des facteurs de risque pertinents pour le développement d'un cancer neuroendocrinien dans le pancréas [42].

Dans notre étude le diabète le plus fréquemment rencontré chez 30% des patients, parmi les 6 patients diabétiques, 2 cas présentaient une TNE pancréatique.

### *3.6. La Cholécystectomie et Les Calculs biliaires :*

Une altération de la fonction de la vésicule biliaire par la présence de calculs biliaires ou d'une cholécystectomie peut être un facteur de risque à l'apparition des TNE de l'intestin grêle [43].

Dans notre étude 2 patients avaient l'antécédent de cholécystectomie. Les 2 avaient une TNE de primitif inconnu

## **II-PRESENTATION CLINIQUE ET PARACLINIQUE :**

### **1. clinique**

La présentation clinique des NNE digestifs présente une grande hétérogénéité. Les TNE sont des tumeurs plutôt indolentes souvent associées à des syndromes hormonaux (c'est-à-dire des tumeurs fonctionnelles) et parfois à des syndromes tumoraux héréditaires tels que la néoplasie endocrinienne multiple de type 1. La plupart des TNE fonctionnelles se trouvent dans l'intestin moyen, et les TNE pancréatique fonctionnelles ne représentent qu'une minorité de toutes les TNE pancréatique [44,45].

Selon les petites séries disponibles, les patients atteints de TNE G-3 sont plus susceptibles d'avoir une tumeur fonctionnelle (5-50%) par rapport aux patients atteints de CNE (0-6%) [23, 19, 46,47].

L'absence de symptomatologie entraîne un diagnostic souvent tardif. Les patients consultent pour des symptômes en lien avec une compression liée à la taille de la tumeur, comme des douleurs abdominales, une occlusion, une perte de poids, un ictère, une pancréatite, ou bien des symptômes liés aux métastases, traduisant un stade de la maladie déjà avancé

Ainsi, les TNE sont souvent découvertes à un stade métastatique, où elles peuvent être associées à des symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques, péritonéales ou osseuses.

Série	Fonctionnelle	Non fonctionnelle
<b>Velayoudom-Céphise et al.[19]</b>	3 (25%)	9 (75%)
<b>Heetfeld et al.[23]</b>	5 (14%)	32 (86%)
<b>Basturk et al.[9]</b>	1 (5%)	19 (95%)
<b>Raj et al. [14]</b>	8 (50%)	8 (50%)
<b>Kim et al. [22]</b>	0	8 (100%)
<b>Notre série</b>	2 (10%)	18 (90%)

**Tableau VI :** Répartition des TNE G3 fonctionnelle et non fonctionnelle selon les données de la littérature.

## 2. Paraclinique :

### 2.1. Imagerie morphologique

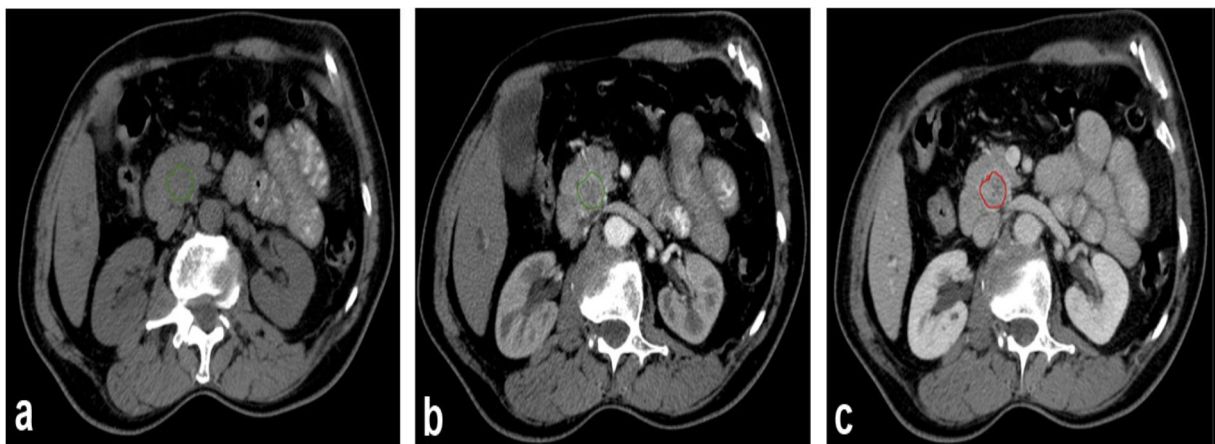
Le scanner et l'IRM sont fréquemment utilisés pour la gestion des NNE en pratique clinique, notamment pour l'évaluation de la réponse au traitement.

En ce qui concerne le diagnostic de la tumeur, les chercheurs ont constaté que plusieurs caractéristiques morphologiques, telles que des marges mal définies,

une tumeur de grande taille, un rehaussement hétérogène et faible à modéré, une implication vasculaire, une dilatation du canal d'amont Wirsung et des métastases à distance, sont moins fréquemment observées dans les TNE G-1/G-2 que dans les NNE G-3 [48-49].

Selon une étude récente les patients présentant des lésions peu différenciées ont montré des tumeurs de plus grande taille, plus de nécrose et une atténuation plus faible sur les images de pré-contraste et sur les images de tomodensitométrie en phase veineuse portale, tous les résultats étant significatifs [50]. Le contenu hémorragique sur l'IRM n'était présent que dans les cas de CNE [50].

D'après ces résultats l'imagerie morphologique peut être utilisée par des équipes d'experts pour aider à identifier les TNE G-3 en cas de difficulté diagnostique.



**Figure 13.** TDM avec contraste d'une tumeur neuroendocrine de grade 3 de la tête du pancréas. A montre le précontraste, B la phase artérielle et C la phase veineuse portale. [51]

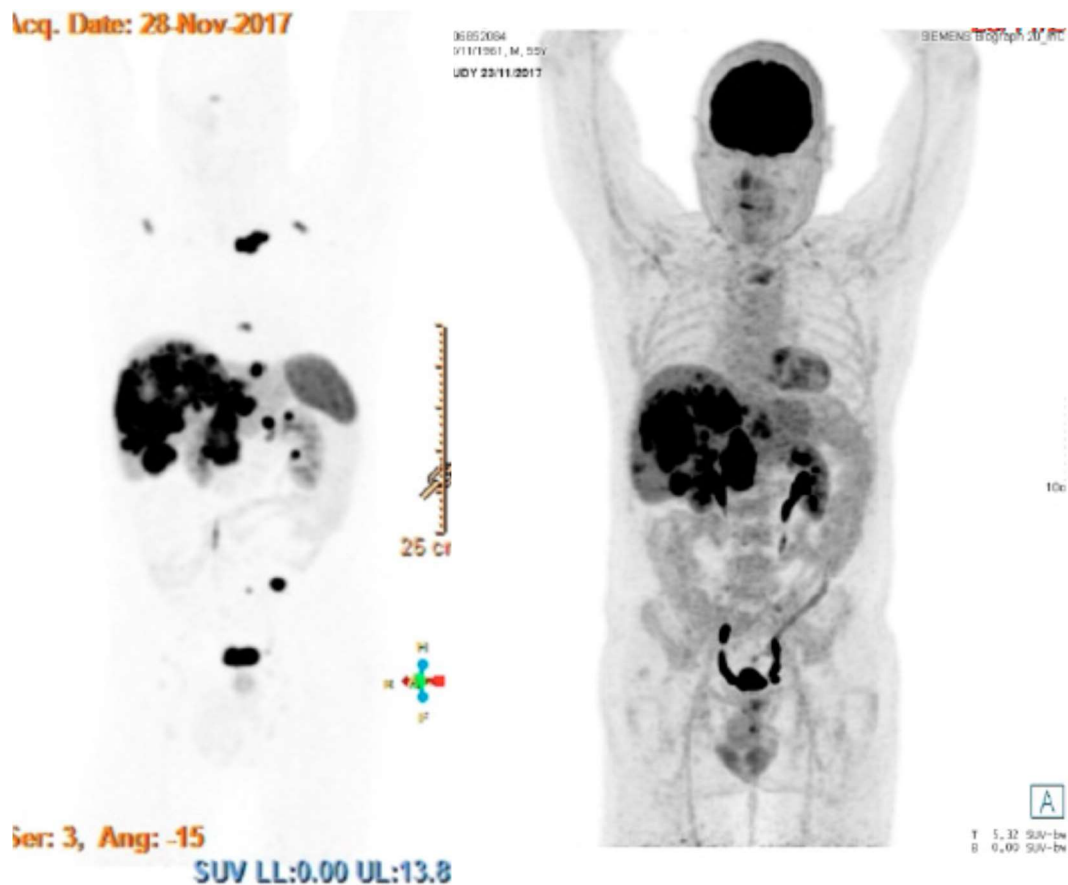
## *2.2 Imagerie fonctionnelle*

L'imagerie fonctionnelle joue un rôle important dans la détection, la classification et le traitement des NNE [52]. L'utilisation de la TEP au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) est recommandée dans les cas de CNE peu différenciés et peut constituer un facteur pronostique lorsqu'elle est positive dans les cas de NEN bien différenciés [53,5].

Tout comme les CNE, les TNE G3 présentent fréquemment une avidité sur tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG). Ce qui contraste avec les TNE G1 et G2 qui ne présentent souvent pas de captation sur l'imagerie TEP-FDG. Dans une étude portant sur 86 patients atteints de NNE G3 évalués par TEP-FDG, 9/12 (75 %) des TNE G3 présentaient une TEP-FDG positive, contre 56/64 (88 %) chez les patients atteints de CNE, ce qui indique que les deux groupes de tumeurs ont une activité métabolique élevée [23].

D'autre part, la plupart des patients atteints de TNE G3 (87 à 92%) ont une imagerie positive des récepteurs de la somatostatine (SRI) contre moins de la moitié de cette fréquence chez les patients atteints de CNE [23, 47].

Ces résultats indiquent que les TNE G3 surexpriment les récepteurs de la somatostatine et sont significativement plus susceptibles d'avoir un IRS positif, mais une TEP-FDG positive ne semble pas pouvoir distinguer les TNE G3 des CNE.



**Figure 14.** Imagerie fonctionnelle d'un patient atteint d'une tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique de grade 3 (NET G3). (A) Images de la TEP-DOTATOC à gauche et (B) de la TEP-FDG à droite montrant à la fois des prises de vue positives dans le foie, les poumons et les ganglions.[55]

### III-DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUE

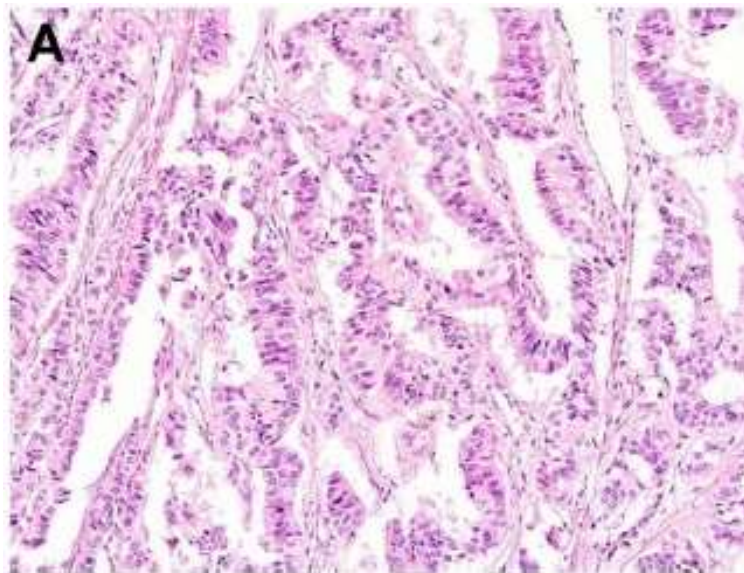
#### 1. Critère morphologique

L'évaluation pathologique est cruciale pour la classification des NNE de haut grade et nécessite souvent un pathologiste expert en NNE. Les NNE de haut grade présentent des différences dans leurs caractéristiques morphologiques.

Le diagnostic différentiel entre une tumeur neuroendocrine G3 de morphologie encore bien différenciée ou déjà peu différenciée est parfois délicat. Les critères de distinction ne sont pas parfaitement tranchés [56].

Dans leur forme typique, les tumeurs bien différenciées G3 conservent habituellement une architecture organoïde, contiennent une vascularisation abondante formée d'un réseau dense de fins capillaires, au contact direct des cellules tumorales, et présentent un stroma peu cellulaire ; elles sont dépourvues de foyers étendus de nécrose, mais peuvent présenter des foyers d'apoptose ou de nécrose ponctuelle ; elles conservent habituellement une forte expression des chromogranines, peuvent encore parfois synthétiser des hormones et expriment souvent les récepteurs de la somatostatine [57].

En outre, un cytoplasme abondant semble plus fréquent dans les TNE G3 que dans les G2. Par rapport aux CNE les TNE G-3 présentent moins de pléomorphisme et de nécrose [58].



**Figure 15** :La tumeur neuroendocrine G3 bien différenciée présente un aspect organoïde et trabéculaire.[59].

## 2. Les marqueurs neuroendocrine :

L'étude immunohistochimique (IHC) est recommandée dans tous les cas, même si le diagnostic morphologique est évident, une confirmation immunohistochimique est nécessaire pour objectiver la nature neuroendocrine d'une prolifération tumorale et particulièrement affirmer celle des formes peu différenciées. La plupart des recommandations récentes considèrent que la positivité de l'expression d'au moins deux marqueurs est nécessaire et suffisante pour affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique. Ces marqueurs incluent la chromogranine A (CgA), et la synaptophysine [60].

La coloration de la chromogranine A peut manquer dans les NNE de haut grade. Dans deux études, la chromogranine A était présente dans 91% et 100% des TNE G3, contre 75% et 89% des CNE [23,61].

Dans notre série L'anticorps anti chromogranine A était positif chez 70%, et l'anti synaptophysine chez 90%

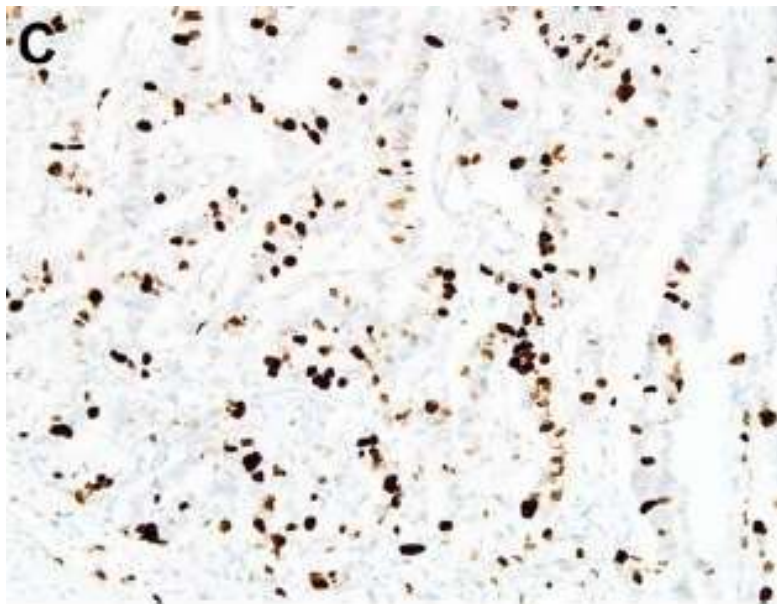
Série	Chromogranine A	la synaptophysine
<b>Velayoudom-Céphise et al.[19]</b>	10 (83%)	9 (75%)
<b>Heetfeld et al. [23].</b>	32 (91)	33 (97%)
<b>Notre série</b>	14 (70%)	18 (90%)

**Tableau VIII:** Les Taux de positivité des marquages en IHC selon la littérature en %.

### 3. Index de prolifération ki 67

Le Ki-67 est utilisée pour distinguer les tumeurs neuroendocrines de comportement bénin et celles présentant un risque d'évolution maligne. Il a été montré que l'index de prolifération Ki67 est inversement corrélé avec la survie. Un marquage au-delà de 2% des cellules est considéré comme un indicateur de l'agressivité de la tumeur. [62]

Une évaluation pathologique précise de l'indice de prolifération Ki67 est essentielle afin d'identifier rigoureusement les TNE G3. Pour les TNE G3, l'indice Ki67 se situant généralement entre 21 et 55% et plus rarement au-dessus de 55 alors que les CNE présentent des valeurs plus élevées, jusqu'à 100%. Dans les études comparant les TNE G3 aux CNE, le Ki67 médian était de 30 (21-70) dans les TNE G3 par rapport à 80 (25-100) dans les NEC [6, 23, 26, 63].



**Figure 16** : Tumeur neuroendocrine G3 bien différenciée présente un indice de marquage Ki-67 > 20% [59].

Dans notre série le taux médian de Ki-67 était de 32.5 % (21%-70%), alors que 80% des patients avaient un ki67 inférieur à 55% et 20 % des patients avaient un ki 67 supérieur ou égal à 55 %. Nos résultats étaient proches de ceux rapportés dans la littérature.

Etude	Médian de ki 67
Velayoudom-Céphise et al.[19]	21 (21-60)
Heetfeld et al. [23]	30 (21-70)
Basturk et al. [9]	40
Scoazec et al. [25]	35
Hijioka et al [62]	29
Raj et al. [14]	47
Kim et al. [22]	23
Notre série	32.5 (21-70)

**Tableau IX :** Le taux médian de l'indice de prolifération ki-67 selon la littérature en %.

#### IV-LOCALISATION TUMORALE ET DES METASTASES

##### 1. Primitif tumoral :

En ce qui concerne le site de la tumeur, les études suggèrent que les TNE G3 sont plus souvent trouvées dans le pancréas avec des valeurs allant de 10 à 65% [23,19, 22,24]. Les autres localisations principales sont le colon/rectum et l'estomac, avec 8 à 24% et 8 à 29% de TNE G3, respectivement [23,22].

Dans notre étude, le site le plus fréquent était représenté par l'estomac dans 30 % des cas suivi du pancréas et du colon dans 20% .Nos résultats sont loin de ceux retrouvés dans les autres séries.

	M Heetfeld et al [23].	Leonidas Apostolidis et al [27].	ALEX J. LIU et al [28].	Atif A. et al [29].	Notre étude
<b>Pancréas</b>	24(65%)	99 (69,71%)	41 (57.7%)	4 (28.6%)	4 (20%)
<b>rectum</b>	3 (8%)	3 (2.1%)	0	2 (14.3)	2 (10%)
<b>Colon</b>	0		3 (4.2%)	0	4 (20%)
<b>Estomac</b>	3 (8%)	8 (5.6%)	2 (2.8%)	2 (14.3%)	6 (30%)
<b>Petit intestin</b>	2 (5%)	13 (9.2)	12 (16.9%)	6 (42%)	0
<b>duodénum</b>	1 (3%)	0	0	0	0
<b>Primitif</b>	3 (8%)	16 (11.3)	5 (7%)	0	4 (20%)
<b>inconnu</b>					
<b>Autres</b>	1 (3%)	3( 2.11%)	4 (5.6%)	0	0

**Tableau X :** Localisation primitive des TNE G3 selon la littérature.

## 2. Les métastases

Notre étude indique que la plupart des cas sont diagnostiqués à un stade tardif de la maladie. Ceci peut être expliqué par le retard des patients à consulter devant les signes non spécifiques de la maladie et le caractère indolent de la

maladie. En effet 90% de nos patients étaient métastatiques au moment de diagnostic.

Nos résultats rejoins également ceux trouvés dans les études ou les patients atteint de TNE G3 était le plus souvent métastatique avec des valeurs allant de 62% à 100% [19,23, 9, 58, 14,22].

<b>Etude</b>	<b>Métastase</b>
<b>Velayoudom-Céphise et al.[19]</b>	100%
<b>Heetfeld et al. [23]</b>	62%
<b>Basturk et al. [9]</b>	67%
<b>Hijioka et al [62]</b>	71%
<b>Raj et al. [14]</b>	69
<b>Kim et al. [22]</b>	100%
<b>Notre série</b>	90%

**Tableau XI** : Le taux des TNE G3 métastatiques au moment du diagnostic selon la littérature.

Dans notre série, Le premier site métastatique était le foie dans 90%, suivi du péritoine 30 %, ganglions dans 20%, os dans 10 %et poumon10 %.

M Heetfeld a retrouvé dans son étude une dissémination métastatique 62% des cas dont le premier site métastatique était le foie, suivi du ganglion, os péritoine, poumon [23]. Dans l'étude de Velayoudom-Céphise, tous les patients

étaient métastatiques, le foie étant toujours la première localisation des métastases suivi du ganglions , os puis poumon [19].

#### **V-CLASSIFICATION OMS :**

La classification des TNE gastriques a été modifiée et enrichi plusieurs fois (2000, 2010). La dernière mise à jour date de 2019.

En 2000, l'OMS a élaboré une classification des tumeurs gastro entéropancréatique (GEP) qui a remplacé le terme carcinoïde par TNE et a identifié trois catégories histologiques indépendamment du site d'origine :

- Tumeur neuroendocrine bien différenciée probablement bénigne.
- Une tumeur neuroendocrine bien différenciée au comportement incertain.
- Carcinome neuroendocrinien peu différencié à un comportement malin de haut grade [64].

En 2010 l'apparition de l'édition 2010 de la classification OMS. elle se base sur deux critères : le statut de différenciation morphologique et les capacités prolifératives [65].

Le statut de différenciation est évalué par l'examen histologique : il n'existe que deux statuts possibles, bien ou peu différencié .Les capacités prolifératives sont déterminées par deux paramètres : l'index mitotique et l'index Ki-67.

La classification OMS 2010 comporte quatre catégories principales [65] :

<b>les tumeurs neuroendocrines G1</b>	morphologie bien différenciée index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 %
<b>les tumeurs neuroendocrines G2</b>	morphologie bien différenciée index mitotique : 2 -20 et/ou index Ki67 : 3-20%
<b>les carcinomes neuroendocrines</b>	morphologie peu différenciée index mitotique > 20 et/ou index Ki67 > 20% *type petites cellules *types grandes cellules
<b>Carcinome mixte adéno-neuroendocrine</b>	Tumeur associant un contingent neuroendocrine et un contingent non neuroendocrine

**Tableau XII** : la classification OMS 2010 des TNE digestives.

En 2017, une nouvelle classification est apparue .La classification OMS 2017 respecte le cadre général et les principes de la classification OMS 2010 [66]. La distinction fondamentale reste entre les tumeurs bien différenciées et les tumeurs peu différenciées. Les critères utilisés restent substantiellement les mêmes (statut de différenciation et capacités prolifératives évaluées par l'index mitotique et l'index Ki-67).

La modification principale Les modifications introduites par la classification OMS2017 par rapport à celle de 2010 est l'introduction d'une

catégorie supplémentaire de tumeurs bien différenciées, les tumeurs neuroendocrines G3, qui viennent s'ajouter aux deux catégories déjà existantes, les tumeurs neuroendocrines G1 et G2. Les autres modifications concernent le seuil utilisé pour séparer tumeurs neuroendocrines G1 et G2 et la terminologie proposée pour désigner les tumeurs mixtes associant un contingent neuroendocrine et un contingent non-neuroendocrine. Enfin, les recommandations pour l'évaluation de l'index Ki-67 sont mises à jour.

Classification OMS 2017
<p><b>Tumeur neuroendocrine G1</b>  Morphologie bien différenciée  Index mitotique &lt; 2 et index Ki-67 &lt; 3 %</p>
<p><b>Tumeur neuroendocrine G2</b>  Morphologie bien différenciée  Index mitotique 2–20 et/ou index Ki-67 3–20 %</p>
<p><b>Tumeur neuroendocrine G3</b>  Morphologie bien différenciée  Index mitotique &gt; 20 et/ou index Ki-67 &gt; 20 %</p>
<p><b>Carcinome neuroendocrine</b>  Morphologie peu différenciée  Type à grandes cellules  Type à petites cellules  Index mitotique &gt; 20 et/ou index Ki-67 &gt; 20 %</p>
<p><b>Tumeur mixte neuroendocrine – non neuroendocrine</b>  (Mixed Neuroendocrine non neuroendocrine Neoplasm, MiNEN)</p>

**Figure 17 :** la classification OMS 2017 des TNE digestives.

La plus récente classification de l'OMS (2019) est basée sur la différenciation histologique et le grade tumoral correspondant à l'index de prolifération, et qui est mesuré par l'index Ki67 et l'indice mitotique.

L'introduction de cette nouvelle classification a changé les habitudes prises par les cliniciens, devenus familiers avec l'ancienne classification, qui formait la base sur laquelle se maintenaient le choix de la conduite thérapeutique et les modalités de prise en charge

\*Index Ki67 : calculé comme le pourcentage de cellules tumorales positives au Ki-67 dans les zones de plus forte densité appelées «points chauds». Pour évaluer cet indice, la classification de l'OMS nécessite 500 à 2000 cellules tumorales.

\* Indice mitotique : le nombre de mitoses par 2 mm<sup>2</sup> déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm<sup>2</sup> (soit une aire totale 10 mm<sup>2</sup>).

La nouvelle classification OMS détermine trois grades et cinq catégories de TNEG :

☐ **Les tumeurs neuroendocrines Grade 1**, définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un index mitotique inférieur à 2 et un indice de prolifération Ki67 inférieur ou égale à 3%.

☐☐ **Les tumeurs neuroendocrines Grade 2**, définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un index mitotique compris entre 2 et 20 et un indice de prolifération Ki67 compris entre 3 et 20%.

☐ **Les tumeurs neuroendocrines Grade 3** sont des tumeurs morphologiquement bien différenciées, qui présente un index mitotique > 20/10 HPF et un index Ki67 >20%.

☐☐ **Les carcinomes neuroendocrines**, correspondent au grade 3 et sont définis comme des tumeurs peu différenciées.

?? Il s’y ajoute la catégorie des tumeurs mixtes où un contingent neuroendocrine est associé à un contingent non neuroendocrine, appelées néoplasmes mixtes neuroendocrines non neuroendocrines.

Tumour type	Ki67 (%) <sup>a</sup>	Mitotic index (2 mm <sup>2</sup> )
<i>Well-differentiated neoplasms</i>		
NET grade 1	<3	<2
NET grade 2	3–20	2–20
NET grade 3	>20	>20
<i>Poorly differentiated neoplasms</i>		
Neuroendocrine carcinoma, large-cell type	>20	>20
Neuroendocrine carcinoma, small-cell type	>20	>20
<i>MiNEN</i>		
Well or poorly differentiated (both components)	N/A <sup>b</sup>	N/A <sup>b</sup>

**Figure 18** : la classification OMS 2019 des TNE digestives.

## VI-TRAITEMENT :

Au fil des années, les patients atteints de TNE G3 ont été traités de la même façon que les CNE, étant donné de la classification précédente et du manque de reconnaissance du fait qu'il s'agit de tumeurs malignes cliniquement très différentes.

Le sous-groupe grade 3 des TNE gastroentéropancréatique ayant été défini récemment, la prise en charge thérapeutique de cette entité n'est pas complètement standardisée en raison de leur rareté et du manque des essais robustes bien menés.

## **1. Traitement de la maladie localisé.**

### **1.1-La chirurgie :**

Jusqu'à récemment, la plupart des séries chirurgicales de NNE G-3 ont inclus une population hétérogène de patients avec des tumeurs bien et peu différenciées, ce qui rend difficile de tirer des conclusions définitives. Malgré ce problème, les directives européennes et américaines recommandent la résection chirurgicale indépendamment du grade et de la différenciation de la tumeur dans le cadre non métastatique [64-65].

Comme pour les TNE bien différenciées G-1/2, la chirurgie est recommandée comme première option chez les patients atteints de TNE G-3 non métastatiques [66, 43].

Bien que la chirurgie soit recommandée dans un contexte non métastatique, nous devons garder à l'esprit que le haut grade est associé à un risque plus élevé de récurrence et de décès spécifique à la maladie, comme cela a été montré récemment sur une série de NNE pancréatique opérés [67].

Globalement, on ne dispose pas de données spécifiques pour la chirurgie dans les TNE G3 localisées du tube digestif, mais elle apparaît toujours comme la première option valable, indépendamment de la taille et de la localisation tumorale.

## **1.2-Traitement adjuvant :**

Dans les TNE bien différenciés G-1/2, aucune donnée ne favorise l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Dans les CNE, il n'existe pas d'études examinant les traitements adjuvants postopératoires. Néanmoins, leur comportement agressif et leur taux élevé de récurrence ont conduit les experts à envisager un traitement adjuvant, utilisant des combinaisons à base de platine comme dans les tumeurs pulmonaires à petites cellules [64].

Dans les TNE G-3, aucune donnée ne suggère un bénéfice d'une telle thérapie adjuvante. De plus, il a été récemment établi qu'une thérapie à base de platine était moins efficace dans les TNE G-3 métastatiques que dans les CNE [19, 23].

## **2. Traitement de la maladie métastatique**

La prise en charge des TNE GEP métastatiques dépend du site de la maladie métastatique, des symptômes et de la possibilité de résection chirurgicale.

La gestion chirurgicale des TNE métastatiques est controversée. Le pronostic global de ces tumeurs est principalement basé sur la croissance des métastases hépatiques, la différenciation cellulaire et l'indice Ki-67.

Dans les TNE G-1/2, la chirurgie hépatique peut être une option valable. Dans les TNE pancréatique G-3, une survie globale similaire des patients atteints de TNE G-2 et G-3 a été récemment rapportée (67,8 et 54,1 mois, respectivement), significativement plus élevée que celle des CNE (11 mois) [46]. Par conséquent, d'un point de vue chirurgical, les TNE métastatiques G-3 devraient être considérées comme des TNE G-2.

### *2.1- L'embolisation ou chimio embolisation artérielle hépatique*

La présence de métastases hépatiques secondaires aux TNE d'origine pancréatique et non pancréatique s'est avérée être un facteur majeur dans l'altération de la qualité de vie et du pronostic [68].

Les thérapies dirigées vers le foie sont également des traitements disponibles, seuls ou en combinaison avec la chirurgie. En effet, l'embolisation ou la chimio-embolisation artérielle hépatique (avec doxorubicine ou streptozotocine), ainsi que la radio-embolisation, ont montré de bonnes réponses cliniques, fonctionnelles et morphologiques pour les TNE bien différenciées lorsque la charge hépatique est importante ou en présence d'un syndrome sécrétoire[69,70]. A ce jour, il n'existe pas de données spécifiques pour cette approche thérapeutique dans les TNE G-3.

Le choix de la prise en charge dépend de la charge hépatique, du schéma des métastases, de l'origine de la tumeur primaire, de la différenciation tumorale et de l'activité proliférative de la tumeur. En présence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, un traitement systémique est préférable.

### *2.2. Analogues de la somatostatine (SSA)*

Les essais prospectifs PROMID et CLARINET ont validé l'effet anti-prolifératif des analogues de la somatostatine (SST) dans les TNE GEP G-1 et G-2 [71-72].

Les SSA, dont le lanréotide et l'octréotide à libération prolongée, sont principalement utilisés pour le traitement du syndrome sécrétoire dans les tumeurs fonctionnelles et pour les TNE "non agressives" bien différenciées en

tant que traitement de première ligne [73,74]. Les résultats des études PROMID et CLARINET montrent que les SSA ont une efficacité supérieure en cas d'indice Ki67 bas, une faible charge hépatique et une croissance lente avant le traitement [75-72].

Aucune lésion G-3 n'a été incluse dans ces essais. L'utilisation de la SSA dans cette population doit donc être limitée et n'être envisagée qu'avec une surveillance étroite de son effet sur le syndrome sécrétoire.

### *2.3- la chimiothérapie :*

En plus de la SSA, la chimiothérapie est un traitement important dans les cas de TNE bien différencié. Elle est couramment utilisée comme traitement de première ligne dans les TNE métastatiques "agressives" G1 et G2 ou en cas de progression de la maladie sous d'autres types de traitements (SSA ou thérapie ciblée). Elle peut également être proposée dans les tumeurs localisées pour permettre une chirurgie secondaire.

Le traitement optimal de première ligne pour les TNE G3 métastatique n'est pas clair étant donné la reconnaissance récente de ce sous-groupe et le manque d'essais prospectifs dédiés à ce groupe.

**La chimiothérapie à base de platine :** En général, alors que le traitement de première ligne pour les CNE G3 avait été principalement avec une chimiothérapie à base de platine, de multiples cohortes rétrospectives suggèrent une faible réponse au traitement à base de platine chez les patients atteints de TNE G3, allant de 0 à 17% [63, 19, 23]

Velayoudom-Cephise et al ont rapporté 0% de réponse objective chez les patients atteints de TNE G3 contre 31% chez les patients atteints de CNE à

grandes cellules [19]. De même, dans le travail de Heetfeld, les taux de réponse à la chimiothérapie à base de platine étaient de 39% contre 2% pour les CNE et les TNE G3 respectivement [23]. L'étude NORDIC sur les NNE pancréatiques a suggéré une réponse plus élevée au régime à base de platine chez les patients présentant un Ki67 > 55% (42% vs 15%), avec probablement une majorité de CNE dans cette population [63]. En outre, une étude récente portant sur 70 patients atteints de CNE G3 a également montré que le résultat chimiothérapeutique avec le régime à base de platine était significativement plus mauvais dans les TNE G3 que dans les CNE [62]. Enfin, une étude japonaise a également trouvé un taux de réponse de 0 % à la chimiothérapie à base de platine chez 21 patients atteints de TNE pancréatique G3 [68].

Sur la base des données de l'étude NORDIC et de plusieurs rapports ultérieurs, l'étoposide platine est considérée comme un régime de traitement inférieur pour les TNE G3 [63-19], et n'est donc pas recommandée comme traitement de première ligne dans les directives actuelles [76-77].

**Le FOLFOX** a montré son efficacité dans de multiples contextes de traitement des NNE [78, 79,80]. Dans une analyse rétrospective de CNE G3 prétraités, le FOLFOX en deuxième ligne après échec de la chimiothérapie Etoposide platine standard a montré une activité chez 30 % des patients ; la PFS médiane était plus favorable pour les patients avec Ki67 < 55 % (6,2 mois) par rapport à Ki67 > 55 % (3,6 mois), respectivement [78]. Bien que les populations de patients atteints de CNE de bas grade ne soient pas comparables aux TNE G3, les résultats de la PFS rapportés sont en accord avec nos résultats. Dans une autre série, la PFS médiane était de 12 mois pour les

TNE G3 contre 8 mois pour les CNE [15]. Dans une étude rétrospective européenne de 89 patients atteints de TNE G3, 17 patients ont été traités par FOLFOX avec un taux de réponse de 64,7% [81]. Dans une étude rétrospective allemande FOLFOX a montré un taux de réponse exceptionnellement élevé en première ligne chez les patients avec une TNE G3, et a même été le traitement le plus efficace en ce qui concerne l'ORR et la PFS en deuxième ligne [27].

**La CAPTEM (capecitabine/temozolomide)** a été largement étudiée dans les TNE pancréatiques bien différenciées [82,83]. Les données sur les NNE G3 sont limitées mais le CAPTEM a été l'un des premiers traitements montrant une efficacité dans les CNE G3 en tant que thérapie de seconde ligne [84]. En outre, une étude monocentrique sur des NNE G-2 et G-3 provenant de différents sites (dont 11 patients atteints de TNE G-3) a évalué l'effet de la capécitabine-temozolomide (CAPTEM) chez 22% des patients traités en première ligne [85]. Une tendance à l'amélioration de la SSP médiane a été observée chez les patients atteints de TNE G-3 et un indice Ki-67 <55% (15 contre 4 mois) et chez les patients ayant reçu CAPTEM en première ligne (17 mois contre 8 mois) [85]. Dans l'étude allemande de Leonidas Apostolidis et al a montré une efficacité prometteuse de TEM/CAP chez 22 patients présentant un TNE G3 non traités en ce qui concerne l'ORR, le DCR et la PFS [27].

**STZ/5-FU** (streptozotocin /5FU) est bien établi pour les TNE pancréatiques G1/G2 [76,86,87]. Cependant bien qu'il soit considéré comme l'une des options potentielles de traitement de première ligne pour les TNE G3 [76], il n'existe pas de données cliniques structurées évaluant son efficacité dans ce contexte. Dans l'étude allemande Leonidas Apostolidis et al a montré une efficacité

considérable de STZ/5-FU dans les TNE pancréatiques G3 avec un ORR et un DCR élevés, bien que la PFS semble plus faible que pour le CAPTEM [27].

**L'association de l'irinotécan et du 5-fluorouracile (FOLFIRI)** a également été considéré comme une option dans le traitement de seconde ligne des TNE pancréatiques, avec un taux de contrôle de la maladie de 80 % [88]. Dans l'étude allemande Leonidas Apostolidis et al sur les TNE G3, FOLFIRI était principalement utilisé comme option de seconde ligne et n'avait qu'une efficacité marginale [27].

Dans l'ensemble, les TNE grade 3 semblent être moins sensibles que les CNE G3 à la thérapie à base de platine, ce qui plaide contre l'utilisation de ces régimes, au moins en première ligne chez ces patients. Dans TNE G-3, aucun régime de chimiothérapie ne devrait être considéré comme un standard de soins de première ligne compte tenu du très petit nombre de données disponibles.

#### *2.4-Les thérapies ciblées*

Les thérapies ciblées ont principalement été validées pour les TNE bien différenciées. Les recommandations de Société européenne des tumeurs neuroendocrines les recommandent en deuxième ligne ou en première ligne lorsque la chimiothérapie n'est pas appropriée [89].

L'activité de l'évérolimus dans les TNE G1/G2 est bien établie, les essais RADIANT ayant montré une amélioration de la SSP et ayant conduit à l'approbation de la FDA américaine pour les patients atteints de TNE bien différenciées d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire [81, 90-91]. Quelques rapports de cas et une étude rétrospective récente en Italie ont montré une

possible activité de l'évérolimus chez les patients atteints de TNE pancréatique G3 [92-93].

Le sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase présentant des caractéristiques anti-angiogéniques, s'est révélé efficace dans les TNE pancréatiques bien différenciés [94]. L'activité a été démontrée dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, du sunitinib chez des patients atteints de TNE pancréatique bien différenciée avancée, avec une amélioration de la SSP médiane de 5,8 mois dans le groupe placebo à 12,6 mois dans le groupe sunitinib [95].

Un travail sur un petit échantillon de NNE de haut grade, comprenant au moins six patients atteints de TNE G-3, a montré des preuves de l'activité du sunitinib [96]. Quatre des six patients ont eu une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie sous traitement [96].

Ces résultats pour sunitinib et l'everolimus doivent être confirmés dans des populations plus importantes et ne sont pas suffisants pour proposer des thérapies ciblées comme traitement de première ligne dans les TNE G3.

### *2.5- immunothérapie*

A ce jour, il n'existe que peu de données sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI) dans les NNE avancés du tube digestif. Néanmoins, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires semblent être une option thérapeutique prometteuse dans les CNE progressifs ou les TNE de haut grade [97].

De multiples essais étudient actuellement l'activité des inhibiteurs de checkpoint chez les patients atteints de TNE.

L'essai KEYNOTE-158 a montré que le pembrolizumab avait une activité antitumorale limitée dans les TNE avancés G-1 et G-2 de différents sites, avec un ORR de 3,7% [98]. Certains rapports de cas ont décrit des réponses au traitement ou des survies prolongées chez des patients atteints de TNE de haut grade traités par ICI, ce qui suggère qu'ils constituent une option thérapeutique plus prometteuse dans cette population [97].

Un autre essai a évalué l'efficacité du spartalizumab, un anticorps monoclonal anti-PD-1, dans de multiples petites cohortes de patients atteints de NNE, y compris une cohorte de CNE peu différenciées G3 [99]. Les réponses étaient peu fréquentes et il est peu probable que ce médicament ait une activité significative en monothérapie. Plus récemment, l'essai DART a rapporté une activité prometteuse de l'immunothérapie combinée à l'ipilimumab et le nivolumab chez des patients atteints de NNE G3. 56% des patients (18/32) étaient atteints de NNE G3 d'origine non pancréatique. L'ORR était de 44% dans les NNE G3, alors qu'aucun ORR n'a été observé dans les TNE de niveau faible/intermédiaire [100].

Le rôle de l'immunothérapie dans les TNE de haut grade reste à élucider. D'autres études pourraient également porter sur l'association d'ICI et de chimiothérapie ou autre traitement dans la prise en charge thérapeutique du TNE G-3. Jusqu'à ce jour, l'ICI pour les TNE G-3 ne peut être proposé que dans le cadre d'essais cliniques.

### *2.6-La thérapie par radionucléides à base de récepteurs peptidiques*

La thérapie par radionucléides à base de récepteurs peptidiques (PRRT) a montré une activité prometteuse chez les patients atteints de TNE bien

différenciées qui expriment des récepteurs de la somatostatine [101]. L'efficacité de la PRRT (Lutetium177 (177Lu)-Dotatate) et des analogues de la somatostatine a été prouvée dans une étude prospective de phase III sur 229 patients atteints de TNE de l'intestin moyen à un stade avancé et bien différencié, en comparaison avec un placebo et une dose élevée d'analogues de la somatostatine [101]. L'étude a montré un bénéfice en termes de survie sans progression à 20 mois avec 65,2 % dans le groupe 177Lu-Dotatate et 10,8 % dans le groupe témoin. De même, le taux de réponse était de 18 % dans le groupe PRRT contre 3 % dans le groupe témoin [101].

Les TNE G3 présentent des caractéristiques uniques, non seulement en termes d'avidité de la TEP-FDG, mais aussi en termes d'expression des récepteurs de la somatostatine (87 à 92 % de positifs sur l'IRS) [23,47]. Ces caractéristiques font de la PRRT une option thérapeutique potentiellement pertinente chez ces patients [102, 103-104].

Pour l'instant, la PRRT peut être considérée comme un choix pour les patients atteints de TNE G3 exprimant la somatostatine, en particulier en cas de progression sous traitement par analogue de la somatostatine, mais la séquence optimale par rapport aux autres options de traitement n'est pas connue.

## **VII-PRONOSTIC**

Le pronostic global est principalement basé sur la charge tumorale (surtout en présence de métastases hépatiques), le taux de différenciation et

de prolifération des cellules, mais aussi le site initial de la tumeur (risque d'occlusion en cas de TNE de l'intestin moyen).

Les TNE G3 du tube digestif sont considérés comme ayant un pronostic plus favorable que les que les CNE mais présentent une évolution plus défavorable que les TNE G1 et G2. La survie globale pour ces patients était significativement meilleure que celle des patients atteints de CNE (99 mois vs. 17 mois) mais pire que pour les TNE G1 et G2 [23].

Dans le cas du NNE pancréatique, la survie globale des patients atteints de TNE G2 et de TNE G3 était similaire (67,8 et 54,1 mois, respectivement), ce qui était significativement supérieur à celle des patients atteints de CNE (11 mois) [9].

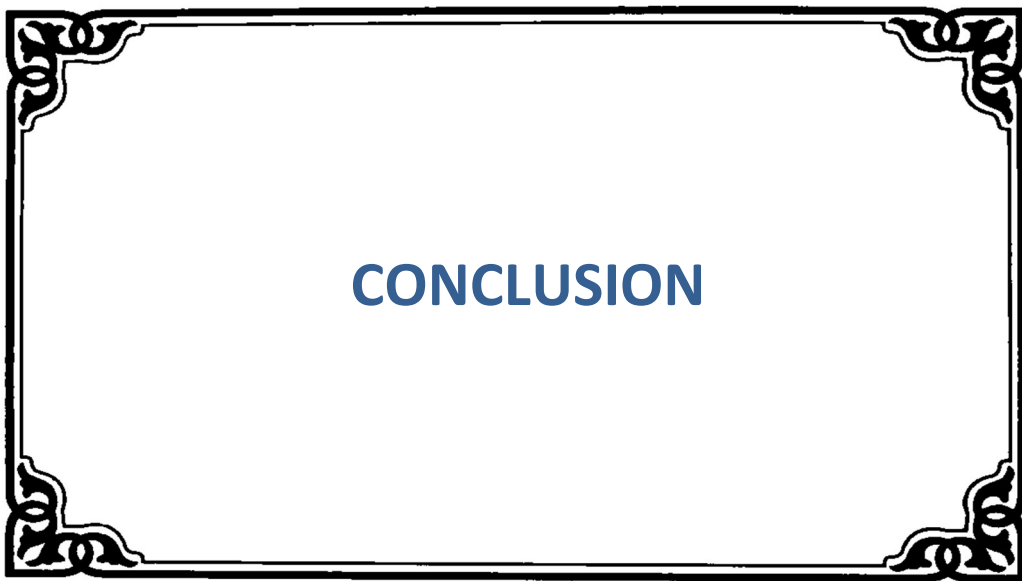
Nous avons résumé les résultats des principales études évaluant la médiane de survie des patients atteints de TNE G3.

<b>Etude</b>	<b>Médiane de survie en mois</b>
<b>Velayoudom-Céphise et al.[19]</b>	41
<b>Heetfeld et al. [23]</b>	99
<b>Basturk et al. [9]</b>	54
<b>Hijioka et al [62]</b>	42
<b>Raj et al. [14]</b>	52
<b>Kim et al. [22]</b>	87
<b>Notre série</b>	23.2

**Tableau XIII** : Les résultats des principales études évaluant la médiane de survie des patients atteints de TNE G3.

Dans notre étude le taux de médiane de survie est plus bas que celui retrouvé dans la littérature.

Cela est expliqué par le pourcentage élevé des stades avancés dans notre série (90% des patients métastatiques).la non accessibilité aux analogues de la somatostatine, aux thérapies ciblées, et à certaines techniques telles que la radiothérapie vectorisée et la chimio embolisation intra-artérielle hépatique explique également les taux de survie bas chez nos patients.



Les TNE G3 sont considérées comme une entité distincte sur le plan moléculaire, radiologique et pronostique par rapport aux CNE et aux TNE G1/G2. Cette entité représente environ un tiers des NNE G3 donc environ 5% des NNE GEP.

Le pronostic et le taux de réponse semblent plus proches des TNE G2 bien différenciées que des CNE, mais avec une survie globale moins bonne. Si le diagnostic n'est pas certain, une réévaluation pathologique doit être proposée rapidement, en particulier dans le site pancréatique où les TNE G3 sont plus fréquentes.

L'imagerie fonctionnelle joue un rôle crucial dans le diagnostic et la gestion du traitement des NNE.

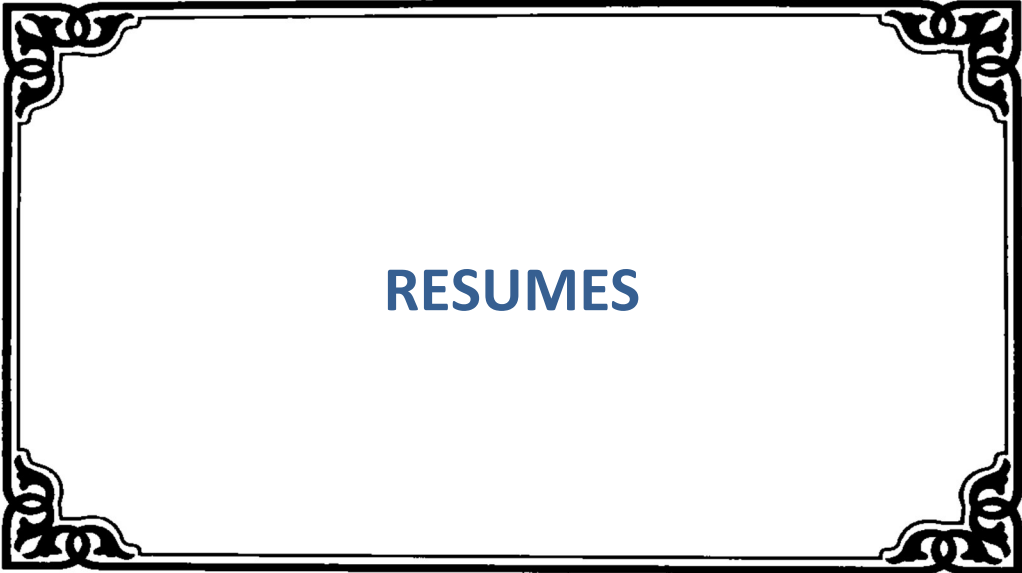
Le traitement n'est pas encore standardisé en raison du manque de données et de l'identification récente de ces tumeurs. Le traitement des TNE G-3 devrait toujours être discuté lors des réunions d'experts du NNE. Les traitements disponibles comprennent la chirurgie, la SSA, les thérapies dirigées vers le foie et la chimiothérapie. Il existe des résultats intéressants avec les thérapies ciblées, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire et la PRRT qui doivent être confirmés par des études futures.

Dans l'ensemble, après confirmation du diagnostic de TNE G3 par un pathologiste expérimenté, il est raisonnable de procéder à des tests d'imagerie des récepteurs de la somatostatine. Les patients soigneusement sélectionnés présentant des métastases hépatiques résécables doivent être envisagés pour une thérapie locorégionale agressive consistant en une chirurgie. Pour les patients dont la maladie est à un stade avancé et qui ont obtenu un résultat

positif à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine, il est raisonnable d'instaurer un traitement initial par des SSA. Au moment de la progression, une orientation vers la PRRT peut être envisagée étant donné les excellentes réponses observées avec ce traitement.

Comme le traitement à base de platine a une activité limitée dans les TNE G3, un traitement à base de témozolomide (tel que CAPTEM) est une option raisonnable, en particulier chez les patients atteints d'un cancer primaire du pancréas et/ou chez les patients atteints de TNE G3 présentant un comportement clinique agressif. D'autres régimes, tels que le sunitinib, l'évérolimus, ou la chimiothérapie telle que FOLFOX ou FOLFIRI, peuvent être envisagés

Dans l'ensemble, il est important de souligner que notre étude a des limites en raison de la rareté des études disponibles pour cette entité nouvellement introduite. Il existe un besoin médical non satisfait pour de nouveaux essais définissant la gestion médicale optimale de cette entité tumorale récemment définie, en prenant en considération les différents sites primaires et les caractéristiques moléculaires.



## RESUME

**Titre :** Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 3 gastroentéropancréatiques, particularité de la prise en charge. Expérience de l'institut national d'oncologie.

**Auteur :** Harrak Soukaina

**Mots clés :** Tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatique, néoplasie neuroendocrine, bien différencié grade 3, chimiothérapie

**Introduction:** Les TNE G3 bien différenciée constituent un sous-groupe nouvellement défini des néoplasies neuroendocrines. Par conséquent, la stratégie de traitement optimale pour ces tumeurs n'est pas claire. Le but de notre travail était de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette nouvelle entité des TNE à travers une série de 20 cas.

**Matériels et méthodes:** C'est une étude rétrospective menée à l'institut national d'oncologie de Rabat, incluant les patients diagnostiqués de TNE G3 bien différenciée gastroentéropancréatique histologiquement prouvé. Etalée sur une période de 3 ans entre octobre 2017 à octobre 2020.

**Résultats:** 20 cas ont été colligés. Nos patients se répartissent en 12 femmes (60%), et 8 hommes (40%) avec un sexe ratio de 1.5. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 55 ans (29-73). La localisation tumorale la plus fréquente était l'estomac (30%) suivie du pancréas (20%) et du colon (20%), puis du rectum (10%). 20% des patients avaient un primitif inconnu d'origine digestive. La majorité des malades étaient métastatiques au moment du diagnostic (90%), les localisations métastatiques étaient principalement hépatiques. La médiane de l'indice de prolifération Ki-67 était de 32.5% (21%-70%). Seulement 2 patients avec une tumeur localisée ont bénéficié une chirurgie de la tumeur primitive. Une métastasectomie a été réalisée chez deux patients présentant des métastases hépatiques. La chimiothérapie a été utilisée comme traitement palliatif chez 18 cas (90%). L'Etoposide platine était le régime le plus couramment utilisé. La médiane de survie était de 23,2 mois.

**Conclusion:** Le traitement des TNE G3 bien différenciées n'est pas encore standardisé en raison du manque de données. Des études prospectives évaluant les effets des différents traitements chez les patients atteints de TNE G3 sont nécessaires pour déterminer une stratégie optimale.

## ABSTRACT

**Titre :** Well-differentiated gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors; particularity of management. Experience of the National Institute of Oncology.

**Author :** Harrak Soukaina

**Key words:** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, neuroendocrine neoplasms; well-differentiated grade-3; chemotherapy.

**Summary:** Grade 3 well-differentiated neuroendocrine tumors are a newly defined subgroup of neuroendocrine neoplasms. Therefore the optimal treatment strategy for these tumors is unclear. The purpose of our work was to describe the diagnostic and therapeutic management of this new entity of neuroendocrine tumors through a series of 20 cases.

**Material and Method:** This is a retrospective study conducted at the National Institute of Oncology in Rabat, including patients diagnosed with histologically proven gastroenteropancreatic well differentiated G3 NET. Spread over a period of 3 years between October 2017 and October 2020.

**Results:** 20 cases were collected. Our patients were divided into 12 women (60%), and 8 men (40%) with a sex ratio of 1.5. The mean age at diagnosis was 55 years (29-73). The most frequent tumor location was the stomach (30%) followed by the pancreas (20%) and colon (20%), then the rectum (10%). 20% of patients had an unknown primary of digestive origin. The majority of patients were metastatic at the time of diagnosis (90%), the metastatic locations were mainly liver. The median Ki-67 proliferation index was 32.5% (21%-70%). Only 2 patients with a localized tumor underwent surgery of the primary tumor. Metastasectomy was performed in two patients with a secondary hepatic location. Chemotherapy was used as palliative treatment in 18 cases (90%). Etoposide platinum was the most commonly used regimen. The median survival was 23.2 months.

**Conclusion:** Treatment of well-differentiated G3 NET is not yet standardized due to lack of data. Prospective studies evaluating the effects of different treatments in patients with G3 NET are needed to determine an optimal strategy.

## ملخص

**العنوان:** أورام الغدد الصماء العصبية متميزة بشكل جيد من الدرجة 3 للجهاز الهضمي؛ خصوصية الإدارة التشخيصية و العلاجية , تجربة المعهد الوطني للأنكولوجيا

**المؤلف:** سكينه الحراق

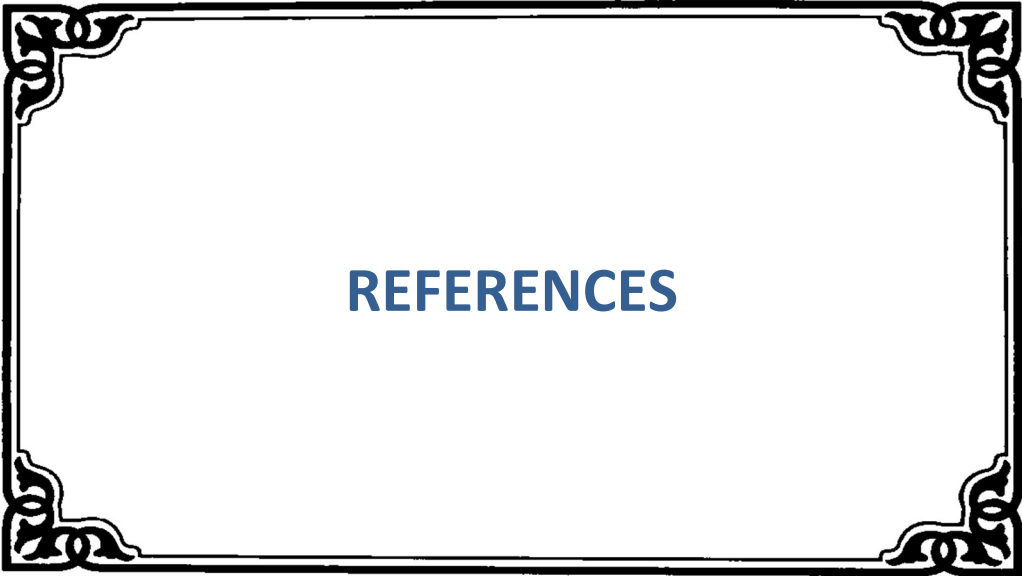
**الكلمات المفتاحية:** أورام الغدد الصماء العصبية للجهاز الهضمي, أورام الغدد الصماء العصبية، المتميزة بشكل جيد من الدرجة 3 ، العلاج الكيميائي.

**المقدمة:** تشكل أورام الغدد الصماء العصبية جيدة التمايز من الدرجة 3 مجموعة فرعية محددة حديثاً من أورام الغدد الصم العصبية. لذلك، فإن استراتيجية العلاج الأمثل لهذه الأورام غير واضحة. كان الهدف من عملنا هو وصف الإدارة التشخيصية والعلاجية لهذا النوع الجديد من أورام الغدد الصم العصبية من خلال سلسلة تتكون من 20 حالة.

**المعدات و المنهجية:** إنها دراسة إستيعادية أجريت في المعهد الوطني للأنكولوجيا بالرباط وتشمل جميع المرضى المصابين بمرض الأورام الهرمونية متميزة بشكل جيد من الدرجة 3 للجهاز الهضمي المؤكد بالتشريح المرضي على مدى 3 سنوات بين أكتوبر 2017 و أكتوبر 2020.

**النتائج:** لقد رصدنا 20 حالة أورام الغدد الصماء العصبية متميزة بشكل جيد من الدرجة 3 للجهاز الهضمي. ينقسم مرضانا إلى 12 امرأة (60%)، و 8 رجال (40%) بنسبة جنس تبلغ 1.5. كان متوسط العمر عند التشخيص 55 سنة (29-73). أكثر أماكن الورم انتشارا كانت المعدة (30%) يليها البنكرياس (20%) والقولون (20%) ، ثم المستقيم (10%). 20% من المرضى لديهم أصل غير معروف من الجهاز الهضمي. غالبية المرضى كانوا نقائلين في وقت التشخيص (90%)، كانت مواقع النقيلي الكبدية هي الأكثر شيوعاً. كان متوسط مؤشر الانتشار 32.5% (21%-70%). خضع مريضان فقط مصابان بورم موضعي لجراحة الورم الأولي. تم إجراء استئصال النقائل لاثنتان من المرضى الذين يعانون من نقائل الكبد. لقد استخدم العلاج الكيميائي كعلاج ملطف في 18 حالة (90%). كان البلاتين إيتوبوسيد هو العلاج الكيميائي الأكثر استخداماً. كان متوسط البقاء على قيد الحياة 23.2 شهرًا.

**الخلاصة:** علاج أورام الغدد الصماء العصبية جيدة التمايز من الدرجة 3 لم يتم توحيدده بعد بسبب نقص البيانات. هناك حاجة لدراسات مستقبلية لتقييم آثار العلاجات المختلفة على المرضى الذين يعانون من هذا المرض لتحديد الإستراتيجية المثلى



- [1] Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrinetumors with focus on French data. *Hepato-Gastro* 2013;20:160–6
- [2] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* janv 2008;9(1):61-72.
- [3] Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* déc 2012;26(6):691-703.
- [4] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61—72.
- [5] Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrinetumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727–33
- [6] Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The clinicopathologic heterogeneity of grade gastroenteropancreatic neuroendocrine Neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology* 2017;104:85–93
- [7] Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., editors. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 417

- [8] Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology, diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2017;105:196–200.
- [9] Basturk, O.; Yang, Z.; Tang, L.H.; Hruban, R.H.; Adsay, V.; McCall, C.M.; Krasinskas, A.M.; Jang, K.T.; Frankel, W.L.; Balci, S.; et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015, 39, 683–690.
- [10]. Fazio, N.; Milione, M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat. Rev.* 2016, 50, 61–67.
- [11] Velayoudom-Cephes FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013;20:649
- [12] Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015;39:683–90
- [13] Milione M, Maisonneuve P, Spada F, Pellegrinelli A, Spaggiari P, Albarello L, et al. The clinicopathologic heterogeneity of Grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology* 2017;104:85–93

- [14] Raj N, Valentino E, Capanu M, Tang LH, Basturk O, Untch BR, et al. Treatment response and outcomes of Grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology: well differentiated versus poorly differentiated. *Pancreas* 2017;46:296–301.
- [15]. Coriat, R.; Walter, T.; Terris, B.; Couvelard, A.; Ruszniewski, P. Gastroenteropancreatic well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: Review and position statement. *Oncologist* 2016.
- [16]. Jensen, R.T.; Bodei, L.; Capdevila, J.; Couvelard, A.; Falconi, M.; Glasberg, S.; Kloppel, G.; Lamberts, S.; Peeters, M.; Rindi, G.; et al. Unmet needs in functional and nonfunctional pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2019, 108, 26–36.
- [17] Pellat, A.; Wislez, M.; Svrcek, M.; Hammel, P.; Afchain, P.; Andre, T. Therapeutic management of poorly differentiated neuroendocrine lung tumors and neuroendocrine carcinomas of the digestive system. *Bull. Cancer* 2016.
- [18] Yao, J.C.; Hassan, M.; Phan, A.; Dago-Hoy, C.; Leary, C.; Mares, J.E.; Abdalla, E.K.; Fleming, J.B.; Vauthey, J.N.; Rashid, A.; 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2008, 26, 3063–3072.
- [19] Velayoudom-Cephe, F.L.; Duvillard, P.; Foucan, L.; Hadoux, J.; Chougnet, C.N.; Leboulleux, S.; Malka, D.; Guigay, J.; Goere, D.; Debaere, T.; et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr. Relat. Cancer* 2013, 20, 649–657.

- [20] Fazio, N.; Milione, M. Heterogeneity of grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: New insights and treatment implications. *Cancer Treat. Rev.* 2016, 50, 61–67.
- [21] Yao, J.C.; Hassan, M.; Phan, A.; Dagohoy, C.; Leary, C.; Mares, J.E.; Abdalla, E.K.; Fleming, J.B.; Vauthey, J.N.; Rashid, A.; et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 3063–3072.
- [22] Kim, H.; An, S.; Lee, K.; Ahn, S.; Park, D.Y.; Kim, J.-H.; Kang, D.-W.; Kim, M.-J.; Chang, M.S.; Jung, E.S.; et al. Pancreatic high-grade neuroendocrine neoplasms in the Korean population: A multicenter study. *Cancer Res. Treat.* 2020, 52, 263–276.
- [23] Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbathl, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(4):657–64. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0119>.
- [24] Scoazec, J.-Y.; Couvelard, A.; Monges, G.; Leteurtre, E.; Belleanne, G.; Guyétant, S.; Duvillard, P.; Danjoux, M.; Parot, X.; Lepage, C. Well-differentiated grade 3 digestive neuroendocrine tumors: Myth or reality? The PRONET study group. *J. Clin. Oncol.* 2012, 30, 4129.
- [25] Scoazec, J.-Y.; Couvelard, A.; Monges, G.; Guyétant, S.; Bisot-Locard, S.; Parot, X.; Lepage, C. Professional practices and diagnostic issues in neuroendocrine tumour pathology: Results of a prospective one-year survey among French pathologists (the PRONET study). *Neuroendocrinology* 2017, 105, 67–76.

- [26] Furnace MMG, Rundell C, Shah R, Luong TV, Krell D, Meyer T, et al. High Grade (G3) Gastro-enteropancreaticneuroendocrine neoplasms: should the newWHO classification apply to all? ENET; 2018. Presented at the 2019 16th annual conference of the EuropeanNeuroendocrine Tumor Society (ENETS) in Barcelona,Spain, March 2019.
- [27] Apostolidis, L.; Dal Buono, A.; Merola, E.; Jann, H.; Jäger, D.;Wiedenmann, B.;Winkler, E.C.; Pavel, M. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3).*Cancers* 2021, 13, 1936. [https:// doi.org/10.3390/cancers13081936](https://doi.org/10.3390/cancers13081936)
- [28] ALEX J. LIU ,a BENJAMIN E. UEBERROTH,a PATRICK W. MCGARRAH,b SKYE A. BUCKNER PETTY,c AYSE TUBA KENDI,d JASON STARR,eTIMOTHY J. HOBDAY,b THORVARDUR R. HALFDANARSON,b MOHAMAD BASSAM SONBOL. Treatment Outcomes of Well-Differentiated High-GradeNeuroendocrine Tumors*The Oncologist* 2021;26:383–388
- [29] Atif A. Hashmi , Javaria Ali , Syed Rafay Yaqeen , Omer Ahmed , Ishaq Azeem Asghar , Muhammad Irfan , Muhammad Ghani Asif , Muhammad M.. Edhi , Shumaila HashmClinicopathological Features of PrimaryNeuroendocrine Tumors ofGastrointestinal/Pancreatobiliary Tract WithEmphasis on High-Grade (Grade 3) WellDifferentiated Neuroendocrine Tumors*Cureus* 13(1): e12640. DOI 10.7759/cureus.12640
- [30] Calender, A. (2000). Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 62 Suppl 1, 3–18.
- [31] Komminoth P, Klöppel G, Korbonits M, Mete O, Scoazec JY, Stratakis CA. Multipleendocrine neoplasia type 1. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai

J, eds. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC; 2017. p. 243-7

[32] Marx SJ. Recent topics around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1296-301.

[33] Couvelard A, Hammel P, Komminoth P, Mete O, Pacak K, Perren A, et al. Von Hippel-Lindau syndrome. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC; 2017. p. 257-61.

[34] Johannessen, C.M., Reczek, E.E., James, M.F., Brems, H., Legius, E., and Cichowski, K. (2005). The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 8573–8578. *ction sur la protéine TSC2 (Johannessen et al., 2005).*

[35] de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* janv 2016;30(1):3-17.

[36] Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study. *International Journal of Cancer.* August 15, 2008;123(4):867–873.

[37] Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21:13 [PMID: 30868284 DOI: 10.1007/s11894-019-0684-7]

[38] Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, Walter T, Lombard-Bohas C, Niccoli P, Seitz JF, Hentic O, André T, Coriat R, Faivre S, Zappa M, Ruzniewski P, Pote N, Couvelard A, Raymond E. Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in

Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2018; 107: 24-31 [PMID: 29518779 DOI: 10.1159/000487237]

[39] Gladdy RA, Strong VE, Coit D, Allen PJ, Gerdes H, Shia J, Klimstra DS, Brennan MF, Tang LH. Defining surgical indications for type I gastric carcinoid tumor. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3154-3160 [PMID:19727959 DOI: 10.1245/s10434-009-0687-y]

[40] Manfredi S, Walter T, Baudin E, Coriat R, Ruzniewski P, Lecomte T, Laurenty AP, Goichot B, Rohmer V, Roquin G, Cojocararu OZ, Lombard-Bohas C, Lepage C, Morcet J, Cadiot G. Management of gastric neuroendocrine tumours in a large French national cohort (GTE). *Endocrine* 2017; 57: 504-511 [PMID: 28664309 DOI: 10.1007/s12020-017-1355-9]

[41] Hiripi E, Bermejo JL, Sundquist J et Hemminki K: Tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales familiales et cancers associés. *Ann Oncol* 2009; 20: pp. 950

[42] Haugvik SP, Hedenstrom P, Korsæth E et al. .Le diabète, le tabagisme, la consommation d'alcool et les antécédents familiaux de cancer comme facteurs de risque de tumeurs neuroendocrines du pancréas: revue systématique et méta-analyse. *Neuroendocrinologie* 2015; 101: 133-142.

[43] Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):68-81

[44] Halfdanarson, T.R.; Rabe, K.G.; Rubin, J.; Petersen, G.M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent Trend toward improved survival. *Ann. Oncol.* 2008, 19, 1727–1733.

- [45] Ito, T.; Igarashi, H.; Jensen, R.T. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: *Advances. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012, 26, 737–753.
- [46] Basturk, O.; Yang, Z.; Tang, L.H.; Hruban, R.H.; Adsay, V.; McCall, C.M.; Krasinskas, A.M.; Jang, K.T.; Frankel, W.L.; Balci, S.; et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015, 39, 683–690.
- [47] Raj, N.; Valentino, E.; Capanu, M.; Tang, L.H.; Basturk, O.; Untch, B.R.; Allen, P.J.; Klimstra, D.S.; Reidy-Lagunes, D. Treatment response and outcomes of grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology: Well differentiated versus poorly differentiated. *Pancreas* 2017, 46, 296–301.
- [48] Canellas, R.; Burk, K.S.; Parakh, A.; Sahani, D.V. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grade based on CT features and texture analysis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2018, 210, 341–346.
- [49] Guo, C.; Zhuge, X.; Wang, Z.; Wang, Q.; Sun, K.; Feng, Z.; Chen, X. Textural analysis on contrast-enhanced CT in pancreatic neuroendocrine neoplasms: Association with WHO grade. *Abdom. Radiol.* 2019, 44, 576–585.
- [50] Azoulay, A.; Cros, J.; Vullierme, M.-P.; de Mestier, L.; Couvelard, A.; Hentic, O.; Ruzniewski, P.; Sauvanet, A.; Vilgrain, V.; Ronot, M. Morphological imaging and CT histogram analysis to differentiate pancreatic neuroendocrine tumor grade 3 from neuroendocrine carcinoma. *Diagn. Interv. Imaging* 2020, 101, 821–830.

[51] Azoulaya, J. Crosb,c,e, M.-P. Vulliermea, L. de Mestierc,d,e, A. Couvelardb,c,e, O. Henticd,P. Ruzniewskic,d,e, A. Sauvanetf, V. Vilgraina,c,e, M. Ronota Morphological imaging and CT histogram analysis to differentiatepancreatic neuroendocrine tumor grade 3 from neuroendocrinecarcinomaA. 2020 Soci ´ et ´ e franc, aise de radiologie.<https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.06.006> 2211-5684/©Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

[52] Yordanova, A.; Biersack, H.-J.; Ahmadzadehfar, H. Advances in molecular imaging and radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3679.

[53] Binderup, T.; Knigge, U.; Loft, A.; Mortensen, J.; Pfeifer, A.; Federspiel, B.; Hansen, C.P.; Hojgaard, L.;Kjaer, A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: A head-to-head comparison of somatostatin receptorscintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J. Nucl. Med. O\_. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2010, 51,704–712.

[54] Binderup, T.; Knigge, U.; Loft, A.; Federspiel, B.; Kjaer, A. 18F fluorodeoxyglucose positron emissiontomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res. O\_. J. Am. Assoc.Cancer Res.* 2010, 16, 978–985.

[55] Anna Pellat and Romain Coriat Well Dierentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumorsof the Digestive Tract: A Narrative Review*J. Clin. Med.* 2020, 9, 1677; doi:10.3390/jcm9061677

- [56] Klöppel G, Adsay V, Capella C, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: update on the new WHO classification. *Am J Surg Pathol* 2017 [in press].
- [57] Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, Pfister D, Steiger K, Segler A, et al. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. *Mod Pathol* 2017;30:587–98.
- [58] Sigel, C.S.; Krauss Silva, V.W.; Reid, M.D.; Chhieng, D.; Basturk, O.; Sigel, K.M.; Daniel, T.D.; Klimstra, D.S.; Tang, L.H. Well differentiated grade 3 pancreatic neuroendocrine tumors compared with related neoplasms: A morphologic study. *Cancer Cytopathol.* 2018, 126, 326–335.
- [59] Joo Young Kima, Seung-Mo Hongb, Jae Y. Roc. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors, *Annals of Diagnostic Pathology* 29 (2017) 11–16 <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005>
- [60] Jean-Yves Scoazec, Anne Couvelard, pour le réseau tenpath. TNE du tube digestif : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. *Annales de pathologie* (2014)
- [61] Hijioka, S.; Hosoda, W.; Matsuo, K.; Ueno, M.; Furukawa, M.; Yoshitomi, H.; Kobayashi, N.; Ikeda, M.; Ito, T.; Nakamori, S.; et al. Rb loss and KRAS mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: A Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study. *Clin. Cancer Res.* 2017, 23, 4625–4632.
- [62]. Warner RR, O’Dorisio TM. Radiolabeled peptides in diagnosis and tumor imaging: clinical overview. *Semin Nucl Med* 2002;32:79–83

- [63] Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHOG3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol.* 2013;24(1):152–60. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds276>
- [64] Strosberg, J.R.; Coppola, D.; Klimstra, D.S.; Phan, A.T.; Kulke, M.H.; Wiseman, G.A.; Kvolts, L.K.; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. *Pancreas* 2010, 39, 799–800.
- [65] Garcia-Carbonero, R.; Sorbye, H.; Baudin, E.; Raymond, E.; Wiedenmann, B.; Niederle, B.; Sedlackova, E.; Toumpanakis, C.; Anlauf, M.; Cwikla, J.B.; et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016, 103, 186–194.
- [66] Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al. NANETS treatment guidelines: Well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735–752.
- [67] Rosenblum, R.E.; Harris, C.K.; Baeg, K.J.; Starr, J.A.; Brais, L.K.; Stashek, K.M.; Ward, S.C.; Katona, B.W.; Clancy, T.E.; Wisnivesky, J.P.; et al. Predictors of recurrence and survival in patients with surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2020, 49, 249–254. [CrossRef] [PubMed]
- [68] Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J et al. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12:361–379.

- [69] Zappa, M.; Abdel-Rehim, M.; Hentic, O.; Vullierme, M.-P.; Ruszniewski, P.; Vilgrain, V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target. Oncol.* 2012, 7, 107–116.
- [70] de Baere, T.; Deschamps, F.; Tselikas, L.; Ducreux, M.; Planchard, D.; Pearson, E.; Berdelou, A.; Leboulleux, S.; Elias, D.; Baudin, E. GEP-NETS update: Interventional radiology: Role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur. J. Endocrinol.* 2015, 172, R151–R166.
- [71] Rinke, A.; Müller, H.-H.; Schade-Brittinger, C.; Klose, K.-J.; Barth, P.; Wied, M.; Mayer, C.; Aminossadati, B.; Pape, U.-F.; Bläker, M.; et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 4656–4663.
- [72] Palazzo, M.; Lombard-Bohas, C.; Cadiot, G.; Matysiak-Budnik, T.; Rebours, V.; Vullierme, M.-P.; Couvelard, A.; Hentic, O.; Ruszniewski, P. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 25, 232–238.
- [73] Rinke, A.; Müller, H.-H.; Schade-Brittinger, C.; Klose, K.-J.; Barth, P.; Wied, M.; Mayer, C.; Aminossadati, B.; Pape, U.-F.; Bläker, M.; et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 4656–4663.

[74] Pape, U.-F.; Perren, A.; Niederle, B.; Gross, D.; Gress, T.; Costa, F.; Arnold, R.; Denecke, T.; Plöckinger, U.; Salazar, R.; et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012, 95, 135–156

[75] O’Toole, D.; Kianmanesh, R.; Caplin, M. ENETS 2016 Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: An update. *Neuroendocrinology* 2016, 103, 117–118.

[76] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e.V.; Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V. (NET-sgh); Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie, e.V. (DGHO), und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.; Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV); Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH); Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGEbV); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGNM); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE); et al. Practice guideline neuroendocrine tumors—AWMF-Reg. 021-27. *Z Gastroenterol.* 2018, 56, 583–681.

[77] Pavel, M.; Oberg, K.; Falconi, M.; Krenning, E.P.; Sundin, A.; Perren, A.; Berruti, A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2020, 31, 844–860.

- [78] Hadoux, J.; Malka, D.; Planchard, D.; Scoazec, J.Y.; Caramella, C.; Guigay, J.; Boige, V.; Leboulleux, S.; Burtin, P.; Berdelou, A.; et al. Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer* 2015, 22, 289–298.
- [77] Merola, E.; Dal Buono, A.; Denecke, T.; Arsenic, R.; Pape, U.F.; Jann, H.; Wiedenmann, B.; Pavel, M.E. Efficacy and Toxicity of 5-Fluorouracil-Oxaliplatin in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Pancreas* 2020, 49, 912–917. [CrossRef]
- [80] Spada, F.; Antonuzzo, L.; Marconcini, R.; Radice, D.; Antonuzzo, A.; Ricci, S.; Di Costanzo, F.; Fontana, A.; Gelsomino, F.; Luppi, G.; et al. Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Neuroendocrine Tumors: Clinical Outcomes and Preliminary Correlation with Biological Factors. *Neuroendocrinology* 2016, 103, 806–814.
- [81] Apostolidis L JD, Winkler E.C. Treatment outcomes for well differentiated grade 3 neuroendocrine tumors (NET G3). 2018.
- [82] Strosberg, J.R.; Fine, R.L.; Choi, J.; Nasir, A.; Coppola, D.; Chen, D.T.; Helm, J.; Kvols, L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011, 117, 268–275.
- [83] Kunz, P.L.; Catalano, P.J.; Nimeiri, H.; Fisher, G.A.; Longacre, T.A.; Suarez, C.J.; Yao, J.C.; Kulke, M.H.; Hendifar, A.E.; Shanks, J.C.; et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 4004.

- [84] Welin, S.; Sorbye, H.; Sebjornsen, S.; Knappskog, S.; Busch, C.; Oberg, K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011, 117, 4617–4622.
- [85] Sahu, A.; Jefford, M.; Lai-Kwon, J.; Thai, A.; Hicks, R.J.; Michael, M. CAPTEM in metastatic well-differentiated intermediate to high grade neuroendocrine tumors: A single centre experience. *J. Oncol.* 2019, 2019, 9032753. [CrossRef]
- [86] Moertel, C.G.; Hanley, J.A.; Johnson, L.A. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1980, 303, 1189–1194.
- [87] Moertel, C.G.; Lefkopoulo, M.; Lipsitz, S.; Hahn, R.G.; Klaassen, D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 519–523.
- [88] Brixi-Benmansour, H.; Jouve, J.-L.; Mitry, E.; Bonnetain, F.; Landi, B.; Hentic, O.; Bedenne, L.; Cadiot, G. Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2011, 43, 912–916.
- [89] Pavel, M.; Baudin, E.; Couvelard, A.; Krenning, E.; Öberg, K.; Steinmüller, T.; Anlauf, M.; Wiedenmann, B.; Salazar, R. Barcelona Consensus Conference participants ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012, 95, 157–176.

- [90] Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00817-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00817-X).
- [91] FDA U. Everolimus FDA approval. 2016.492 Fonseca PJ, Uriol E, Galvan JA, Alvarez C, Perez Q, Villanueva N, et al. Prolonged clinical benefit of everolimus therapy in the management of high-grade pancreatic neuroendocrine carcinoma. *Case Rep Oncol*. 2013;6(2):441–9. <https://doi.org/10.1159/000354754>.
- [93] Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, Antonuzzo L, Ibrahim T, Campana D, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3. *Pancreas*. 2017;46(3):302–5. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000762>.
- [94] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *NEngl J Med*. 2011;364(6):501–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>.
- [95] Faivre S, Niccoli P, Castellano D, Valle JW, Hammel P, Raoul JL, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol*. 2017;28(2):339–43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw561>.
- [96] Pellat, A.; Dreyer, C.; Couffignal, C.; Walter, T.; Lombard-Bohas, C.; Niccoli, P.; Seitz, J.F.; Hentic, O.; André, T.; Coriat, R.; et al. Clinical and biomarker evaluations of Sunitinib in patients with grade 3 digestive neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2018, 107, 24–31.

[97] Weber, M.M.; Fottner, C. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with neuroendocrine neoplasia. *Oncol. Res. Treat.* 2018, 41, 306–312.

[98] Strosberg, J.; Mizuno, N.; Doi, T.; Grande, E.; Delord, J.-P.; Shapira-Frommer, R.; Bergsland, E.; Shah, M.; Fakih, M.; Takahashi, S.; et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced neuroendocrine tumors: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Clin. Cancer Res.* 2020, 26, 2124–2130.

[99] J.C. Yao, J. Strosberg, N. Fazio, M.E. Pavel, P. Ruzsniwski, E. Bergsland, D. Li, S. Tafuto, N. Raj, D. Campana, S. Hijioka, M. Raderer, R. Guimbaud, P. Gajate, S. Pusceddu, A. Reising, E. Degtyarev, B. Mookerjee, P. Aimone, S. Singh. Activity & safety of spartalizumab (PDR001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET) of pancreatic (Pan), gastrointestinal (GI), or thoracic (T) origin, & gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma (GEP NEC) who have progressed on prior treatment (Tx) ESMO. 2018. Presented at the 2018 annual European Society for Medical Oncology in Munich, Germany, 2018. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Activity-Safety-of-Spartalizumab-PDR001-in-Patients-pts-With-Advanced-Neuroendocrine-Tumors-NET-of-Pancreatic-Pan-Gastrointestinal-GI-or-Thoracic-T-Origin-Gastroenteropancreatic-Neuroendocrine-Carcinoma-GEP-NEC-Who-Have-Progressed-on>

[100] Patel SP. CT039 - A phase II basket trial of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) S1609: the neuroendocrine cohort. 2019.

Presented at the 2019 Annual Conference of the American Association for Cancer Research (AACR) in Atlanta, Georgia, USA, 2019.

[101] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of (177)Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>.

[102] Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfar H, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):227–39. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0424>. Very important retrospective study showing the efficacy of PRRT in NET G3.

[103] Nicolini S, Severi S, Ianniello A, Sansovini M, Ambrosetti A, Bongiovanni A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):923–30. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3925-8>.

[104] Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Muller D, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy in grade 3 neuroendocrine neoplasms: safety and survival analysis in 69 patients. *J Nucl Med*. 2019;60(3):377–85. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215848>.